

La Sindrome Metabolica

G. Borretta, C.G. Croce

S.C. di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, A.S.O. "S. Croce e Carle", Cuneo

Riassunto

La Sindrome Metabolica (SM) definisce la frequente associazione di anomalie metaboliche correlate a un rischio aumentato di sviluppare diabete e malattia cardiovascolare. Benché riconosciuta come entità clinica autonoma, il suo reale valore clinico e prognostico è tuttora oggetto di discussione. E' tuttavia indubbio che la diagnosi di SM costituisce uno strumento di semplice applicazione clinica per la selezione di soggetti a rischio e più in generale per combattere l'epidemia di obesità e gli stili di vita sedentari. L'aumento di adiposità è il principale fattore causale della SM; l'aumento del turnover di acidi grassi liberi e del rilascio di adipochine correlati all'espansione adiposa inducono infatti uno stato di insulino-resistenza che è ritenuto l'elemento patogenetico unificante le varie componenti della SM. Infine, alcune endocrinopatie, anche nella forma subclinica di più frequente osservazione, risultano spesso associate alla SM; a tale riguardo, però, mancano prove conclusive della efficacia del loro trattamento sulle varie componenti della SM e soprattutto sugli outcomes ad essa correlati.

Summary

The Metabolic Syndrome

The Metabolic Syndrome (MS) represents a cluster of metabolic abnormalities that are risk factors for diabetes and cardiovascular disease. Though MS is recognized as an autonomous clinical entity, its true clinical and prognostic value is still debated. Actually the diagnosis of MS is an easy clinical tool to select high risk subjects and on the whole to fight the increasing obesity and sedentary lifestyles. Excess of adiposity is the main causal factor of MS; the increase of free fatty acids metabolic turn over and the release of adipokines, related to obesity, lead to an insulin resistant state that represents the unifying pathogenetic mechanism of the MS components. Moreover, some endocrine diseases, also in their more frequent subclinical presentation, are often linked to the MS phenotype. Therefore it remains to be demonstrated that the treatment of these endocrinopathies improves MS outcomes.

Key-words: Metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular disease, obesity.

Il termine sindrome metabolica (SM) definisce l'aggregazione nello stesso individuo di molteplici fattori di rischio per lo sviluppo del diabete tipo 2 (DMT2) e della malattia cardiovascolare: iperglicemia, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL-colesterolo, ipertensione arteriosa e obesità centrale¹. Queste anomalie coesistono frequentemente nella popolazione generale (circa 25% degli adulti negli USA) anche se la loro prevalenza ed interazione sono spesso diverse nei due sessi, nelle varie fasce di età e anche tra diversi gruppi etnici.

Oggi la SM è riconosciuta come entità clinica autonoma, con specifico codice di identificazione nosologica nella versione aggiornata del nomenclatore internazionale (ICD-IX: 277.7), peraltro non ancora adottata in Italia; ciononostante restano aperti alcuni problemi riguardo alla sua

definizione diagnostica e soprattutto al significato clinico e prognostico della SM.

Dal 1998 vari organismi internazionali, tra cui autorevoli società scientifiche, hanno fornito indicazioni sulle modalità di diagnosi¹ (Tab. I). Tuttavia la proposta di criteri diagnostici in parte divergenti o contrastanti e in una certa misura arbitrari, non basati cioè su solide evidenze, ha suscitato negli ultimi anni un acceso dibattito tra esperti. Infine nei mesi scorsi, una commissione congiunta, promossa da autorevoli associazioni scientifiche internazionali, ha pubblicato una nuova *consensus* sulla definizione diagnostica della SM² (Tab. II).

Le principali critiche espresse nei confronti della SM sono: alcuni fattori di rischio maggiori per diabete e malattia cardiovascolare non sono inclusi nella definizione clinica; dif-

ferenti combinazioni di anomalie conferiscono diversi livelli di rischio; la misurazione della glicemia può essere da sola un buon fattore predittivo per diabete; la SM può non essere un fattore di rischio indipendente rispetto alle sue singole componenti; i valori di riferimento per obesità nei differenti gruppi etnici non sono basati su chiari criteri di evidenza.

L'incertezza sulla definizione dei criteri diagnostici, tra cui l'inclusione o meno del diabete, i dubbi sulla insulino-resistenza quale elemento patogenetico unificante le diverse componenti della SM, una limitata efficacia predittiva del rischio cardiovascolare, hanno indotto autorevoli studiosi ad avanzare seri dubbi sul vantaggio clinico di dia-

gnosticare la SM³.

Tale perplessità è almeno in parte condivisibile se pensiamo, ad esempio, che in varie popolazioni l'applicazione dei criteri diagnostici proposti da IDF raddoppia la prevalenza di malattia accertata secondo i criteri dell'ATP III. Un altro problema aperto è se la SM sia un valido strumento di predizione del rischio. Recenti metanalisi⁴ hanno stimato che la SM risulta maggiormente predittiva di DMT2 (rischio relativo: 3.1-5.1) che di malattia cardiovascolare (rischio relativo: 1.7-1.9), almeno nel breve- medio periodo (<15 anni). L'elevato valore predittivo del rischio di diabete è da attribuire alla stessa natura della SM, i cui componenti sono tutti predittori indipendenti di DM. Al

Tabella I. Criteri diagnostici della S.M.

Anormalità	AHA-NHLBI Qualsiasi combinazione di 3 anomalie	IDF Obesità centrale +2 ulteriori anomalie	NCEP-ATPIII Qualsiasi combinazione di 3 anomalie	WHO Iperglicemia o insulino resistenza +2 ulteriori anomalie
Iperglicemia	FPG>5.6 mmol/l o diabete noto	FPG>5.6 mmol/l o diabete noto	FPG>6.1 mmol/l o diabete noto	FPG>6.1 mmol/l o IGT o diabete noto
Insulinoresistenza				HOMA-IR nel quartile più alto della popolazione
Obesità centrale	Vita≥102 cm in uomini e ≥88 cm in donne	Vita≥94 cm negli uomini e ≥80 cm nelle donne	Vita>102 cm in uomini e >88 cm in donne	Vita/fianchi>0.90 negli uomini e >0.85 nelle donne e/o BMI≥30
Ipertensione	Sistolica≥130 e/o diastolica≥85 mmHg e/o trattamento	Sistolica≥130 e/o diastolica≥85 mmHg e/o trattamento	Sistolica≥130 e/o diastolica≥85 mmHg e/o trattamento	Sistolica≥140 e/o diastolica≥90 mmHg e/o trattamento
Ipertrigliceridemia	≥1.7 mmol/l o trattamento	≥1.7 mmol/l o trattamento	≥1.7 mmol/l o trattamento	
Basso HDL colesterolo	<1.03 mmol/l negli uomini o <1.29 mmol/l nelle donne o trattamento	<1.03 mmol/l negli uomini o <1.29 mmol/l nelle donne o trattamento	<1.03 mmol/l negli uomini o <1.29 mmol/l nelle donne o trattamento	
Dislipidemia				TG≥1.7 mmol/l e/o HDL-C<1.03 mmol/l negli uomini o <1.29 mmol/l nelle donne o trattamento
Microalbuminuria				UAE>20mcg/min o ACR>30 mg/g

Tabella II. Nuovi criteri di diagnosi clinica della S.M.

Criteri	Valori
Aumento circonferenza vita	Popolazione specifica
Ipertrigliceridemia (la terapia farmacologica per TG aumentati è un indicatore alternativo)	≥150 mg/dl (1.7 mmol/l)
Colesterolo HDL ridotto(o terapia per livelli di C-HDL ridotti)	<40 mg/dl (1.0 mmol/l) nei maschi <50 mg/dl (1.3 mmol/l) nelle femmine
Ipertensione arteriosa (o terapia antiipertensiva in paziente con storia di ipertensione arteriosa)	PA _s ≥130 e/o PA _d ≥85 mmHg
IFG (o terapia ipoglicemizzante in paziente iperglicemico)	≥100 mg/dl

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 (*Alberti KGMM et al. Circulation.2009;120:1640-1645*).

contrario i criteri diagnostici di SM escludono numerosi fattori di rischio cardiovascolare, quali età, fumo, familiarità ed ipercolesterolemia che evidentemente ne indeboliscono il potere predittivo.

Il rischio cardiovascolare a breve termine risulterebbe infatti meglio definito da altri strumenti, quale ad esempio il Framingham Risk Score. Va comunque sottolineato che il valore predittivo di rischio cardiovascolare della SM aumenta considerevolmente quando il diabete emerge.

Nonostante critiche ed elementi di incertezza è comunque opinione diffusa che la SM possa costituire non solo un interessante costrutto fisiopatologico ma altresì un utile strumento clinico per il medico pratico. Tra gli elementi positivi della SM come fattore predittivo di diabete e malattia cardiovascolare, vanno sottolineati: non includendo l'età è in grado di identificare un elevato rischio anche nei soggetti giovani; è dicotomico; è utile per spiegare ai pazienti il legame patogenetico tra le sue varie componenti; è più semplice da calcolare rispetto ad una complessa equazione di calcolo del rischio; è correlata ad un rischio di 3-5 volte maggiore per diabete e 1.7-1.9 volte per malattia cardiovascolare; può essere particolarmente utile come fattore predittivo di rischio a lungo termine. Il principale valore sul piano clinico della SM è quello di offrire un modello semplice e di facile applicazione per la selezione dei soggetti a rischio di diabete e malattie cardiovascolari. La consapevolezza della SM infatti costituisce uno stimolo a ricercare scrupolosamente nel singolo paziente l'aggregazione dei vari componenti della SM e, nel contempo, a valorizzare in modo appropriato singole alterazioni metaboliche altrimenti considerate di secondaria importanza come IFG/IGT o ipertrigliceridemia. Da una prospettiva di salute pubblica, il maggior vantaggio di focalizzare l'attenzione sulla SM è sicuramente quello di promuovere stili di vita volti a combattere l'epidemia di obesità e di favorire interventi specifici di prevenzione e controllo sui fattori di rischio cardiovascolare.

La SM presenta ulteriori aspetti che rivestono particolare interesse per lo specialista endocrinologo, quali la fisiopatologia e il rapporto tra SM ed endocrinopatie, in particolare quelle emergenti di tipo subclinico.

Sul piano fisiopatologico l'insulinoresistenza (IR) è considerata il fattore patogenetico principale e unificante le diverse componenti della sindrome. Le cause di IR sono molteplici e solo in parte conosciute. Accanto a fattori genetici predisponenti è evidente che l'accumulo adiposo rappresenta il fattore causale predominante. L'adiposità viscerale e quindi l'obesità centrale avrebbero un peso patogenetico maggiore rispetto alla espansione del tessuto adiposo sottocutaneo. Non vi è alcun dubbio che l'obesità sia il principale fattore di rischio per lo sviluppo della SM e che l'aumento della prevalenza della SM a livello mondiale sia strettamente correlato con l'aumento della prevalenza dell'obesità. L'eccesso adiposo è associato a un aumento del turnover e delle concentrazioni plasmatiche di acidi grassi liberi (FFA). Il maggior rilascio di FFA provoca resistenza alla azione insulinica nei tessuti bersaglio, riducendo a livello muscolare l'*uptake* e l'ossidazione del glucosio e stimolando nel fegato la neoglucogenesi e la sintesi di VLDL. L'ipertrigliceridemia favorisce a sua volta il trasferimento di trigliceridi alle HDL, accelerandone la clearan-

za plasmatica. I meccanismi cellulari alla base della IR correlata all'iperafflusso di FFA sono complessi e coinvolgono vari sistemi enzimatici postrecettoriali; tra questi assumono particolare importanza l'attivazione di PKC, che aumenta la fosforilazione di IRS1 inibendo così la traslocazione di GLUT4, e del *pathway* pro-infiammatorio NFkB-correlato. Recentemente è stata anche sottolineata l'importanza della infiltrazione adiposa dei tessuti quale ulteriore conseguenza dell'*overload* lipidico. Questo fenomeno, oltre ad aggravare sensibilmente la resistenza insulinica, darebbe origine a fenomeni di sofferenza cellulare fino alla (lipo)apoptosi, tali da determinare nel tempo una progressiva insufficienza d'organo (teoria della lipotossicità)⁵.

A partire dagli anni novanta, con la scoperta della leptina, ormone adipocitario secreto in risposta all'accumulo adiposo, in grado di inibire centralmente l'introito calorico e di stimolare in periferia l'ossidazione lipidica, è emersa con sempre maggiore evidenza la capacità del tessuto adiposo, per questo anche definito "organo adiposo"⁶, di intervenire direttamente nella regolazione del metabolismo energetico mediante rilascio di numerose sostanze proteiche, ad azione paracrina ed endocrina, denominate adipochine. Alcune adipochine sono dotate di effetto pro-infiammatorio e trombotico e risultano coinvolte nello sviluppo di IR (IL-6, TNF-alfa); altre, come l'adiponectina, favoriscono l'azione insulinica e svolgono un ruolo antinfiammatorio e antiaterogeno.

Tuttavia deve ancora essere chiarito il ruolo delle adipochine quali markers clinici di espansione adiposa e soprattutto il loro effettivo contributo patogenetico allo sviluppo delle complicanze cardiometaboliche della SM.

Anche alcune endocrinopatie risultano frequentemente associate ad anomalie metaboliche tipiche della SM. La sindrome di Cushing in particolare si manifesta abitualmente con fenotipo sovrapponibile alla SM. Recentemente è stato ipotizzato che anche le forme subcliniche di malattia, molto più frequenti e spesso associate ad incidentaloma surrenalico, possano rappresentare una causa comune di SM. Altri studi riportano un aumento di IR e di anomalie glicolipidiche e pressorie in varie endocrinopatie relativamente frequenti come l'iperaldosteronismo primario, la PCOS, l'iperparatiroidismo primario, l'ipotiroidismo e l'ipopituitarismo o di più rara osservazione come l'acromegalia; ulteriori evidenze supportano anche una relazione tra ipovitaminosi D e SM.

Occorre però precisare che a tutt'oggi non sono disponibili studi epidemiologici consistenti e soprattutto mancano prove conclusive di un nesso causale tra alcune endocrinopatie e SM.

In altri termini, la SM costituisce tuttora un terreno fertile anche per la ricerca clinica in ambito endocrinologico; servono studi che definiscano la prevalenza di endocrinopatie nei pazienti affetti da SM, l'eventuale utilità di uno screening sistematico o mirato, e soprattutto valutino l'impatto del loro trattamento sulle varie componenti della SM e sugli *outcomes* ad essa correlati.

Bibliografia

1. Bonora E. La sindrome metabolica fra controversie e dati di fatto. Quaderni di Diabetologia nella pratica clinica 2007; 1: 5-14.
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM. 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; 120:1640-5.

3. Kahn R. The Metabolic syndrome-what is the clinical usefulness. *Lancet* 2008; 371:1892-3.
4. Cameron A. The metabolic syndrome: validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction. *Maturitas* 2010; 65:117-21.
5. Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 761-5.
6. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444:881-7.