

Sindrome metabolica: criteri diagnostici, patogenesi e aspetti clinico-terapeutici

Nell'identificazione dei soggetti ad alto rischio per sindrome metabolica diverse sono le questioni ancora aperte: l'introduzione di marker clinici di insulinoresistenza, l'integrazione dei risultati dei test da carico glucidico e dei livelli di lipidemia, nonché una migliore definizione del ruolo esercitato da fattori infiammatori, protrombotici e genetici

a cura di **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Angelo Benvenuto**³, **Marco Sperandeo**⁴, **Gianluigi Vendemiale**⁵, **Gaetano Serviddio**⁶, **Massimo Errico**⁷

► Introduzione

La prevenzione cardiovascolare rappresenta oggi una emergenza socio-sanitaria a livello internazionale sia per i paesi sviluppati sia per i paesi in via di sviluppo, sia per i sistemi sanitari pubblici che quelli privati o su base assicurativa. Negli ultimi anni, le linee guida internazionali per la prevenzione della malattia cardiovascolare in generale si sono orientate alla valutazione non solo dell'entità del singolo fattore di rischio (valore assoluto di pressione arteriosa, colesterolemia, ecc.) ma soprattutto alla valutazione del rischio cardiovascolare globale legato alla contemporanea presenza di più fattori di rischio che meglio definisce la probabilità che un singolo individuo ha di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore nell'arco, in genere, di 5-10 anni. Mentre da anni esiste una

sostanziale condivisione di quali siano i fattori di rischio che andrebbero valutati nell'intera popolazione per avere interventi di prevenzione che siano allo stesso tempo efficaci e costo-efficaci, solo più recentemente è stata definita l'importanza della sindrome metabolica.

La sindrome metabolica è una condizione presente nel 20-25% della popolazione generale ed è caratterizzata da obesità viscerale, dislipidemia, alterazioni del metabolismo glucidico ed ipertensione arteriosa. Alla base di questa sindrome si ritrova una resistenza all'azione insulinica, accompagnata da uno stato proinfiammatorio e protrombotico.

► Definizione e classificazione

La sindrome metabolica è un insieme di alterazioni con una principale conseguenza: un marcato aumento delle malattie cardiovascolari. A partire dalla sua descrizione iniziale come "sindrome dell'obesità androide" da parte di Vague nel 1956, la sindrome ha assunto diversi nomi, comprendenti "sindrome dell'ipertensione dislipidemica" (Williams nel 1988), "sindrome X" (Reaven nel 1988), "sindrome da insulinoresistenza" (De Fronzo nel 1991), "sindrome dismetabolica" (OMS nel 1998) e "sindrome

plurimetabolica" (Muggeo, 2001). Risale sempre al 2001 la definizione formulata dall'Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program (NCEP), secondo la quale la diagnosi viene posta quando sono presenti 3 o più di 3 dei seguenti fattori di rischio: circonferenza dei fianchi negli uomini >102 cm e nelle donne >88 cm, trigliceridemia >150 mg/dl, HDL-C negli uomini <40 mg/dl e nelle donne <50 mg/dl, pressione arteriosa >130/85 mmHg, glicemia a digiuno > 110 mg/dl. La principale conseguenza della sindrome metabolica sono le patologie cardiovascolari aterosclerotiche, e diverse componenti della sindrome rappresentano noti fattori di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi. Una maggiore conoscenza della diagnosi di sindrome metabolica porterà presumibilmente in futuro all'identificazione di fattori di rischio addizionali e, a sua volta, ad una migliore identificazione dei pazienti ad alto rischio. I fattori di rischio associati alla sindrome metabolica, non compresi nei criteri del NCEP Adult Treatment Panel III, sono markers dell'infiammazione [proteina C-reattiva, fibrinogeno, citochine (IL-6, IL-10, TNF- α), molecole di adesione (ICAM-1, VCAM)], della protrombosi [PAI-1, D-dimero, fibrino-

Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

¹Dirigente Medico S.C. Pronto Soccorso

²Dirigente Medico S.C. Cardiologia-UTIC

³Direttore S.C. Medicina Interna

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"

San Giovanni Rotondo (FG)

⁴Dirigente Medico S.C. Medicina Interna

Policlinico di Foggia AOU "Ospedali Riuniti"

⁵Direttore Dipartimento Internistico

⁶Dirigente Medico S.C. Medicina Interna

Ospedale Ente Ecclesiastico "F. Miulli"

Acquaviva delle Fonti (BA)

⁷Direttore S.C. Medicina Interna

peptide A] e dello stress ossidativo [LDL-C ossidate, perossidi lipidici].

I più recenti criteri per la diagnosi di sindrome metabolica sono stati proposti dall'International Diabetes Federation (IDF) nel 2009 e richiedono la presenza di obesità addominale che viene definita con diversi cut-off di circonferenza addominale a seconda dell'etnia di appartenenza (per gli europei: ≥ 94 cm nei maschi e ≥ 80 cm nelle femmine) e la presenza di almeno due tra i seguenti criteri: trigliceridi ≥ 150 mg/dl, colesterolemia HDL < 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine o terapia ipolipemizzante, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg o terapia antiipertensiva, glicemia a digiuno > 100 mg/dl o pregressa diagnosi di diabete mellito tipo 2.

La circonferenza addominale, criterio chiave in entrambe le definizioni, è predittiva di rischio cardiovascolare: ogni 5 cm di incremento si associa, infatti, a un aumento dell'11.9% del rischio di decesso per malattia cardiovascolare.

In conclusione, l'identificazione dei soggetti con sindrome metabolica trova la sua utilità clinica nella necessità, in un paziente con un fattore di rischio cardiovascolare, di ricercarne altri. Si tratta quindi di uno strumento utile e facilmente applicabile nella pratica clinica per identificare precocemente i pazienti a rischio al fine di impostare un appropriato monitoraggio e adeguate strategie terapeutiche.

► Fisiopatologia clinica

La patogenesi della sindrome metabolica è multifattoriale, comprendendo cause sia genetiche sia ambientali. La difficoltà nel definire i meccanismi patogenetici è giustificata dalla eterogeneità dei fenotipi, determinati dalla diversa combinazione dei fattori indicati come diagnostici nelle differenti definizioni riportate in letteratura. Tuttavia, l'insulinoreistenza viene vista come il possibile meccanismo patogenetico comune alla base

della sindrome metabolica. Il termine di insulinoreistenza descrive uno stato di disregolazione dell'omeostasi glucosio-insulina caratterizzata da una ridotta capacità dell'insulina nello stimolare le sue azioni a livello epatico, muscolare e del tessuto adiposo. Quest'ultimo aspetto è interessante alla luce dell'associazione fra obesità e insulinoreistenza, anche se non è ben chiarita quale sia la relazione causa-effetto tra tali condizioni.

Il ruolo, evidenziato negli ultimi anni, del tessuto adiposo come organo con funzioni immuno-metaboliche-endocrine potrebbe spiegare un'azione diretta dell'obesità nel determinare la sindrome metabolica. È stato evidenziato che il tessuto adiposo viscerale è in grado di interferire con l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, di produrre adipochine (tra cui leptina, resistina, visfatina), di produrre molecole protrombotiche come il PAI-1 e di secernere citochine proinfiammatorie come il TNF-alfa, IL-1 e IL-6.

Altri studi evidenziano invece il ruolo della disfunzione endoteliale, ma anche in questo caso non è ben chiaro se essa sia il meccanismo che dà inizio alla sindrome o se sia essa stessa conseguenza di uno dei diversi fattori della sindrome metabolica, in particolare della ipertensione arteriosa. L'insulinoreistenza si esplica infatti anche a livello della cellula endoteliale: in condizioni fisiologiche l'insulina induce la produzione dell'enzima ossido nitrico sintetasi da parte della cellula endoteliale; in caso di insulinoreistenza si ha una riduzione della produzione di questo enzima con conseguente riduzione della produzione di ossido nitrico, importante molecola con azione protettiva (poiché regola le resistenze vascolari determinando vasodilatazione arteriosa e venosa), antiaterogena e antitrombotica nei confronti dell'endotelio vascolare (inoltre si verifica un aumento di produzione di endotelina, ad opera delle cellule endoteliali danneggiate, che ha un alto potere vasocostrittore).

Secondo altre ipotesi patogenetiche, la sindrome metabolica sarebbe conseguenza di una alterata funzione neuroendocrina caratterizzata da una iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente ipercortisolemia: tale alterazione porterebbe all'aumento del tessuto adiposo viscerale ed alla mobilitazione di acidi grassi liberi mediante l'attivazione della lipoprotein-lipasi. Altri studi avanzano l'ipotesi di una alterazione del metabolismo periferico del cortisolo con alterazione dei sistemi enzimatici dell'11-b-idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 1 e della 5-alfa-reduttasi con conseguente aumento della quantità biologicamente attiva del cortisolo a livello del tessuto adiposo.

Prendiamo in considerazione in maniera individuale ciascuna componente della sindrome metabolica, pur riconoscendo il fatto che tra i criteri esiste una sovrapposizione.

Obesità

L'obesità è un importante fattore di rischio per il diabete di tipo 2 e le patologie cardiovascolari. Il tessuto adiposo viscerale è stato proposto come la principale sede di deposizione lipidica associata alle conseguenze metaboliche dell'obesità. Si ritiene che l'adiposità viscerale, o centrale, rappresenti l'evento iniziale che conduce allo sviluppo di insulinoreistenza, attraverso un aumento del flusso di acidi grassi liberi nel circolo portale e nel circolo sistemico. Il tessuto adiposo viscerale può anche contribuire allo sviluppo di altre cause di aumento del rischio aterosclerotico, comprendenti fattori infiammatori, protrombotici e fibrinolitici.

Alterazioni del metabolismo lipidico

Le caratteristiche alterazioni del metabolismo lipidico descritte nella sindrome metabolica sono l'ipertrigliceridemia, la presenza di bassi livelli di HDL-C (responsabili della rimozione di colesterolo dalla parete vasale) e di livelli

elevati (o spesso normali) di LDL-C (che favoriscono l'accumulo di colesterolo nella parete vasale), anche se in questi pazienti le particelle di LDL-C sono tipicamente di dimensioni più piccole e più dense del solito. La dislipidemia della sindrome metabolica può essere causalmente correlata allo stato di insulinoresistenza e ad un aumento del flusso di acidi grassi liberi, che facilita la produzione a livello epatico di colesterolo legato alle VLDL.

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione è un'importante caratteristica della sindrome metabolica. Un aumento del peso in età giovanile o durante la mezza età risulta positivamente correlato ai livelli di pressione arteriosa; inoltre, nei pazienti ipertesi ed in sovrappeso il calo ponderale può efficacemente ridurre la pressione arteriosa. Questo scenario dimostra ancora una volta l'esistenza di una sovrapposizione tra le componenti individuali della sindrome metabolica. Inoltre, la concentrazione plasmatica di insulina risulta fortemente correlata alla pressione arteriosa; i figli normotesi di genitori ipertesi sono più insulinoresistenti rispetto ai figli di genitori normotesi. Il meccanismo alla base dell'associazione tra insulinoresistenza e ipertensione non è chiaro. Quando viene somministrata mediante infusione di breve durata, l'insulina agisce come un vasodilatatore diretto, ma determina anche un aumento del tono simpatico e del riassorbimento renale di sodio. Questi ultimi due meccanismi potrebbero contrastare l'effetto di vasodilatazione, e determinare, in una condizione di insulinoresistenza, un'elevazione della pressione arteriosa. È stata dimostrata infine l'importanza critica del controllo pressorio nella riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti diabetici.

Livelli elevati di glicemia a digiuno

La presenza di livelli elevati di glicemia a digiuno rappresenta un'importante ca-

ratteristica della sindrome metabolica. L'insulinoresistenza è associata ad un aumento del rischio di diabete di tipo 2, ed un franco diabete si sviluppa in molti soggetti affetti da sindrome metabolica. Non esistono dubbi sul fatto che alterazioni della glicemia a digiuno ed alterazioni della tolleranza glucidica rappresentino degli stadi intermedi nella progressione da sindrome metabolica a diabete di tipo 2. Un'alterata tolleranza glucidica è stata associata allo sviluppo di coronaropatie aterosclerotiche e di ictus anche prima della sua progressione in un franco diabete.

► Approccio terapeutico

La diagnosi precoce e l'impostazione di una terapia appropriata sono da considerare di estrema importanza per prevenire gli eventi cardiovascolari dipendenti dalla sindrome metabolica. Purtroppo nella lunga storia naturale della malattia cardiovascolare esiste un aspetto di intervento preventivo che riguarda settori non determinati dalla attività medica come, ad esempio, l'industria alimentare e che precede i processi di identificazione precoce e di appropriata terapia. Di fatto, il punto di partenza fondamentale è la modificazione dello stile di vita e delle abitudini alimentari. Tutte le componenti della sindrome metabolica traggono beneficio dal calo ponderale, anche se modesto ma mantenuto nel tempo, ottenuto tramite restrizione calorica ed attività fisica e/o terapia farmacologica. È quindi importante educare il paziente a modificare lo stile di vita alimentare in termini sia quantitativi sia qualitativi e a svolgere una regolare attività fisica di tipo aerobico e della durata di almeno trenta minuti giornalieri. In alcuni pazienti, sempre al fine di ottenere una riduzione del peso corporeo, si può utilizzare una terapia farmacologica con inibitori della lipasi intestinale (orlistat). Se il cambiamento dello stile di vita è il primo approccio

terapeutico, una terapia farmacologica per il trattamento dei singoli componenti della sindrome metabolica può essere necessaria in molti pazienti per cercare di ridurre il rischio cardiovascolare. Le classi di farmaci da considerare sono ovviamente gli antiipertensivi (ACE-inibitori, sartani), gli ipolipemizzanti (statine, fibrati, acido nicotinico) e gli ipoglicemizzanti (metformina, incretino-mimetici, glinidi, glitazoni).

► Conclusioni

In conclusione, la sindrome metabolica rappresenta un insieme di fattori di rischio cardiovascolare, legati tra loro attraverso l'associazione con l'insulinoresistenza. Dal momento che l'insulinoresistenza rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, la sua presenza può condurre a complicanze macrovascolari anche molto tempo prima che altre caratteristiche della sindrome metabolica diventino evidenti. Le sfide che rimangono, nell'identificazione dei soggetti ad alto rischio, comprendono l'introduzione di marker clinici di insulinoresistenza, l'integrazione dei risultati dei test da carico glucidico e dei livelli di lipidemia, nonché una migliore definizione del ruolo esercitato da fattori infiammatori, protrombotici e genetici.

Bibliografia

- De Luca P "Medicina Clinica. Manuale pratico di Diagnostica e Terapia". Enea Edizioni 2016.
- Grundy SM et Al. "Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement". Circulation 2005.
- International Diabetes Federation "The IDF Consensus Worldwide definition of Metabolic Syndrome" 2009.
- Kasper et Al. "Harrison - Principi di Medicina Interna". Casa Editrice Ambrosiana 2017.
- Opie LH "Metabolic syndrome". Circulation 2007.
- Papadakis MA et Al. "Current Medical Diagnosis and Treatment". Piccin 2015.
- Rugarli C et Al "Medicina Interna Sistemica". Edra Masson 2015.