

SINDROME METABOLICA

Fin dagli anni '50 venivano teorizzate sindromi che combinavano aterosclerosi, gotta e diabete.

Con il passare del tempo tali sindromi vennero via via descritte con varie definizioni:

SINDROME PLURIMETABOLICA (anni '60),

SINDROME di REAVEN

che contribuì a definirne i contorni fisiopatologici,

SINDROME X, SINDROME da INSULINO-RESISTENZA ecc.

Negli ultimi anni l'interesse per la SINDROME METABOLICA è aumentato a causa della sua diffusione, quasi epidemica e delle dimensioni che ha assunto il fenomeno, infatti si parla di Sindrome Metabolica.

- nel 25% dei soggetti oltre i 20 anni

- nel 30-45% nei soggetti oltre i 50 anni

- nel 70-90% nei pazienti con diabete di tipo 2 o in pazienti con eventi cardiaci.

In definitiva l'associazione clinica di:

- Diabete di tipo 2
- Dislipidemia

• Iperuricemia

• Ipertensione arteriosa

non poteva essere ignorata e gli organismi e le comunità scientifiche internazionali hanno tentato di mettere ordine nella materia soprattutto cercando di individuare criteri clinici che potessero meglio definire la Sindrome Metabolica.

OMS - WHO

- 1) Ridotta tolleranza al glucosio (intesa come iperglicemia a digiuno o diabete) o Insulino resistenza accertata
- 2) Obesità centrale (girovita ≥ 90 cm nei maschi e ≥ 85 cm nelle femmine e BMI > 30 Kg/mq)
- 3) Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl e/o Colesterolo HDL < 35 mg/dl nei maschi e < 39 mg/dl nelle femmine
- 4) P.A. $\geq 140/90$ mm Hg o terapia antipertensiva
- 5) Microalbuminuria ≥ 20 μ g/minuto e rapporto Albumina/Creatinina ≥ 3 mg/gr

La sindrome metabolica è definita quando accanto al criterio n° 1 siano presenti almeno altri 2 criteri tra quelli elencati.

NCEP - ATP III

(National Cholesterol Education Programm) (Adult Treatment Panel III)

- 1) Terapia antipertensiva o P.A. $\geq 130/85$ mm Hg
- 2) Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl
- 3) Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl
- 4) Colesterolo HDL < 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine
- 5) Obesità centrale (girovita > 102 cm nei maschi e > 88 cm nelle femmine)
- 6) Microalbuminuria

Si parla di sindrome metabolica quando si verificano almeno tre delle situazioni cliniche elencate.

EGIR

(European Group for the study of Insuline Resistance)

Il gruppo europeo definisce la sindrome metabolica quando si è in presenza di INSULINO-RESISTENZA o IPERINSULINEMIA a digiuno ed almeno 2 delle condizioni seguenti:

- 1) Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl (ma non diabete)
- 2) P.A. $\geq 140/90$ mm Hg
- 3) Trigliceridemia > 178 mg/dl o Colesterolo HDL < 39 mg/dl
- 4) Obesità centrale (girovita ≥ 94 cm nei maschi e ≥ 80 cm nelle femmine)

Come si può osservare al di là di piccole differenze la sindrome metabolica è caratterizzata da una serie di alterazioni metaboliche ed emodinamiche ben definite, probabilmente accompagnate da uno stato infiammatorio cronico, il che comporta un alto rischio di comparsa precoce di manifestazioni patologiche correlate a questa condizione.

Uno degli elementi chiave nella fisiopatologia della sindrome metabolica sembra risiedere nella condizione patologica di INSULINO-RESISTENZA (o bassa sensibilità all'insulina) che è definita come la condizione clinica in cui l'insulina esercita un effetto biologico inferiore a quello usuale. In termini generici tale effetto deficitario è a carico del metabolismo glucidico (minor effetto ipoglicemizzante) tuttavia il fenomeno può coinvolgere anche il metabolismo lipidico e quello proteico.

L'insulino resistenza oltre ad avere una base genetica, può essere influenzata da fattori acquisiti e/o ambientali quali l'eccesso di peso, una dieta iperlipidica, scarso esercizio fisico, il fumo e l'assunzione di alcuni farmaci (es.: beta-blocanti, diuretici tiazidici, glucocorticoidi).

Dal punto di vista della biologia molecolare l'insulino-resistenza può essere imputata a difetti che

coinvolgono il recettore insulinico, i sistemi di traduzione del segnale, gli effettori cellulari dell'azione ormonale.

Nel diabete di tipo 2 sembra che il difetto sia post-recettoriale.

La misura del grado di Insulino-Resistenza non è di facile esecuzione, vengono qui riportate le metodologie più usuale:

- indice HOMA (*Homeostasis Model Assesment*) che correla attraverso un calcolo matematico la glicemia e l'insulinemia
- Clamp Euglicemico che misura l'insulina necessaria per mantenere la glicemia entro i valori normali durante un'infusione di glucosio
- Insulinemia
- [^{13}C] Glucose Breath test

Insulino-resistenza e dislipidemia

Le alterazioni del metabolismo lipidico nei soggetti con sindrome metabolica sono importanti fattori di rischio cardiovascolare.

E' ormai ampiamente documentato che gli individui con iperinsulinemia, con o senza intolleranza al glucosio tendono a presentare alterazioni del quadro lipidemico con aumento dei trigliceridi, aumento del colesterolo, aumento delle LDL,

aumento delle VLDL e diminuzione delle HDL, parametri che concorrono a creare la situazione metabolica che induce alto rischio.

L'insulino resistenza determina un'alterazione del metabolismo glucidico con un aumento nel torrente portale di Free Fatty Acid (acidi grassi liberi) con aumentata sintesi di VLDL.

In queste condizioni l'enzima CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) trasferisce un trigliceride da VLDL ad HDL ed un estere di colesterolo da HDL a VLDL con il risultato che le HDL ricche di colesterolo sono più suscettibili all'idrolisi con formazione di Apolipoproteine.

Il risultato finale pertanto è:

- aumento delle VLDL ricche di esteri del colesterolo
- aumento dei Trigliceridi
- calo delle HDL
- comparsa di LDL piccole e dense che sono altamente aterogene.

Meno noti sono i meccanismi che correlano l'Insulino-Resistenza all'ipercolesterolemia anche se l'associazione tra le due situazioni nella sindrome metabolica è ormai associata. Studi in vitro hanno dimostrato che lo stimolo insulinemico in culture cellulari favorisce la sintesi di colesterolo.

Insulino-resistenza ed endotelio

Oltre la metà dei pazienti con ipertensione presenta ridotta sensibilità all'insulina ed i meccanismi attraverso i quali l'insulino-resistenza instaura una condizione di ipertensione sono abbastanza noti e molteplici e coinvolgono l'assorbimento del Na, l'interferenza sulle pompe ioniche di membrana, la sintesi di molecole di *signaling* cellulare (endotelina), la modifica del metabolismo delle cellule delle fibre muscolari.

Tuttavia uno degli aspetti cardiovascolari più interessanti del legame insulino-resistenza e danno vascolare riguarda le disfunzioni a carico dell'endotelio.

L'insulina interagendo con il suo recettore è in grado di stimolare, a livello dell'endotelio, la sintesi di NO (monossido di azoto) e promuovere l'utilizzo del glucosio.

Una delle principali azioni di NO è la vasodilatazione favorendo il trasporto e lo scambio sangue/tessuti del glucosio; pertanto nei soggetti con ridotta sensibilità insulinica si assiste ad una ridotta capacità di produzione di NO e quindi di un'insufficiente capacità di vasodilatazione con conseguente scarso scambio di glucosio.

Tra le ipotesi più suggestive dei meccanismi attraverso i quali l'insulino-resistenza indurrebbe disfunzione endoteliale va annoverato lo STRESS OSSIDATIVO dovuto ai Radicali Liberi (ROS) prodotti dalle cascate biochimiche che coinvolgono particolari enzimi, come NADPH ossidasi presenti sia nelle cellule endoteliali che nei monociti circolanti. Ad esempio gli acidi grassi liberi FFA sono in grado di attivare la NADPH ossidasi, di conseguenza nei pazienti con

Sindrome Metabolica il ruolo negativo degli acidi grassi si esplica su almeno due direttrici: potenziali generatori di radicali liberi ed elementi che contribuiscono a peggiorare l'assetto lipidico.

Altri aspetti clinici

IPERURICEMIA è una delle condizioni da sempre presente nel quadro patologico della sindrome metabolica, tanto è vero che la gotta faceva parte negli anni '80 del "deadly quartet", insieme ad obesità addominale, diabete e aterosclerosi.

OBESITA' e SOVRAPPESO che contribuiscono significativamente a completare l'insieme clinico della Sindrome Metabolica nelle sfaccettature:

- Compromissione epato-biliare dovuta soprattutto all'alterato equilibrio sintesi e mobilizzazione dall'epatocita dove tendono ad accumularsi instaurando un quadro di steatosi epatica. Aumentata sintesi epatica di colesterolo con incremento dell'indice di saturazione biliare, ridotta mobilità della colecisti e tendenza alla litiasi
- Sistema angiotensina-renina. Il tessuto adiposo è fortemente influenzato dalle componenti ormonali di tale sistema. Ad esempio l'aldosterone modula la differenziazione e la proliferazione delle cellule adipocitiche favorendo l'aumento ponderale
- Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Trattamento

La modifica sostanziale dello stile di vita sembra essere il principale approccio "terapeutico" per i pazienti della sindrome metabolica.

DIETA E ATTIVITA' FISICA

devono, non solo essere presi in considerazione, ma prescritti con dignità di farmaco. Per l'attività fisica dovrà essere codificato il momento della "pratica", in relazione ai pasti e agli impegni, il tipo e soprattutto il "dosaggio" in correlazione ad una corretta valutazione delle qualità fisiche residue dei pazienti. Per la dieta dovrà essere approntato un preciso programma di approccio, consolidamento e mantenimento dei risultati con un continuo sostegno informativo, educativo e motivazionale.

L'obiettivo che si prefigge un corretto stile di vita è ambizioso: migliorare sia la sensibilità all'insulina, fattore comune che sta alla base delle alterazioni della sindrome metabolica, sia le singole alterazioni metaboliche e vascolari. Nei pazienti che non abbiano ancora sviluppato danni d'organo l'intervento principale resta una corretta struttura corporea quale risultato della sinergia di una adeguata nutrizione e una corretta attività fisica. In chi ha già subito un danno d'organo la terapia non farmacologica sarà un valido sussidio a quella farmacologica: una globale e corretta compliance del paziente determinerà il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Gli obiettivi ematochimici dovrebbero essere:

- Emoglobina glicata < 7%
- Colesterolo LDL < 100 mg/l
- Colesterolo HDL > 45 mg/dl
- Trigliceridi < 150 mg/dl

Dr. Piero L. Monrasio

Specialista di Medicina Interna
Coordinatore Sanitario dei Servizi
Specialistici CAM - Polidiagnostico

IL TESSUTO ADIPOSO

Approfondite ricerche hanno ormai stabilito che il tessuto adiposo non deve essere più considerato come un semplice magazzino di riserve energetiche ma un vero e proprio laboratorio ormonale.

Infatti il tessuto adiposo oltre ad essere un deposito ricco di grassi, trigliceridi, colesterolo, steroidi e FFA, secerne una serie di fattori (ADIPOCHINE) che sembrano giocare un ruolo importante nel regolare l'appetito, il consumo energetico (termogenesi) e la sensibilità all'insulina.

L'aumento esagerato della massa adiposa tuttavia crea un aspetto negativo su alcuni processi fisiopatologici legati soprattutto all'obesità ed al diabete.

Studi effettuati su topi obesi, hanno identificato una serie di ormoni secreti dall'adipocita, tra questi fondamentali sono:

- LEPTINA
- ADIPONECTINA
- RESISTINA

LEPTINA

Si tratta di una proteina la cui funzione sembra essere quella di fornire informazioni sulle riserve energetiche dell'organismo. Espressa dal gene *Ob* viene prevalentemente prodotta dal tessuto adiposo bianco; regola l'omeostasi energetica, inibisce i centri ipotalamici della fame modulando il senso dell'appetito.

La leptina inoltre agisce sul controllo della secrezione di GH; l'iperleptinemia inibisce la secrezione di GH e questo comporta una diminuzione dei livelli di IGF-1.

Inoltre la leptina sembra essere associata ad altri marcatori del danno endoteliale quali ad esempio la produzione di ROS (radicali liberi). Infine sembra confermato un ruolo della leptina nella sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

ADIPONECTINA

E' un altro ormone di derivazione adipocitica che ha un ruolo importante sia nella regolazione dell'omeostasi energetica sia nella sensibilità all'insulina.

Il trattamento di animali obesi con adiponectina aumenta il metabolismo degli acidi grassi e migliora l'insulino resistenza.

RESISTINA

E' una proteina, anch'essa prodotta, dal tessuto adiposo, di circa 750 amminoacidi molto ricca in cisteina

Nei modelli animali la somministrazione di resistina induce insulino-resistenza mentre la neutralizzazione con anticorpi specifici ne migliora la sensibilità.



Centro Analisi Monza S.p.A.

MONZA:

Laboratorio analisi mediche • via Missori, 9 • tel. 039 2397350
Polidiagnostico • viale Brianza 21, ang. via Bellini • tel. 039 2397.1
Sezione di ecologia • via Missori, 12 • tel. 039 2397247

altre sedi:

BRESSO: via XXV Aprile, 16 • tel. 02 6104946
CARUGATE: via C. Battisti, 32/a • tel. 02 92157477
CERNUSCO SUL NAVIGLIO: via Verdi, 36 • tel. 02 92113069
CESANO MADERNO: via Como, 4 • tel. 0362 540550
DESIO: via A. Grandi, 8 • tel. 0362 623156
LISSONE: via San Carlo, 2/b • 039 2458166
MILANO: via Mecenate, 8 • tel. 02 5061873
SEREGNO: piazza Risorgimento, 21 • tel. 0362 234251
VILLASANTA: piazza Giovanni XXIII, 12 • tel. 039 302366

www.cam-monza.com