



Michael J. Blaha
Rajesh Tota-Maharaj

Sindrome Metabolica

Dai fattori di rischio alla gestione



SEEd

© **SEEd srl.**
Piazza Carlo Emanuele II, 19 – 10123 Torino, Italia
Tel. 011.566.02.58 – Fax 011.518.68.92
www.edizioniseed.it
info@edizioniseed.it

Prima edizione ottobre 2014
ISBN 978-88-9741-956-3

Titolo dell'edizione inglese originale:
Metabolic Syndrome. From Risk Factors to Management
Di Michael J. Blaha e Rajesh Tota-Maharaj
Prima edizione maggio 2012

Traduzione a cura di Translated S.r.l.
Adattamento a cura di Laura Fascio Pecetto

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero all'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto/dall'editore.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

Sommario

	PREFAZIONE	7
	INTRODUZIONE.....	11
1	LA SINDROME METABOLICA. UN PROBLEMA GLOBALE.....	13
1.1	Introduzione.....	14
1.2	Un problema globale.....	16
1.3	Che cos'è la sindrome metabolica?	17
1.4	Perché è utile il concetto di sindrome metabolica?	18
1.5	Divergenze riguardo all'uso del concetto di sindrome metabolica..	21
1.6	Perché la sindrome metabolica è così interessante?.....	23
	Bibliografia.....	24
2	DEFINIZIONE DI SINDROME METABOLICA.....	27
2.1	Gli albori della sindrome metabolica.....	27
2.2	Confronto tra l'approccio fisiopatologico e l'approccio basato sul valore predittivo	31
2.3	Critiche al concetto di sindrome metabolica.....	34
2.4	La definizione "armonizzata" di sindrome metabolica	37
	Bibliografia.....	39
3	CAUSE E COMPONENTI DELLA SINDROME METABOLICA	41
3.1	Genetica della sindrome metabolica.....	41
3.2	Obesità addominale.....	43
3.3	Resistenza all'insulina	46
3.4	Dislipidemia aterogena.....	47
3.5	Ipertensione essenziale.....	48
3.6	Intolleranza al glucosio	49
3.7	Stato infiammatorio subclinico	49
3.8	Steatosi epatica	50
3.9	Apnea ostruttiva notturna	51
	Bibliografia.....	52
4	CONSEGUENZE DELLA SINDROME METABOLICA	55
4.1	Patologia cardiovascolare	55

4.2	Diabete di tipo 2	62
4.3	Microalbuminuria e malattia renale cronica	64
4.4	Disfunzioni sessuali (uomini e donne).....	65
4.5	Declino cognitivo	69
4.6	Neoplasie.....	69
	Bibliografia.....	71
5	L'APPROCCIO COMPLESSIVO "ABCDE" ALLA GESTIONE DELLA SINDROME	73
5.1	Fondamento di un approccio complessivo.....	73
5.2	L'approccio ABCDE.....	75
	Bibliografia.....	78
6	VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE	79
6.1	Modelli tradizionali di valutazione del rischio.....	79
6.2	Il rischio nel corso della vita	80
6.3	Sindrome metabolica e rischio non stimato	82
6.4	Fattori di rischio cardiometabolico emergenti	84
6.5	Riclassificazione del rischio mediante il concetto di sindrome metabolica.....	85
6.6	Nuove strategie di rilevamento del rischio.....	87
	Bibliografia.....	90
7	ASPIRINA E ANTITROMBOTICI	93
7.1	I meccanismi alla base della maggiore incidenza di trombosi nella sindrome metabolica.....	93
7.2	Breve panoramica sulla funzione delle piastrine	95
7.3	Terapie di comprovata efficacia.....	96
7.4	Possibile resistenza all'aspirina nella sindrome metabolica.....	101
7.5	Altre terapie.....	103
7.6	Raccomandazioni sulla terapia.....	104
	Bibliografia.....	105
8	PRESSIONE SANGUIGNA	107
8.1	Ipertensione	107
8.2	Definizione.....	109
8.3	I meccanismi alla base dell'aumento della pressione sanguigna nella sindrome metabolica.....	109

8.4	Terapia basata sulle modifiche dello stile di vita.....	111
8.5	Agenti farmacologici: l'asse renina-angiotensina-aldosterone	112
8.6	Diuretici tiazidici	115
8.7	β -bloccanti.....	115
8.8	Bloccanti dei canali del calcio.....	116
8.9	Considerazioni sul metabolismo. Progressione verso il diabete.....	116
8.10	Valore target di pressione sanguigna.....	117
8.11	Linee guida e raccomandazioni.....	118
	Bibliografia.....	119
9	COLESTEROLO	123
9.1	Dislipidemia aterogena.....	123
9.2	Meccanismi fisiopatologici della dislipidemia aterogena.....	124
9.3	Misurazione	127
9.4	Terapie di comprovata efficacia.....	128
9.5	Linee guida e raccomandazioni.....	139
	Bibliografia.....	141
10	DIETA E CONTROLLO DEL PESO	145
10.1	Perdita di peso.....	145
10.2	La dieta mediterranea	147
10.3	Approccio basato sul basso indice glicemico	149
10.4	Bevande zuccherate	152
10.5	I benefici della frutta secca.....	153
10.6	Terapia farmacologica e chirurgica per l'obesità.....	154
10.7	Consulto con un nutrizionista.....	155
	Bibliografia.....	156
11	PREVENZIONE DEL DIABETE.....	159
11.1	Progressione al diabete di tipo 2.....	159
11.2	L'evidenza degli studi clinici	162
11.3	Alcune lacune nelle evidenze cliniche	166
11.4	Linee guida	167
	Bibliografia.....	168
12	TERAPIA BASATA SULL'ESERCIZIO	171
12.1	Fitness.....	171

12.2	Meccanismi del danno indotto da uno stile di vita sedentario: riduzione del fitness	173
12.3	Meccanismi del danno indotto da uno stile di vita sedentario: aumento del grasso corporeo	176
12.4	Esercizio fisico: una terapia selettiva per la sindrome metabolica?	177
12.5	Raccomandazioni delle linee guida.....	181
	Bibliografia.....	182
13	LA SINDROME METABOLICA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA ..	185
13.1	La sindrome metabolica in età pediatrica: una sfida straordinaria....	185
13.2	Definizione di sindrome metabolica pediatrica	189
13.3	Il documento dell'American Heart Association	191
13.4	Strategie di trattamento <i>population-based</i> per l'età pediatrica	193
	Bibliografia.....	194
14	RIEPILOGO DEGLI APPROCCI TERAPEUTICI.....	197
	APPENDICE. STUDI CLINICI.....	199
	Finnish Diabetes Prevention Study.....	199
	Diabetes Prevention Program (DPP)	200
	Studio JPAD	201
	Studio POPADAD	202
	Studio ACCORD BP	203
	Studio JUPITER.....	204
	Studio VA-HIT	205
	Studio ACCORD LIPID.....	206
	Studio AIM-HIGH	207
	Studio JELIS.....	208
	Studio LYON HEART	209
	Studio ESPOSITO MEDITERRANEAN DIET	210
	Studio DREAM	211
	Studio ACT-NOW	212
	Studio CANOE.....	213
	Studio TJØNNA EXERCISE	214
	CPAP per la sindrome metabolica.....	215
	Bibliografia.....	216
	AUTORI.....	219

Prefazione

La sindrome metabolica è definita da una costellazione di fattori fisiologici, biochimici, clinici e metabolici interconnessi che aumenta direttamente il rischio di malattie cardiovascolari, di diabete mellito di tipo 2 e di mortalità da tutte le cause. L'insulino-resistenza, l'adiposità viscerale, la dislipidemia aterogenica, la disfunzione endoteliale, la suscettibilità genetica, la pressione arteriosa elevata e uno stato d'ipercoagulabilità sono i diversi fattori che compongono la sindrome.

Sebbene molte combinazioni di criteri siano state utilizzate per definire la sindrome metabolica, un consenso recentemente pubblicato dall'*International Diabetes Federation* (IDF) consiglia l'uso di specifici criteri etnici, tra cui la circonferenza vita (come indicatore di obesità centrale), i trigliceridi e le lipoproteine ad alta densità – HDL (come indicatori di dislipidemia), e la presenza di valori di pressione arteriosa superiori a 130/85 mmHg. Indipendentemente dalla definizione, la prevalenza della sindrome metabolica è in aumento nei Paesi occidentali e asiatici, in particolare nei Paesi nei quali sono in corso rapidi cambiamenti socio-ambientali. Come premesso, numerosi studi clinici hanno dimostrato che la sindrome metabolica è un importante fattore di rischio per la malattia cardiovascolare (CVD), per il diabete mellito di tipo 2 e per la mortalità da tutte le cause.

L'interazione tra gli elementi del fenotipo clinico della sindrome e il fenotipo biologico (insulino-resistenza, dislipidemia, ecc.) contribuisce allo sviluppo di uno stato proinfiammatorio e, in particola-

re, alla comparsa di un'inflammatione vascolare cronica subclinica che favorisce lo sviluppo dei processi aterosclerotici. I marcatori di inflammatione sistemica sono fattori di rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 e delle sue complicanze macrovascolari.

L'obesità è strettamente associata alla sindrome metabolica. Tessuto adiposo, fegato, muscolo e pancreas sono essi stessi siti d'inflammatione in presenza di obesità. Un'infiltrazione di macrofagi e di altre cellule immunitarie si osserva in questi tessuti ed è associata a uno spostamento della popolazione cellulare da un profilo antinfiammatorio a un profilo proinfiammatorio. Queste cellule sono cruciali per la produzione di citochine proinfiammatorie, che agiscono in maniera autocrina e paracrina fino a interferire con il segnale dell'insulina nei tessuti periferici o a indurre disfunzioni della cellula β . In particolare il tessuto adiposo bianco (AT) è il sito primario per l'avvio e la riattivazione dell'inflammatione associata all'obesità. Diversi meccanismi molecolari importanti sono stati proposti quali mediatori dell'inflammatione prodotta dal tessuto adiposo bianco, tra cui ipossia, stress del reticolo endoplasmatico, lipotossicità ed endotossemia metabolica.

La modifica dello stile di vita resta l'intervento di scelta per la prevenzione e la cura della sindrome metabolica. L'approccio moderno di questo tema combina specifiche raccomandazioni su dieta ed esercizio fisico con strategie comportamentali. Inoltre si discute se il trattamento farmacologico debba essere considerato per coloro i cui fattori di rischio non sono adeguatamente ridotti con i cambiamenti dello stile di vita.

Questo volume propone una trattazione esaustiva e completa della sindrome metabolica, sotto vari aspetti, tutti molto attuali. Il volume non solo tratta l'argomento affrontandolo in modo classico ma, per la prima volta, descrivendo aspetti quali la relazione tra la sindrome metabolica e le malattie epatiche, tra la sindrome metabolica e la *sleep apnea* o l'impatto della stessa nelle popolazioni pediatriche,

offre una visione molto moderna del problema. Di estremo interesse per l'approfondimento è inoltre la descrizione dei maggiori trial clinici che si sono occupati dell'argomento. Infine, la descrizione dell'approccio del tipo ABCDE (*Assessment, Aspirin, Blood pressure, Cholesterol, Diet, Diabetes prevention, Exercise*) offre un suggerimento pratico per la gestione della sindrome.

In conclusione, ritengo che i lettori troveranno molte ragioni per apprezzare questo volume, dalle molte sfaccettature, dedicato a un problema complesso quale la sindrome metabolica.

Antonio Ceriello

*Presidente dell'Associazione Medici Diabetologi
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Barcelona, Spain*

Introduzione

L'aumento dell'assunzione calorica e del consumo di carboidrati raffinati e l'inattività fisica hanno condotto a un radicale incremento dell'incidenza a livello mondiale dei casi di obesità addominale e dell'emergente epidemia di resistenza all'insulina.

La sindrome metabolica rappresenta un fattore di rischio combinato per le malattie cardiovascolari e il diabete di tipo 2 che riflette l'insieme dei singoli fattori di rischio derivanti dall'obesità addominale e dalla resistenza all'insulina. Attualmente si ritiene che questo fattore di rischio combinato comprenda le seguenti **condizioni di rischio metabolico** tra loro intercorrelate: dislipidemia aterogena, intolleranza al glucosio, ipertensione sanguigna, stato proinfiammatorio e stato protrombotico. Queste condizioni pongono i pazienti che ne sono affetti al rischio delle seguenti **patologie cliniche**: coronaropatie, malattia cerebrovascolare, fibrillazione atriale, diabete di tipo 2, steatosi epatica, apnea ostruttiva notturna, disfunzioni sessuali, declino cognitivo e neoplasie.

Anche se in passato vi sono state numerose divergenze riguardo l'utilità della sindrome metabolica come diagnosi clinica, attualmente è ampiamente accettato che il concetto di sindrome metabolica indirizzi i medici verso l'identificazione di un importante fenotipo di pazienti e sia di ausilio alla comunicazione con i pazienti e alla loro educazione. Pur non rappresentando di per sé uno strumento di valutazione del rischio, il concetto di sindrome metabolica può essere impiegato come criterio di modulazione del livello di rischio ottenuto attraverso le tradizionali equazioni di calcolo, come la scala di

Framingham, in particolare per i pazienti altrimenti a basso rischio. I medici possono utilizzare il concetto di sindrome metabolica per suggerire cambiamenti nello stile di vita più mirati e radicali e per raccomandare gli obiettivi di riduzione della pressione sanguigna, nonché un intervento precoce con aspirina, farmaci riducenti i livelli di LDL ed eventualmente farmaci sensibilizzanti all'insulina. L'approccio complessivo "ABCDE" presentato in questo libro fornisce uno strumento mnemonico da impiegare nella pratica clinica di tutti i giorni. In questo testo unico e di facile lettura presentiamo inoltre i 17 studi clinici più importanti nel campo della sindrome metabolica che ogni clinico dovrebbe conoscere.