

Sindrome Metabolica La sindrome metabolica ha assunto diverse definizioni attribuite dalle diverse associazioni (quella dell'organizzazione mondiale della sanità, quella del gruppo europeo per lo studio dell'Insulino-resistenza, ecc..) queste definizioni le vedremo nello specifico quando andremo a valutare i criteri attraverso cui si può fare diagnosi di sindrome metabolica. Ma dal punto di vista pratico, epidemiologico, perché risulta essere importante? Perché nella popolazione italiana, a seconda anche dei criteri che vengono presi in considerazione, la Prevalenza è del 18% o del 34,1; normalmente il picco massimo in età si ha tra i 65 e i 74 anni, ma questo non è completamente corretto: negli ultimi decenni è in realtà notevolmente modificata a causa della grande disponibilità di cibo e della sedentarietà. Per cui molto spesso esistono anche persone giovani che possono avere questa sindrome. Tutte le etnie ne sono colpite ed inoltre, predispone per il doppio al rischio cardiovascolare.

Ma vediamo dal punto di vista fisiopatologico da che cosa è determinata; innanzitutto è una sindrome plurifattoriale. Gli elementi che possiamo prendere in considerazione sono essenzialmente tre (ma ce ne sono anche degli altri): 1. Obesità viscerale, quindi non tanto l'obesità del grasso "bianco" ma quello del pannicolo adiposo a livello dell'addome. 2. Insulino-resistenza, ricordiamo che l'insulino resistenza è il fattore fisiopatologico fondamentale per la ridotta tolleranza, per l'iperglicemia a digiuno, ma anche il fattore scatenante e determinante il diabete di tipo II. 3. Coinvolgimento sia di fenomeni infiammatori, sia di fenomeni endocrini.

Dal punto di vista delle indagini di laboratorio, esistono una serie di marcatori che vengono utilizzati al fine di consentire in parte la diagnosi, in parte a valutare l'evoluzione di questa malattia. La cosa più importante per cui vengono utilizzati questi fattori non è soltanto il fattore di rischio indipendentemente dalla possibilità di determinare e di definire la diagnosi della patologia, ma anche il coinvolgimento di molti organi per cui noi dobbiamo valutare se c'è o non c'è il diabete, eventuali dislipidemie, se ci sono o meno dei danni di organo (gli organi maggiormente colpiti sono i vasi, il sistema nervoso centrale, i reni). Alcune volte posso essere usate queste indagini di laboratorio come elemento per una diagnosi differenziale.

Quali sono gli esami che devono essere richiesti: Colesterolemia (totale, HDL,LDL) , Trigliceridi, azotemia, creatine mia, glicemia ed emoglobina glicosilata (perché molto spesso alla base c'è una ridotta tolleranza che sfocia in diabete), resistenza dell'insulina (implica maggiore richiesta di produzione di insulina perché quella

normalmente secreta risulta essere o insufficiente a compensare l'iperglicemia oppure insufficiente è la sua produzione oppure ancora la sua produzione è normale ma è meno efficace rispetto alla risposta trasmessa dai recettori a livello cellulare). Quindi tutti questi elementi associati poi all'utilizzo di alcuni ormoni la leptina e l'adipochina, prodotti direttamente dal tessuto adiposo, l'esame emocromocitometrico, la microalbuminuria (come fattore di danno iniziale del rene), l'esame standard delle urine e il quadro proteico elettroforetico.

Perché è importante la valutazione del tessuto adiposo? Perché quando c'è un eccesso di tessuto adiposo, aumenta la sintesi degli acidi grassi quindi i precursori delle nostre molecole lipidiche, che dà da un lato un sovraccarico di lipidi soprattutto a livello muscolare ed epatico portando ai fenomeni di Steatosi e contribuendo a ridurre l'efficienza funzionale delle cellule, dall'altro lato l'aumento degli acidi grassi e la disfunzione di questi organi, danno luogo ad aumento ed iperproduzione di citochine e proteine della fase acuta (mediatori dell'infiammazione).

Andiamo a determinare una serie di elementi per fare diagnosi di sindrome metabolica occorre che ci siano due o più di questi fattori: 1. Obesità addominale (si può determinare tramite la misurazione della circonferenza dell'addome che per gli uomini non dovrebbe essere superiore a 102, per le donne non superiore ad 80). 2. trigliceridi, dovrebbero essere inferiori a 150 mg/dl. 3 HDL. Sappiamo che è un fattore di protezione delle strutture vascolari perché sono quelle proteine che attirano e legano il colesterolo dalla periferia per portarlo al fegato e metabolizzarlo quindi hanno una funzione di chiarificazione, pulizia, del letto circolatorio. Se abbiamo un valore inferiore a 40 o a 50 per il maschio e per la donna rispettivamente, abbiamo un'assenza di fattore protettivo, quindi un fattore di rischio. (avevo detto la scorsa volta che il fattore di rischio di HDL doveva essere superiore a 35 nel maschio e superiore a 45 nella femmina, qui è stato individuato il valore di 40 o 50 ma a seconda delle varie associazioni si hanno delle piccole variazioni. 4. Pressione arteriosa: Nella sindrome metabolica tipica risulta essere aumentata e quindi superiore a 135 (massima) e superiore a 85(minima). Per inciso: Molto spesso abbiamo detto che si parla di pressione elevata quando supera i 140 di massima e i 90 di minima, poi varia a seconda dell'età e di altri fattori di rischio. In questa situazione, il 130 in realtà è un valore sovrastimato. 5. Iperglicemia a digiuno

L'iperglicemia (valori superiori a 110) rappresenta un indice di rischio e/o di attuazione o evoluzione di malattia diabetica in senso stretto.

Quindi per ricapitolare, gli elementi importanti sono: obesità addominale, la dislipidemia aterogena (capace di indurre aterosclerosi), l'ipertensione, aumento della resistenza all'insulina, ridotta tolleranza agli idrati di carbonio (Glucosio).

Obesità: l'obesità è una condizione patologica caratterizzata dall'eccesso di tessuto adiposo; da un punto di vista più diretto è semplicemente un aumento dell'indice addominale, cioè dell'indice di massa corporea; l'indice di massa corporea correla il peso all'altezza e può essere utilizzato per evidenziare un eccesso ponderale che può essere di vario tipo: se l'individuo ha un indice di massa corporea di almeno il 25%, allora è in sovrappeso.

Esiste poi un'obesità di tipo I e di tipo II e di tipo III a seconda che questo indice aumenta fino a 35, fino a 40, o supera i 40. Ma l'obesità in quanto tale non è tanto importante per la sindrome metabolica, bensì lo è quella correlata al tessuto adiposo viscerale. Per questo si valuta il giro di vita e il giro di fianchi; il giro di vita rappresenta l'elemento più utilizzato per la diagnosi di sindrome metabolica.

In questo caso va, abbiamo detto, non deve essere superiore a 103 nel maschio e a 88 nella femmina. Vi ho detto che la prevalenza per la sola Italia andava da circa il 18% al 34% a seconda delle modalità utilizzate. Noi abbiamo che in America viene usato come limite superiore 94 e per le donne 80 anziché 88. È chiaro che la differenza da 88-94 per il maschio modifica completamente il tipo di individuo a cui si riferisce la diagnosi di sindrome metabolica. Nei bambini anche in quelli del terzo mondo la sindrome metabolica incide moltissimo. Perché? Nei paesi del terzo mondo in realtà la disponibilità di cibo soprattutto quello industriale che, ha alte calorie e basso potere di fibre quindi merendine, patatine, dolci e similari sono facilmente disponibili anche a basso prezzo. Ciò determina un'ingestione notevole di calorie e un aumento della tendenza all'obesità e al diabete o all'ipersecrezione di insulina con conseguente ridotta resistenza dell'insulina stessa. Quindi è una sindrome che mentre prima era fondamentalmente specifica per i soggetti con età superiore ai 65 anni adesso diventa anche conciliabile con soggetti giovani. Se voi considerate che in Italia circa il 34% dei bambini risultano essere obesi sempre per le stesse caratteristiche, noi abbiamo che c'è una tendenza sia nei punti industrializzati sia nel mondo in senso generale visto che è una sindrome che colpisce tutte le etnie ad avere un eccesso ponderale con le conseguenze di questa sindrome.

Abbiamo detto che la sindrome metabolica viene definita multifattoriale, se noi poniamo da un lato i fattori geneticamente determinanti (la familiarità, le sindromi congenite e/o geneticamente determinate) e dall'altro i fattori ambientali vediamo che questi due elementi possono interagire e dare luogo alla sindrome metabolica. Da un punto di vista particolare possiamo parlare dei due estremi da un'ipertensione dall'altro l'obesità. L'obesità centrale sia per fenomeni ambientali (una facile disponibilità di alimenti, una vita tendenzialmente sedentaria, un eccesso di introito di cibi e/o calorie fa sì che si instauri una condizione di obesità centrale ma, l'obesità centrale in quanto tale è un fattore che dà luogo nei soggetti già predisposti per i fattori genetici, ma non solo quelli già predisposti, abbiamo l'ipertensione arteriosa. Sia l'obesità sia l'ipertensione arteriosa in realtà sono elementi che implicano delle interrelazioni. L'obesità in quanto tale stimola e induce l'aumento delle resistenze vascolari perché, abbiamo detto che c'è: un eccesso dei lipidi, un aumento delle citochine o meglio delle adipochine, la leptina è un fattore prodotto dalle cellule adipose che interviene nella regolazione dell'insulina e la leptina a seconda dei vari livelli in cui interviene stabilisce il senso di sazietà e/o fame, stabilisce il livello di insulina che bisogna produrre, stabilisce anche il movimento dei fattori infiammatori. Tutto questo incide sull'ipertensione. A questo punto con l'obesità centrale e con l'ipertensione arteriosa noi abbiamo la determinazione di insulino resistenza con aumentata quantità di insulina.

L'obeso normalmente ha un livello insulinemico superiore al magro, l'insulina pur essendo in quantità superiori non riesce sempre a regolare il livello glicemico, a causa del fatto che molto spesso o la presenza di autoanticorpi o la presenza di una cattiva trasmissione del segnale intracellulare o un aumento di recettori. Chi ha un tessuto adiposo elevato ha anche un numero di recettori per l'insulina maggiore proprio perché è uno dei tessuti che ha più recettori per l'insulina. Dal punto di vista pratico implica (ammettendo che i recettori rispondano normalmente) a livello adiposo non vi è internalizzazione del glucosio ma, l'insulina induce sintesi dei lipidi, stimolo introduzione delle proteine, degli amminoacidi, ma difficilmente c'è un iperafflusso di glucosio all'interno della cellula; tutto questo implica che se il pancreas produce normalmente x insulina c'è ne vogliono 2x di insulina per avere lo stesso effetto e pertanto il pancreas può andare incontro ad un esaurimento funzionale o comunque una riduzione dei depositi di insulina e quindi deve produrre grandi quantità di insulina per avere lo stesso effetto metabolico di abbassamento della glicemia che si ha negli altri soggetti (dovuto anche all'aumento

del numero di recettori, molto spesso scarsamente comunicanti e quindi effettori). Se questa è l'insulino-resistenza ci spiega perché uno degli elementi fondamentali è la ridotta tolleranza o direttamente il diabete, tra l'altro questa insulina resistenza, con in genere elevati livelli di insulina dà luogo ad un'alterazione del metabolismo glicemico. Il metabolismo glicemico sembra indotto dalle stesse caratteristiche specifiche del diabete cioè: riduzione dell'utilizzazione ai fini energetici del glucosio come elemento rapidamente disponibile. Questo induce: astenia, livelli glicemici tendenzialmente più alti, utilizzazione dell'energia sotto forma di metaboliti dei lipidi B-ossidazione acidi grassi, quindi significa chetoacidosi; molto spesso ci saranno gli altri elementi tipici del diabete: polidipsia, poliuria e polifagia. Tutti elementi connessi alla scarsa e/o ridotta utilizzazione ai fini energetici del glucosio anche perché esistono dei tessuti che utilizzano ai fini energetici esclusivamente glucosio, ad esempio il sistema nervoso. Quindi se si instaura questo sistema dà luogo alla sindrome metabolica. La sindrome metabolica ha in sé stessa tutti i fattori tipici del luogo del deterioramento dei vasi e quindi dell'aterosclerosi questo, quindi dà luogo automaticamente a malattie cardiovascolari e tra l'altro essendo l'aterosclerosi un processo patologico che si basa essenzialmente sull'infiammazione dei vasi come primo momento delle alterazioni, tutto questo è determinato dai fattori sovrastanti e all'instaurarsi dell'aterosclerosi.

Ora vediamo dal punto di vista grafico quali sono gli esami da considerare.

Uno degli elementi fondamentali è la valutazione della resistenza e/o della formazione dell'insulina. Uno dei metodi più validi, anche se relativamente invasivi e da effettuare con parziale cautela è quello di fare il (non si sente 38:00) glicemico

Consiste nell'infusione continua e costante di insulina nella quantità di un milliunità per Kg di peso corporeo per minuto.

Se noi infondiamo continuamente una piccola quota di insulina, questo va a determinare una riduzione del glucosio. Il carico glicemico si effettua per stabilire: data questa infusione costante di insulina e data la quantità di glucosio che dovrebbe tendere a diminuire, quanto glucosio noi immettiamo per mantenere equilibrata la glicemia di un soggetto. Quindi, per stabilire se l'insulina funziona o no ed eventualmente quanto funziona noi diamo l'insulina e stabiliamo quanto glucosio diamo per mantenere all'equilibrio la glicemia. Pertanto consiste nella determinazione della glicemia e dell'infusione di glucosio per mantenere equilibrata

la glicemia nonostante noi infondiamo una milliunità per kg corporeo per minuto di insulina.

Quindi è un sistema automatico, a circuito chiuso, che permette di regolare la glicemia in funzione dell'insulina e quindi quanto glucosio dobbiamo somministrare nonostante l'effetto dell'insulina. Questo è uno delle misure più dirette sia della resistenza, sia della sensibilità dell'insulina.

Altri metodi permettono di valutare la sensibilità dell'insulina attraverso delle formule. La formulazione essenzialmente formule aritmetiche, quindi valutata la glicemia e valutata l'insulinemia, quindi dosaggio di glucosio e dosaggio di insulina, questi due elementi moltiplicati le concentrazioni tra loro e divisi per un valore (visto per molti casi pari a 405) se il risultato è minore di 2,5 è normale, se è maggiore di 5,5 risulta essere ridotta la sensibilità all'insulina proporzionalmente alla resistenza dell'insulina.

Un altro sistema che è quello (non si sente min 43:15) lo stesso valuta sia la sensibilità sia la resistenza, quindi da un lato valuta la quantità di insulina normalmente prodotta dall'altro valuta come effettivamente regolarizza il sistema della glicemia anche in questo caso si tratta di una formula aritmetica che fondamentalmente viene stabilita con parametri statisticamente significativi.

È chiaro che questi due sistemi, anche se relativamente datati hanno la loro utilità quando soprattutto non vi è la possibilità di fare il ... glicemico che va fatto essenzialmente in ambiente ospedaliero perché il soggetto deve stare sotto controllo per evitare di avere brusche variazioni del livello glicemico.

Dal punto di vista della glicemia a digiuno i punti da considerare sono:

-glicemia a 200 viene considerata automaticamente diabete secondo OMS,

-se il valore di glicemia è superiore a 125/127 risulta essere un valore che va almeno riconfermato con un'altra valutazione (da solo non consente di fare diagnosi di diabete) sempre a digiuno e possibilmente accompagnato da uno dei sintomi classici come astenia, polidipsia, polifagia, poliuria. Inoltre la ridotta tolleranza è caratterizzata da glicemia a digiuno superiore a 100 ma inferiore a 125, questo è un test che si deve effettuare quando ci sono tutte le altre prove che servono a definire le varie condizioni di regolazione dei livelli glicemici.

L'altro elemento è l'emoglobina glicosilata, voi sapete che se aumenta la glicemia aumenta in modo proporzionale la glicosilazione delle proteine cioè una reazione di basi di Schiff, che è di un derivato che ingloba un carboidrato (in questo caso il glucosio) ad una base amminica delle catene laterali delle proteine. Tutte le proteine hanno questo tipo di reattività. È una reazione che non prevede l'utilizzazione di enzimi specifici, è spontanea. La glicosilazione può avvenire in tutte le proteine ma noi controlliamo essenzialmente emoglobina e albumina. L'emoglobina perché è la proteina più rappresentativa nel sangue (12-17 g/dL) ed è un parametro sostanzialmente stabile e quindi il suo livello di glicosilazione dipende dalla glicemia (l'unico fattore che cambia). L'emoglobina ha una vita media di 120 giorni ed un'emivita di 60 giorni. Attraverso la quantità di emoglobina glicosilata si può sostanzialmente valutare il livello della glicemia negli ultimi 60 giorni. Variando il livello di glicemia, varierà anche il livello di glicosilazione dell'emoglobina. Normalmente l'emoglobina glicosilata è al 4%, nel soggetto diabetico aumenta oltre il 6.5%; il 7% è il bersaglio terapeutico della terapia antidiabetica. Un soggetto che fa terapia con glicemizzanti orali, ipoglicemizzanti orali o insulina deve raggiungere un livello di emoglobina glicosilata non superiore al 7%. Il medico deve determinare questo per andare a limitare il numero di esami fino a quando non vi è una stabilizzazione della terapia. L'emoglobina glicosilata fornisce valori relativi agli ultimi due mesi di eventuali terapie. Se utilizziamo la fruttosammina glicosilata (albumina) che ha una vita media di 15-20 giorni, possiamo monitorare variazioni più recenti della glicemia. La curva da carico di glucosio (Oral Glucose Tolerance Test) che consente nei soggetti in cui non è possibile con precisione la diagnosi di effettuare una distinzione tra: soggetti normali, soggetti con una tolleranza, soggetti con un diabete pre-clinico.

Dopo un primo prelievo a digiuno (prelievo della glicemia basale) si somministrano 75 grammi di glucosio in soluzione per via orale e si ripete il prelievo ogni 30 minuti dalla somministrazione fino alla seconda ora (120 min). Non si effettua nei soggetti che hanno una glicemia di 120mg/DL a digiuno in quanto si può indurre qualche malanno. Da 30 a 90 min vi è un aumento della glicemia che può essere più o meno rapido o più o meno a plateau. L'aumento dipende essenzialmente dalla velocità di liberazione dell'insulina a livello del pancreas. Aumento glicemia -> Produzione insulina -> Assorbimento glucosio.

Nella 2° ora un soggetto normale ritorna ai valori di partenza. Nella prima ora in un soggetto normale la sua glicemia non supera i 140mg/dL. In alcuni casi può arrivare a 160 mg/dL.

In un soggetto con tolleranza si parte da valori superiori al normale ma non più elevati di 120mg/dL. Tra i 30min e i 90 min supera i 180mg/dL ma non i 200mg/dL. Nella seconda ora la glicemia può rientrare nella norma o essere leggermente superiore (iperglicemia).

Il soggetto con diabete nella prima ora e mezzo supera i 200mg/dl, e nella seconda ora sarà sempre iperglicemico. La prova da carico si effettua nell'adulto con 75 g di glucosio, nel bambino con 1.5/1.6g/kg peso. Il test viene anche effettuato in gravidanza (diabete pregestazionale), e si utilizzano 50 g di glucosio o 100 g di glucosio (invece di 75g; perché 75g è la quota che serve al pancreas per produrre insulina ma nella donna in gravidanza si dà 100g di glucosio perché la massa liquida corporea è più rilevante di un adulto normale)

Altri parametri sono alterazioni a livello del cuore, dei vasi e del rene. I markers tipici per il danno d'organo sono:

microalbuminuria quando il valore è tra i 30-300 mg/die nelle urine ed indica un danno renale.

Anche lo **spessore della parete medio-intimale** può subire delle variazioni. Di solito è 0.9mm ma può aumentare anche di 1mm in caso di alterazioni (es. edematosi). E indica un danno a livello delle grandi arterie.

L'ipertrofia. In un soggetto che ha un peso corporeo elevato (massa corporea maggiore) e presumibilmente anche ipertensione arteriosa, avrà un aumento del volume della sua massa muscolare e quindi ipertrofia ventricolare sinistra. Può essere valutata ecocardiograficamente o dal punto di vista elettrocardiografico.

Il potenziale aterogeno sembra essere correlato sia alla quantità che alla qualità delle lipoproteine. Sono dannosi valori:

Trigliceridi >150 mg/dL

Hdl <40mg/dL negli uomini

<50mg/dL nelle donne

Ldl >130mg/dl ma già oltre i 100mg/dL può essere considerato a rischio.

Per quanto riguarda l'ipertensione si considera il valore normale della pressione 140/90, oltre il quale si effettua una terapia. Il bersaglio del trattamento è quello di raggiungere una pressione che non superi 85/135 come pressione diastolica/sistolica. La sensibilità all'insulina può essere data dal rapporto tra trigliceridi e Hdl, se è superiore a 4 indica una ridotta efficacia dell'insulina.