- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:47:31

La sindrome metabolica: un "cluster" di fattori di rischio

Gian Paolo Reboldi, Cristina M. Castello*, Gabriele Perriello

*Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Perugia, *Cardiologo ASL, Verona*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 4): 20S-24S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gian Paolo Reboldi

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi
Via Enrico dal Pozzo
06126 Perugia
E-mail: paolo@unipg.it

Il diabete mellito di tipo 2 si associa frequentemente ad altri comuni fattori di rischio cardiovascolare. Nel 1988 Reaven[1] ha definito "sindrome X" l'associazione di insulino-resistenza, iperinsulinemia, stati pre-diabetici o diabete mellito di tipo 2 conclamato, dislipidemia, obesità centrale, iperuricemia e ipertensione arteriosa, considerandola una condizione clinica che precede lo sviluppo di complicanze vascolari aterosclerotiche, si associa ad un'aumentata incidenza di cardiopatia ischemica, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco e comporta un incremento del rischio di mortalità per cause cardiovascolari. Le stesse patologie cardiovascolari inducono, a loro volta, insulino-resistenza e aumentano la probabilità che si sviluppi nel tempo un diabete mellito di tipo 2. La sindrome X è stata definita anche "sindrome da insulino-resistenza" e successivamente "sindrome metabolica cardiovascolare". Attualmente la sindrome è stata rinominata "plurimetabolica", comprendendo l'associazione di insulino-resistenza, iperinsulinemia, obesità centrale, intolleranza glucidica o diabete mellito di tipo 2, iperuricemia, dislipidemia e ipertensione arteriosa.

Differenti criteri di definizione della sindrome hanno determinato il rilievo di diversi valori di prevalenza nella popolazione, variabili da 0.8 a 35.3%. Molti studi epidemiologici infatti hanno valutato i vari aspetti della sindrome metabolica valutandoli singolarmente, e solo alcuni di essi l'hanno considerata come un "cluster" di fattori di rischio e, in quanto tale, ne hanno stimato la prevalenza nella popolazione generale, rendendo ragione in tal modo dell'ampio range di valori che viene riportato in letteratura[2].

L'insulino-resistenza sembra possedere un ruolo centrale nella genesi della sindrome e l'iperinsulinemia, che ne deriva, è risultata un fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica[3]; contribuisce all'esordio precoce del diabete, nonché alla sua progressione, e concorre alla comparsa delle numerose altre condizioni patologiche associate che si traducono in fattori di rischio cardiovascolare[4]. Per insulino-resistenza si intende una condizione nella quale quantità fisiologiche di insulina producono una risposta biologica ridotta, cioè una riduzione dell'azione precoce dell'insulina sul controllo glucidico dopo il pasto, associata a una inadeguata soppressione insulinica durante il digiuno notturno, in presenza di una sintesi conservata. Ne segue la contemporanea presenza di insulino-resistenza e iperinsulinemia, verificabile con il riscontro di elevate concentrazioni di insulina a digiuno e post-prandiali. Una ridotta soppressione dell'insulina durante il digiuno notturno si verifica anche in caso di iperinsulinemia e non è necessariamente associata a insulino-resistenza. L'insulino-resistenza, peraltro, non è sempre associata all'iperglicemia e non è, pertanto, prerogativa esclusiva dei pazienti diabetici[4].

La dimostrazione del ruolo fondamentale dell'insulino-resistenza e dell'iperinsulinemia nel determinare le patologie cardiovascolari è documentato dagli studi clinici. Nello studio di Despres et al.[3] sono stati valutati alcuni parametri ematochimici relativi al profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, valori plasmatici di apolipoproteina B) e a quello glucidico (valori ematici di insulina a digiuno) di 2103 soggetti di sesso maschile, di età compresa fra 45 e 76 anni, che costituivano una parte della più vasta popolazione del Quebec Cardiovascular Study, seguita a partire dal 1973 per determinare l'associazione tra fattori di rischio cardiovascola-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:47:31

re e cardiopatia ischemica nel corso di un lungo follow-up. Nello studio, durato 5 anni, è stata osservata un'insulinemia a digiuno significativamente più elevata ($p < 0.001$) nei pazienti in cui sono stati registrati eventi ischemici. L'associazione iperinsulinemia-cardiopatia aterosclerotica ha mantenuto la propria significatività anche dopo correzione per i livelli di trigliceridi, apolipoproteina B, colesterolo LDL e colesterolo HDL. Pertanto le elevate concentrazioni plasmatiche di insulina in soggetti non diabetici e quindi classificabili come "insulino-resistenti" sono risultate associate ad un incremento statisticamente significativo della cardiopatia ischemica indipendentemente dal profilo lipidico, benché un'alterazione di quest'ultimo in senso pro-aterogeno abbia con un effetto sinergico l'iperinsulinemia.

Altri autori, fra cui Lehto et al.[5], hanno valutato l'associazione tra i valori di insulinemia a digiuno, l'eventuale presenza contemporanea di altri fattori di rischio cardiovascolare e il rischio di morte per cardiopatia ischemica in 510 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (253 uomini e 257 donne). Nei soggetti di sesso maschile è stato rilevato un incremento statisticamente significativo della mortalità per cause cardiovascolari se i valori di insulinemia erano > 140 pmol/l ($p = 0.006$), mentre la stessa associazione non ha evidenziato alcuna rilevanza statistica nelle donne ($p = 0.090$). Il valore predittivo dell'iperinsulinemia riguardo alla morte per cardiopatia ischemica è risultato indipendente dai convenzionali fattori di rischio cardiovascolare, ma non da quei fattori di rischio caratteristicamente associati alla condizione patologica di insulino-resistenza/iperinsulinemia (obesità centrale, ipertrigliceridemia, ipocolesterolemia HDL), che sembrano piuttosto potenziarlo.

Oltre al ruolo svolto nel metabolismo glucidico, l'insulina contribuisce alla regolazione del metabolismo lipidico e proteico e della pressione arteriosa, ed interferisce con la funzione piastrinica e con l'equilibrio tra fattori protrombotici e modulatori della fibrinolisi endogena, regola gli stimoli proliferativi sulle cellule muscolari lisce della parete vascolare e influenza la funzione endoteliale: tutto ciò spiega il possibile ruolo che l'insulino-resistenza esercita nel determinismo della sindrome metabolica.

Non sono ancora noti né i meccanismi attraverso i quali si instaura l'insulino-resistenza né i siti di interazione insulina-superficie cellulare-comparto intracellulare, nei quali la catena di segnali prodotti dall'ormone si interrompe, impedendo un adeguato utilizzo del glucosio circolante[6]. L'insulino-resistenza si sviluppa quasi sicuramente assai prima della sindrome metabolica e di altre patologie cliniche più avanzate come lo stesso diabete mellito di tipo 2 e la malattia vascolare aterosclerotica, apparendo in tutti i contesti come una realtà multifattoriale sia in merito alla genesi che ai danni potenziali (Fig. 1)[4,6].

Gli stati pre-diabetici e il diabete mellito di tipo 2 conclamato sono essi stessi fattori di rischio cardiovascolare annoverati nell'ambito della sindrome metabolica. Non verranno sviluppati in questa sede: i rapporti fra insulino-resistenza, stati pre-diabetici e diabete mel-

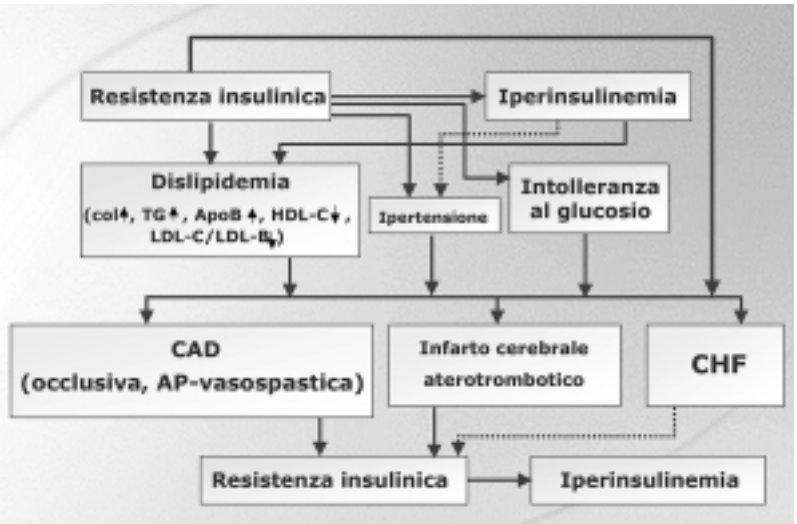

Figura 1. *In figura è rappresentato il circolo vizioso dell'insulino-resistenza. In assenza di diabete mellito noto o clinicamente evidente, un'insulino-resistenza e un'iperinsulinemia sono state rilevate in oltre il 70% dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, non necessariamente obesi; entrambe sono state osservate anche in pazienti con angina da sforzo, angina (AP) vasospastica e con ictus cerebri aterotrombotico. L'insulino-resistenza è stata, inoltre, osservata anche in alcune forme di ipertensione secondaria e nello scompenso cardiaco congestizio (CHF). Come evidenziato nella figura, l'insulino-resistenza rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CAD) quali l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica, la disfunzione ventricolare sinistra e lo scompenso cardiaco. Le stesse patologie cardiovascolari inducono, a loro volta, insulino-resistenza e aumentano la probabilità che si sviluppi nel tempo un diabete mellito di tipo 2. In tutti i contesti l'insulino-resistenza appare una realtà multifattoriale per quanto riguarda sia la genesi che i danni potenziali. Nello scompenso cardiaco, per esempio, sono stati invocati alcuni meccanismi tramite i quali l'insulino-resistenza viene generata e alimentata; tra essi si ricordano: l'ipertono simpatico, una perdita delle masse muscolari scheletriche, uno stile di vita tendenzialmente sedentario del paziente, la disfunzione endoteliale correlata all'alterato flusso ematico nelle masse muscolari residue e il potenziale effetto negativo sulla sensibilità all'insulina di alcune citochine circolanti, come il fattore di necrosi tumorale-alfa, che risultano aumentate in modo patologico. TG = trigliceridi. Da Harano et al.[4], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:47:31

lito con il rischio di malattia vascolare aterosclerotica che sono già oggetto di trattazione altrove in questo testo. Vale solo la pena di ricordare che nei pazienti diabetici la patologia cardiovascolare e cerebrovascolare è responsabile del 65% dei decessi e di questo 65%, il 40% è imputabile a cardiopatia ischemica, il 15% ad altre forme di cardiopatia e il 10% ad eventi cerebrovascolari[7]. I pazienti con alterata tolleranza glucidica o con iperglicemia a digiuno mostrano le caratteristiche cliniche della sindrome da insulino-resistenza con un rischio relativo di sviluppare complicanze macrovascolari (e in particolare cardiopatia ischemica) di 2-3 volte superiore a quello di soggetti sani di pari età.

Le alterazioni del profilo lipidico che caratterizzano la sindrome metabolica sono verosimilmente secondarie all'insulino-resistenza che modifica la fisiologica soppressione del rilascio di acidi grassi da parte del tessuto adiposo nella fase post-prandiale. La maggiore disponibilità di precursori condiziona un'aumentata sintesi di VLDL da parte del fegato e una maggiore disponibilità di trigliceridi nella circolazione sistemica. L'insulino-resistenza si associa ad una ridotta attività delle lipoproteinlipasi di origine endoteliale che, in condizioni fisiologiche, contribuiscono alla sottrazione di trigliceridi dal torrente circolatorio e all'utilizzo dei prodotti del loro catabolismo come fonte energetica da parte dell'apparato muscolo-scheletrico. Anche le LDL sono più ricche di trigliceridi, assumendo l'aspetto di particelle più piccole e dense di quelle presenti nei soggetti con normale sensibilità all'insulina, e manifestano una maggiore aterogenicità[4,8].

Le modificazioni indotte dall'insulino-resistenza sul metabolismo lipidico favoriscono lo sviluppo di obesità che nei pazienti con sindrome metabolica è un'obesità centrale con distribuzione viscerale dell'adipe soprattutto a carico dell'addome.

L'insulino-resistenza modifica l'equilibrio tra fattori protrombotici e regolatori della fibrinolisi endogena a favore dei primi, contribuendo anche attraverso questo meccanismo all'aterosclerosi precoce e all'instabilità delle placche ateromasiche. L'iperinsulinemia e un'eventuale iperglicemia agiscono in modo sinergico con l'insulino-resistenza nel favorire una generica condizione di "trombofilia". Tra le anomalie più comuni del sistema emocoagulativo si segnalano l'iperattività piastrinica, l'incremento dei livelli plasmatici di alcuni precursori trombinici così come della stessa trombina e del D-dimero, e infine l'aumento di alcuni inibitori fisiologici della fibrinolisi come l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 e il *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*[9,10]. A tutto questo si associa un'importante disfunzione endoteliale che si esprime principalmente con una riduzione dei vasodilatatori fisiologici (ossido nitrico, prostacicline) e con un aumento dei fattori ad azione pro-aggregante e vasocostrittrice (endotelina-1)[11].

L'ipertensione arteriosa è una delle componenti cliniche più costanti della sindrome metabolica; nel diabete mellito può essere una condizione clinica associata che si comporta come un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, o la conseguenza della nefropatia diabetica, la quale esordisce con la microalbuminuria e progredisce successivamente verso la sindrome nefrosica e l'insufficienza renale cronica.

Il ruolo dell'insulino-resistenza nella genesi dell'ipertensione arteriosa è documentato dall'osservazione che, in assenza di diabete mellito noto o clinicamente evidente, un'insulino-resistenza e un'iperinsulinemia sono state rilevate in oltre il 70% dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, non necessariamente obesi[4]. La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con diabete mellito è circa doppia rispetto a quella della popolazione generale e tende ad aumentare in funzione dell'età, della durata della malattia diabetica, della presenza di obesità e di complicanze macro- e microvascolari.

È noto che la condizione di insulino-resistenza/iperinsulinemia si associa alla riduzione della vasodilatazione endotelio-dipendente. L'aumento delle concentrazioni di insulina circolante favorisce il riassorbimento renale di sodio e di acqua, una maggiore risposta vasocostrittrice all'aldosterone e all'angiotensina II, una ridotta azione dell'ormone natriuretico atriale, la stimolazione dell'attività nervosa simpatica e la modificazione di fattori locali di regolazione del tono vascolare con inevitabili ripercussioni sulla pressione arteriosa sistemica. Inoltre la stimolazione dei fattori di crescita mediata dall'iperinsulinemia, soprattutto di quelli che agiscono sulla muscolatura liscia vasale come l'*insulin-like growth factor-1*, contribuisce alla vasocostrizione periferica e quindi all'aumento delle resistenze vascolari periferiche totali[12].

L'ipertensione arteriosa accelera la progressione dei danni microvascolari e macrovascolari indotti dal diabete e dagli altri fattori di rischio cardiovascolare e aumenta la probabilità di eventi clinici di tipo ischemico. Come dimostrato nello studio osservazionale UKPDS 36 (UK Prospective Diabetes Study)[13] esiste una correlazione positiva tra valori progressivamente più elevati di pressione sistolica e la maggiore incidenza di infarto miocardico, che risulta peraltro di circa 2 volte più frequente per ciascun punto di pressione sistolica media nei pazienti diabetici (Fig. 2).

Oltre ad accelerare i processi di aterosclerosi vascolare, l'ipertensione arteriosa danneggia anche il miocardio modificandone la struttura, la funzione diastolica e quella sistolica. Il risultato finale è il rimodellamento del ventricolo sinistro, fenomeno progressivo ed evolutivo verso l'insufficienza cardiaca. È stata dimostrata una stretta associazione tra diabete mellito e ipertensione arteriosa con lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, con un conseguente impatto maggiore del solo diabete sullo spessore della parete e dell'associazione diabete/ipertensione sulla massa ventricolare totale[14]. La funzione ventricolare sinistra è compromessa sia nei pazienti affetti dalla sola ipertensione che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:47:31

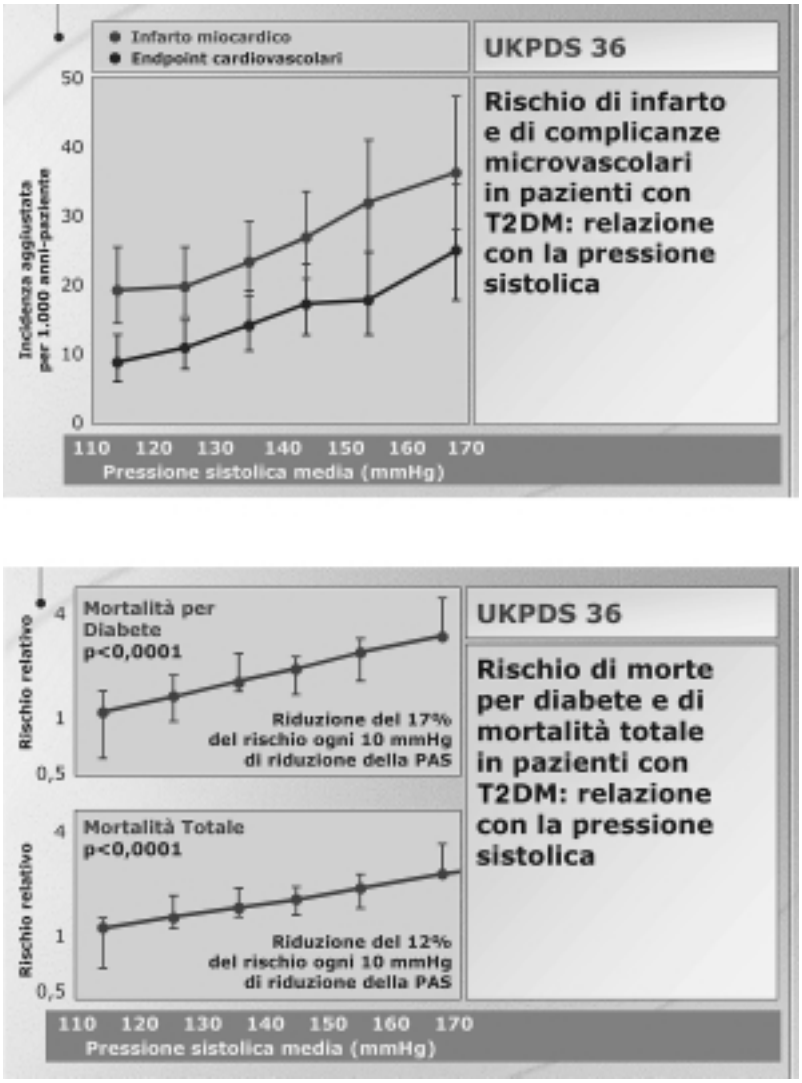

Figura 2. *Nella figura* in alto *risulta evidente la correlazione positiva tra valori progressivamente più elevati di pressione sistolica e la maggiore incidenza di infarto miocardico o di complicanze microvascolari; l'infarto miocardico risulta peraltro di circa 2 volte più frequente per ciascun punto di pressione sistolica media. Nei due grafici* in basso *sono riportate le relazioni tra il rischio relativo rispettivamente di morti per cause diabetiche e di mortalità per tutte le cause e ciascuna categoria di pressione arteriosa sistolica media rilevata nei pazienti dello studio UKPDS 36. Dall'analisi statistica si stima che ogni 10 mmHg di riduzione della pressione sistolica media si ottiene una riduzione del 17% delle morti per diabete e del 12% delle morti totali. I numeri suggeriscono pertanto l'opportunità di ottenere a ogni costo una riduzione della pressione arteriosa nel soggetto diabetico iperteso per avvicinare a 1 il rischio relativo di complicanze maggiori (valori target di pressione arteriosa media almeno < 130 mmHg). T2DM = diabete mellito di tipo 2. Da Adler et al.[13], modificata.*

in quelli affetti dal solo diabete, anche se l'entità della compromissione è decisamente più rilevante in coloro che presentavano entrambe le patologie. Anche i fenomeni di morte cellulare programmata (apoptosi) vengono facilitati dalla coesistenza di ipertensione arteriosa e di diabete mellito attraverso l'aumento delle concentrazioni di angiotensina II secondario all'iperattivazione del sistema renina-angiotensina. D'altro canto l'aumento dello stress ossidativo secondario alla disfunzione endoteliale, associato all'insulino-resistenza di per sé, sembra facilitare il fenomeno dell'apoptosi a livello delle cellule miocardiche, che vanno incontro a necrosi, e contribuire in tal modo allo sviluppo della cardiomiopatia descritta nei pazienti diabetici[15].

In conclusione i pazienti con sindrome metabolica presentano un rischio elevato di sviluppare precocemente un'aterosclerosi e le sue complicanze. Riconoscere tale condizione permette di identificare i soggetti il cui profilo di rischio impone drastiche misure di correzione dello stile di vita, per realizzare attraverso la dieta e l'attività fisica il raggiungimento del peso corporeo ideale, l'ottimizzazione del profilo glico-lipidico e il controllo dei valori di pressione arteriosa. In ogni caso per questi soggetti vanno programmati controlli clinici e di laboratorio seriati e il trattamento farmacologico dell'ipertensione e della dislipidemia va eventualmente ottimizzato con un approccio farmacologico aggressivo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:47:31

Bibliografia

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin-resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
2. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. J Intern Med 1999; 245: 163-74.
3. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334: 952-7.
4. Harano Y, Suzuki M, Koyama Y, et al. Multifactorial insulin resistance and clinical impact in hypertension and cardiovascular diseases. J Diabetes Complications 2002; 16: 19-23.
5. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2000; 43: 148-55.
6. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part I: General concepts. Circulation 2002; 105: 1727-33.
7. White JR, Davis SN, Cooppan R, et al. Clarifying the role of insulin in type 2 diabetes management. Clinical Diabetes 2003; 21: 14-21.
8. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. JAMA 1996; 276: 875-81.
9. Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. Circulation 2002; 105: E138-E143.
10. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 660-5.
11. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. JAMA 2002; 287: 1420-6.
12. Delafontaine P. Growth factors and vascular smooth muscle cell growth responses. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl G): G18-G22.
13. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 412-9.
14. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, et al. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study). Am J Cardiol 2001; 87: 1260-5.
15. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. Circ Res 2000; 87: 1123-32.