- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

Diabete e sindrome plurimetabolica

Angelo Avogaro

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova

Key words:
Diabetes;
Endothelial dysfunction;
Hypercholesterolemia;
Metabolic syndrome;
Statins.

The metabolic syndrome is associated with increased morbility and mortality for cardiovascular disease. This syndrome is determined not only by metabolic alterations such as hyperglycemia, and hyperlipidemia but also by a chronic proinflammatory state. Another culprit in the formation and progression of vascular disease is the so-called endothelial dysfunction which is linked to insulin resistance itself. The common denominator of the metabolic syndrome is insulin resistance. The most convincing evidence for the existence of a syndrome comes from the cluster analysis which outlines four main factors: the "metabolic factor", the "pressor factor", the "lipid factor", and the "obesity factor". It is clear that the presence of the metabolic syndrome appears to identify a substantial additional cardiovascular risk above the individual risk factors. The studies available in the literature have pointed out the beneficial effects, in terms of cardiovascular mortality, of the treatment with inhibitors of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (statins): this risk reduction has been observed despite the fact that high triglyceride and low HDL cholesterol levels, but not hypercholesterolemia, are the main features of the dyslipidemia observed in patients with this syndrome. Yet, despite a normal LDL cholesterol level, patients with this syndrome are at high risk for future cardiovascular events: for this reason treatment with statins is mandatory.

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 7): 13S-21S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Prof. Angelo Avogaro
Cattedra di Malattie del Metabolismo Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi Via Giustiniani, 2 35128 Padova E-mail: angelo.avogaro@unipd.it

Introduzione

Uomo di 55 anni, autista, con un'anamnesi personale di ipertensione arteriosa, 10 sigarette al dì, e mezzo litro di vino al dì. Peso 101 kg, altezza 178 cm, indice di massa corporea 31.9 kg/m^2. Circonferenza vita di 105 cm. Pressione arteriosa 170/94 mmHg, emoglobina glicata 10.2%. Glicemia a digiuno 224 mg/dl; glicemia postprandiale 312 mg/dl; colesterolo totale 324 mg/dl; colesterolo HDL 33 mg/dl; trigliceridi 542 mg/dl. Questo quadro paradigmatico di sindrome (pluri)metabolica è stato descritto e inquadrato nosograficamente negli anni '60 da Piero Avogaro, Gaetano Crepaldi, Giuliano Enzi e Antonio Tiengo[1]. La sindrome era stata ipotizzata negli anni '50 da Vague[2] e successivamente chiarita dal punto di vista fisiopatologico da Reaven[3] e temporaneamente rinominata sindrome X metabolica (Tab. I). Oggi la prevalenza di questa sindrome ha assunto caratteristiche epidemiche: negli adulti sopra i 20 anni è presente nel 24% degli individui; nei soggetti con più di 50 anni in oltre il 30% dei casi. La prevalenza di sindrome metabolica è presente in quasi il 90% dei pazienti con diabete di tipo 2 e circa il 75% dei soggetti ricoverati per infarto miocardico acuto presenta sindrome metabolica.

La sindrome metabolica, oltre al tradizionale quadro dismetabolico, è caratterizzata dalla presenza di un processo infiammatorio cronico[4]. Negli ultimi anni, infatti, si è affermato il concetto che la malattia aterosclerotica sia determinata non solo da alterazioni metaboliche, come l'iperglicemia e la dislipidemia, ma anche da un processo infiammatorio che sembra essere non solo la conseguenza, ma addirittura la causa della lesione ateromasica[5]. Studi sperimentali hanno dimostrato come la lesione aterosclerotica altro non sia che la risposta all'ingiuria causata alle cellule endoteliali da monociti, linfociti T e citochine circolanti in risposta ad un insulto aterogeno. È altresì vero che nella sindrome metabolica sono stati riscontrati livelli elevati, in assenza di un concomitante episodio infettivo, di proteina C reattiva, di fattore necrotico tumorale-α e di interleuchina-6[6]. Questa associazione tra molecole infiammatorie e danno cardiovascolare si è rivelata indipendente dagli altri fattori di rischio tradizionali: un'associazione questa così importante da essere più predittiva per danno cardiovascolare di quanto non fosse il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL[7]. In presenza di sindrome metabolica si è dimostrato che la proteina C reattiva è indipendentemente correlata all'indice di massa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

Tabella I. Definizioni di sindrome metabolica.

	National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III	World Health Organization (WHO) 1999
Obesità addominale	M > 102 cm; F > 88 cm	Diabete mellito o resistenza insulinica con almeno due delle seguenti: rapporto vita/fianchi M > 0.9, F > 0.85; indice di massa corporea > 30 kg/m^2
Trigliceridi	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl
Colesterolo HDL	M < 40 mg/dl; F < 50 mg/dl	M < 35 mg/dl; F < 39 mg/dl
Pressione arteriosa	> 130/80 mmHg	> 140/90 mmHg o trattamento antipertensivo
Glicemia	> 110 mg/dl	
Microalbuminuria		> 20 μg/min o rapporto albumina/creatinina > 30 mg/g

corporea, alla sensibilità insulinica e alla pressione sistolica[8].

Oltre ad uno stato proinfiammatorio cronico, uno degli elementi chiave nella fisiopatologia e nella progressione del danno vascolare presente nella sindrome metabolica è la disfunzione endoteliale la quale appare anch'essa legata allo stato di insulino-resistenza.

L'insulina, mediante l'interazione con il suo recettore, è in grado di stimolare a livello dell'endotelio, sia la sintesi di monossido d'azoto che l'utilizzazione di glucosio. Il monossido d'azoto, a sua volta, non solo è in grado di vasodilatare ma anche di aumentare, nelle cellule muscolari, il trasporto di glucosio. Appare pertanto evidente come i messaggi metabolico ed emodinamico dell'insulina siano tra loro strettamente correlati: pertanto difetti nella trasduzione del messaggio metabolico possono predire difetti nella trasduzione del messaggio emodinamico e viceversa[9] (Fig. 1).

Studi nell'uomo suggeriscono un ruolo primario della disfunzione endoteliale nella genesi della resistenza insulinica: un'alterata vasodilatazione flusso-mediata è stata rilevata in familiari di primo grado normotesi di diabetici di tipo 2[10]; anormalità nella reattività micro e macrovascolare sono state riportate in individui a rischio per diabete mellito di tipo 2 con curva da carico di glucosio ancora nei limiti di norma[11]. In presenza di conclamata insulino-resistenza è stata documentata una ridotta risposta alla bradichinina e all'acetilcolina sia nei vasi di grosso calibro che nella microcircolazione sebbene questa associazione non sia stata univocamente confermata[12,13].

Questa osservazione ha quindi generato il concetto che, nei soggetti insulino-resistenti, sia presente una ridotta capacità dell'ormone di stimolare la sintesi endoteliale di monossido d'azoto e pertanto di indurre insufficiente vasodilatazione muscolare (Fig. 2).

In altre parole si ritiene che l'insulino-resistenza sia funzione dell'incapacità dell'insulina di vasodilatare in maniera efficace il letto vascolare muscolare rendendo meno efficiente lo scambio di glucosio tra sangue e tessuti[14]. Tra le ipotesi più accreditate sui possibili meccanismi attraverso cui la resistenza può indurre disfunzione endoteliale vi è quella di un aumentato stress ossidativo. Studi recenti dimostrano che un ruolo essenziale nella produzione dello ione superossido è svolto dal sistema enzimatico nicotinamide-adenina-dinucleotide-fosfato (NADPH)-ossidasi presente sia nelle cellule endoteliali che nei monociti circolanti[15]. Questo

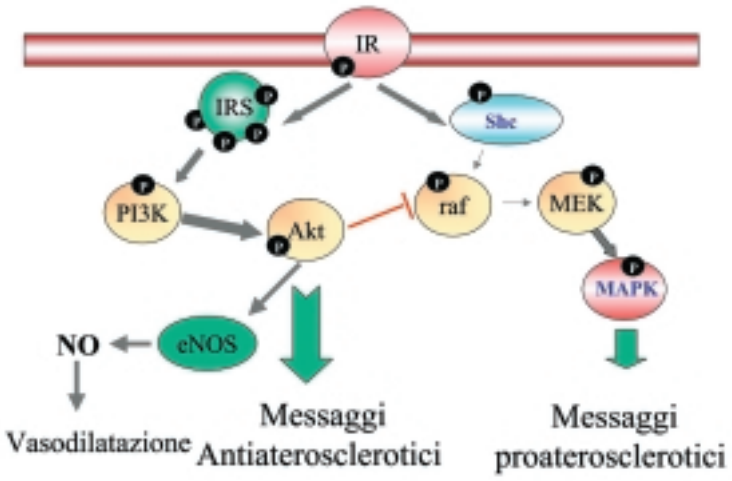

Figura 1. *Vie di segnale insulinico pro e antiaterogene. eNOS = sintasi costitutiva del monossido d'azoto; IR = recettore insulinico; IRS = insulin receptor substrate; NO = monossido d'azoto; MAPK = mitogen-activated kinases; MEK = mitogen-activated kinases-kinases; P = sito di fosforilazione; PI3K = fosfatidil-inositol-3-chinasi.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

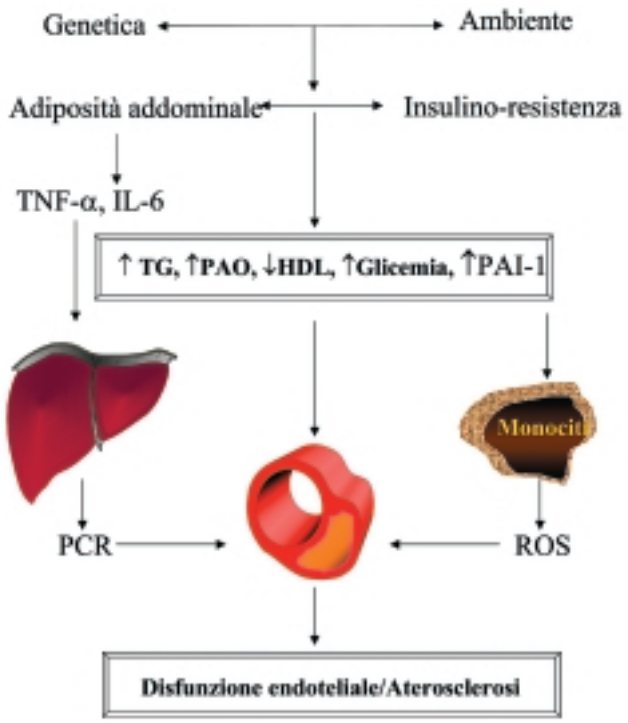

Figura 2. *Fisiopatologia dell'aterosclerosi nella sindrome metabolica. IL-6 = interleuchina-6; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1; PAO = pressione arteriosa omerale; PCR = proteina C reattiva; ROS = specie reattive dell'ossigeno; TG = trigliceridi; TNF = fattore necrotico tumorale.*

sistema enzimatico viene attivato da diversi fattori ormonali, in particolare dall'angiotensina II, da alcuni fattori di crescita e dall'iperglicemia. Alcune recenti evidenze sperimentali hanno dimostrato come, anche l'insulina, è in grado di stimolare la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) mediante questo sistema enzimatico[16]. È stato infine dimostrato che elevati livelli di insulina aumentano le reazioni di prenilazione e quindi la formazione di isoprenoidi quali il farnesil-farnesil pirofosfato e il geranil-geranil pirofosfato: questa azione sarebbe associata ad una spiccata attivazione dell'NAD(P)H e quindi di ROS nonché ad un'attivazione della proteina Rho e alla conseguente inibizione della sintasi del monossido d'azoto[17].

L'impatto negativo che la resistenza insulinica svolge sulla funzione endoteliale nel paziente con sindrome metabolica può essere svolto anche indirettamente da quei substrati che in questa condizione metabolica possono essere elevati: tra questi vanno sicuramente annoverati gli acidi grassi liberi; è stato infatti dimostrato che questi substrati attivano la NAD(P)H-ossidasi con un meccanismo dipendente dalla proteinchinasi C secondo uno schema recentemente proposto da King e Wakasaki[18].

Nei pazienti con sindrome metabolica, il ruolo negativo di livelli elevati di acidi grassi liberi si esplica non solo a livello della produzione di monossido d'azoto da parte delle cellule endoteliali, ma globalmente a livello della capacità vasodilatatrice del letto arterioso[18-21].

Ciò che sembra comunque legare, come denominatore comune, i vari elementi di questa sindrome è la presenza di spiccata resistenza insulinica. Le più convincenti dimostrazioni dell'esistenza di una sindrome derivano dall'applicazione dell'analisi fattoriale delle componenti principali, un approccio che consente la riduzione di un gran numero di variabili in un set discreto e limitato di fattori sottostanti la sindrome[22,23]. Da questa analisi sono emersi almeno quattro fattori altamente correlati con la sindrome metabolica: un fattore "metabolico", un fattore "pressorio", un fattore "lipidico" e un fattore "obesità" come indicato nella figura 3[24].

Indipendentemente dall'approccio patogenetico, appare oramai evidente che l'insieme dei vari fattori di rischio conferisce un rischio maggiore rispetto a ciascun fattore di rischio considerato separatamente[25].

Ciò ha spinto al riconoscimento precoce del rischio globale assoluto attraverso l'uso delle cosiddette carte del rischio che identificano alcuni fattori causali di rischio maggiori e indipendenti per malattia cardiovascolare e stabiliscono la probabilità di avere un evento cardiovascolare a 5 o a 10 anni[26]. Esse offrono al medico un'opportunità di individuare pazienti, come quello del nostro caso, particolarmente a rischio per evento cardiovascolare.

Anche se negli anni la complessità dei vari elementi costitutivi la sindrome metabolica si è progressivamente complicata (Tab. II), la diagnosi rimane semplice e alla portata di tutti richiedendo solamente alcune misure antropometriche e pochissimi esami del sangue.

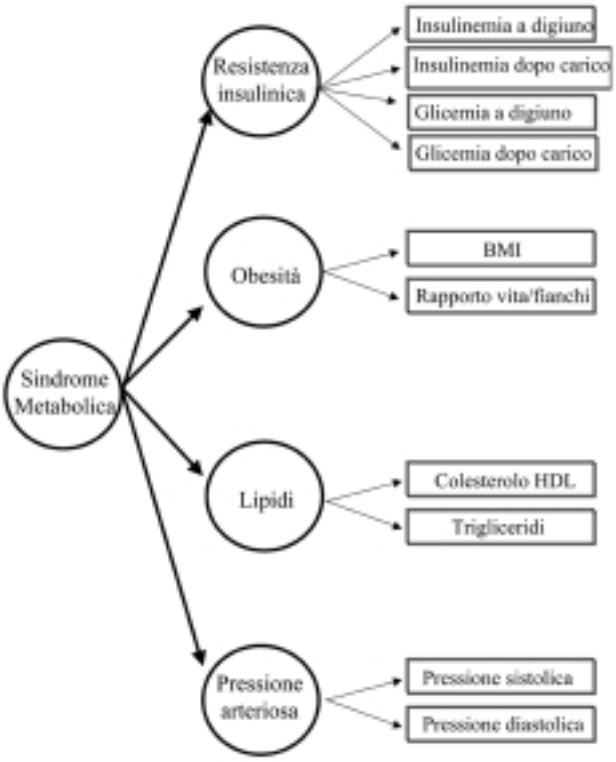

Figura 3. *Struttura gerarchica a quattro fattori proposta da Shen et al.[24]. BMI = indice di massa corporea.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

Tabella II. Componenti della sindrome metabolica e loro diagnosi.

	Diagnosi clinica	Diagnosi laboratoristica	Diagnosi strumentale
Obesità	Giro vita Peso Altezza Indice di massa corporea		1. Bioimpedenziometria 2. TAC addome per visualizzazione grasso viscerale
Resistenza insulinica		Glicemia Insulinemia Carico orale Clamp euglicemico-iperinsulinemico Carico endovenoso di glucosio	
Ipertensione arteriosa	Valutazione pressione arteriosa	Ioniemia Ioniuria Creatininemia Microalbuminuria	Fundus oculi Doppler tronchi sovraortici Indice di Winsor
Colesterolo HDL		Assetto lipidico	
Trigliceridemia	Xantomatosi eruttiva	Assetto lipidico	
Stato protrombotico		Fibrinogeno PAI-1 plasmatico	
Stato proinfiammatorio		Conta dei globuli bianchi Proteina C reattiva	

PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1; TAC = tomografia assiale computerizzata.

La diagnosi di sindrome metabolica con i criteri NCEP/ATP III[27], specie in quei soggetti i cui valori non portano a soddisfare alcuno dei criteri diagnostici per obesità, diabete, ipertensione e ipertrigliceridemia, dovrebbe essere accompagnata all'indicazione della stessa con il codice ICD-9-CM 277.7 nelle schede di dimissione ospedaliera, per favorire il rilievo e lo studio della sindrome nel sistema assistenziale ospedaliero italiano (http://www.aace.com/members/socio/syndromex.php).

C'è inoltre chi ha proposto l'utilizzo dei soli livelli di trigliceridi (< 2 mmol/l) e del giro vita (> 90 cm) per identificare la sindrome[28].

Insulino-resistenza e dislipidemia

Le anomalie del metabolismo lipidico sono importanti fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con sindrome metabolica. Un aumento del colesterolo e delle LDL presenta un'associazione positiva con l'incidenza di malattia coronarica, mentre inversa è la relazione con le HDL[29,30]. Anche i trigliceridi e le VLDL sembrano avere una relazione positiva, indipendente, con la malattia coronarica[31].

È stato documentato che gli individui iperinsulinemici, con normale o alterata tolleranza al glucosio, tendono a presentare dislipidemia e in particolare ad avere più alti livelli plasmatici di trigliceridi e più bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL rispetto ad individui con livelli insulinemici normali[32]. È stata inoltre dimostrata una relazione tra iperinsulinemia, ipertrigliceridemia, ridotti livelli di colesterolo HDL e resistenza all'azione insulinica[33]. La causa di un ridotto colesterolo HDL ed elevati trigliceridi appare, almeno in parte, dovuta ad un aumentato trasferimento di trigliceridi ad HDL e di colesterolo dalle HDL, processo questo mediato dalla *cholesterol ester transfer protein* (CEPT)[34]. Un'altra possibilità è che negli individui con sindrome metabolica, l'insulino-resistenza comporti non solo una ridotta sintesi di apoproteina A-1 a livello epatico ma anche una ridotta attività dell'*ATP-binding casette transporter-1*, una proteina chiave per il trasporto inverso del colesterolo. È stato inoltre dimostrato che l'iperinsulinemia correla con la velocità frazionale catabolica di Apo A-1 delle HDL[25].

L'analisi elettroforetica delle LDL ha identificato sottoclassi distinte delle LDL: nella maggior parte degli individui predominano LDL di diametro usualmente > 255 A, anche definite come sottoclasse A. Nel 30% degli individui c'è una prevalenza di LDL più piccole (diametro < 255 A) definite come sottoclasse B con caratteristiche di maggiore aterogenicità[35]. È stato dimostrato che le piccole LDL, altamente aterogene, sono correlate a insulino-resistenza ed iperinsulinemia. La sottoclasse B è infatti più rappresentata nei soggetti con aumentata concentrazione di trigliceridi, diminuita concentrazione di colesterolo HDL e resistenza all'insulina[36]. Questa ipotesi è stata recentemente confermata dimostrando che individui con LDL piccole e dense sono iperinsulinemici e insulino-resistenti[37]. Queste osservazioni suggeriscono che questa anomalia nella composizione lipidica si aggiunge all'insieme di anomalie associate alla resistenza insulinica.

Oltre alle alterazioni quantitative e qualitative osservate a carico delle varie classi lipidiche in condizio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

ni di digiuno, esistono, nella sindrome metabolica, importanti difetti nel loro metabolismo postprandiale. Queste anomalie sono rilevanti dal momento che elevati livelli postprandiali di trigliceridi sono predittivi di aumentato rischio di cardiopatia ischemica. L'elevata aterogenicità di chilomicroni e VLDL potrebbe dipendere dal loro arricchimento in esteri del colesterolo derivante dalle HDL. A sua volta la riduzione del colesterolo HDL è fattore di rischio per l'aterogenicità[38].

Insulino-resistenza e ipercolesterolemia

Se l'iperinsulinemia interagisce in modo determinante con il metabolismo dei trigliceridi, una siffatta interazione sembra meno evidente con il metabolismo del colesterolo LDL. Il San Antonio Heart Study ha osservato che nei soggetti con normale tolleranza glucidica, normali valori pressori e normale peso corporeo, elevati livelli sierici di colesterolo (> 6.2 mmol/l), e normotrigliceridemia (1.6 mmol/l), le concentrazioni di insulina erano maggiori rispetto a soggetti normocolesterolemici[39]. Paolisso e al.[40] hanno inoltre dimostrato che, in un gruppo di pazienti con iperlipemia familiare fenotipo IIa, la colesterolemia si associava ad iperinsulinemia indipendentemente da altre variabili (età, sesso, indice di massa corporea, tolleranza al glucosio e pressione arteriosa). Resta quindi, a tutt'oggi, non stabilita con certezza un'associazione univoca fra ipercolesterolemia ed iperinsulinemia. La definizione di tale associazione ha rilevanza clinica dato che sia l'iperinsulinemia e le alterazioni metaboliche associate, sia l'ipercolesterolemia sono fattori predittivi di malattia cardiovascolare[41]. Una visione univoca potrebbe permettere di ipotizzare punti di attacco terapeutici comuni, mentre la dimostrazione della loro indipendenza potrebbe comportare un effetto di potenziamento del rischio.

Svariate sono le possibilità che potrebbero spiegare una relazione fra ipercolesterolemia, iperinsulinemia e insulino-resistenza. L'insulina stimola la sintesi di colesterolo in colture di fibroblasti umani e in cellule mononucleate[42]. Inoltre un'elevata concentrazione plasmatica di insulina potrebbe promuovere direttamente la formazione dell'ateroma nella parete arteriosa attraverso i suoi effetti su diversi processi cellulari e metabolici. A questo proposito esistono lavori sperimentali che dimostrano che l'insulina, a concentrazioni sovrafisiologiche, è in grado di stimolare la proliferazione delle cellule muscolari lisce e di incentivare la sintesi del colesterolo nella parete arteriosa[43].

Trattamento dei fattori di rischio nella sindrome metabolica

Scopo del trattamento del paziente con sindrome metabolica è riportare i fattori di rischio entro i valori della normalità come indicato nella tabella III.

Tabella III. Obiettivi terapeutici ideali nel paziente con sindrome metabolica.

Emoglobina glicata	< 7%
Pressione arteriosa	< 130/80 mmHg
Colesterolo LDL	< 100 mg/dl
Colesterolo HDL	> 45 mg/dl
Trigliceridi	< 150 mg/dl

Una modificazione dello stile di vita è la principale forma di trattamento per i pazienti affetti da sindrome metabolica: solitamente mal prescritti o per nulla prescritti, dieta ed esercizio fisico dovrebbero rappresentare i capisaldi della terapia non farmacologica. Questa dovrebbe prevedere esercizio fisico aerobico per almeno 5 volte la settimana per almeno 40 min al giorno e una riduzione dell'apporto calorico di circa 500 calorie al giorno rispetto all'introito abituale mantenendo costante il dispendio calorico giornaliero[44]. Le prescrizioni sullo stile di vita hanno abitualmente un successo alquanto limitato nel tempo e dovrebbero essere supportate da un adeguato counseling psicologico. Regimi dietetici rigidi possono essere facilitati dall'assunzione di soppressori dell'appetito come la sibutramina, inibitori dell'assorbimento dei lipidi come l'orlistat, un inibitore della lipasi gastrointestinale o come l'acarbosio, inibitore dell'α-glicosidasi e quindi dell'assorbimento dei carboidrati[45]. Mediamente il calo di peso indotto da farmaci specifici usati contro l'obesità comportano un calo di peso sui 4 kg rispetto al placebo. Un approccio alternativo può essere rappresentato dalla chirurgia bariatrica.

Dato per certo il fallimento terapeutico della modificazione dello stile di vita, i fattori di rischio devono essere trattati tutti radicalmente per ridurre, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, la mortalità cardiovascolare come recentemente dimostrato dallo studio Steno-2[46]. Nessun trattamento di uno specifico fattore di rischio può ritenersi prioritario rispetto ad un altro.

Il trattamento dell'iperglicemia è inderogabile come dimostrato dallo studio UKPDS: un controllo metabolico migliore (pari ad un Δ di HbA_{1c} di 0.9% vale a dire una glicemia media giornaliera più bassa di circa 30 mg/dl) si associa ad una drastica riduzione della microangiopatia, della macroangiopatia e dell'insufficienza cardiaca[47]. In studi più piccoli questa relazione tra controllo metabolico migliore e riduzione della cardiovasculopatia è stata chiaramente confermata.

Il trattamento dell'ipertensione è un momento fondamentale nella prevenzione della cardiovasculopatia del paziente con sindrome metabolica. Nello studio UKPDS, un controllo pressorio pari ad una differenza di 10 mmHg ottenuto con ACE-inibizione o con betablocco risulta in una significativa riduzione sia della micro che della macroangiopatia[47]. Molti altri studi di intervento hanno dimostrato che la riduzione dei livelli pressori, anche di soli 4-5 mmHg, ha comportato riduzioni del rischio pari ad oltre il 50% indipendentemen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

te dal farmaco usato e dal numero di antipertensivi impiegati[48].

L'American Diabetes Association auspica, come trattamento associato nel paziente con sindrome metabolica, l'antiaggregazione: questa comporta una riduzione di infarto miocardico fatale e non fatale di quasi il 20%[49]. L'aggiunta all'aspirina di clopidogrel comporta un'ulteriore riduzione del rischio vascolare come dimostrato dallo studio CURE[50].

Trattamento della dislipidemia

Come precedentemente descritto, le alterazioni lipidiche presenti nel paziente con sindrome metabolica impongono molto spesso un trattamento energico. Nei pazienti diabetici di tipo 2 italiani tale approccio è tutt'ora sotto utilizzato pur in presenza di un rischio coronarico ben oltre il 20% a 10 anni[51]. Gli studi 4S, LIPID e CARE condotti in prevenzione secondaria hanno ampiamente dimostrato che il trattamento con statine riduce, soprattutto nei pazienti diabetici il rischio di eventi cardiovascolari anche in presenza di livelli di colesterolemia ai limiti superiori della norma[52]. Recentemente l'Heart Protection Study ha dimostrato che, nei 3000 pazienti con diabete inclusi nello studio, la terapia con simvastatina ha indotto una riduzione del 34% del rischio cardiovascolare a 5 anni[53]. Questo beneficio della riduzione dei lipidi circolanti non si limita al solo uso di statine ma è stato osservato anche nello studio VA-HIT, dove la somministrazione di gemfibrozil, un *peroxisome proliferator activated receptor*-α agonista, in pazienti in prevenzione secondaria comportava una riduzione del rischio del 24% di mortalità coronarica a 5 anni[54].

Globalmente gli studi sin qui disponibili hanno evidenziato il beneficio in termini di mortalità cardiovascolare del trattamento con inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi: questo nonostante le alterazioni lipidiche più comunemente osservate nel paziente con sindrome metabolica siano l'ipertrigliceridemia e la riduzione del colesterolo HDL. Questo beneficio, indipendente dalla riduzione di questi due parametri, può essere attribuito all'effetto pleiotropico delle statine ovvero una riduzione, a livello di parete, dei processi infiammatori, dello stress ossidativo e della proliferazione cellulare.

Possibile ruolo della rosuvastatina

Le linee guida dell'ATP III e il Second Joint Task Force of European Societies rafforzano le raccomandazioni di una drastica riduzione del colesterolo LDL (< 116 mg/dl) anche nei pazienti con sindrome metabolica nonostante questa alterazione sia meno frequente dell'aumento dei trigliceridi e della riduzione del colesterolo HDL. Il soggetto con la sindrome ma con normale colesterolo LDL è il paradigma del cosiddetto paziente a basso colesterolo ma ad alto rischio: anche in questo paziente è pertanto imperativo il trattamento con statine. Inoltre la presenza di iperglicemia, come sottolineato dall'UKPDS[47], svolge un ruolo di moltiplicatore del danno da ipercolesterolemia: pertanto incrementi anche modesti del colesterolo portano a danni di parete consistenti (Fig. 4)[55].

Ballantyne et al.[56] hanno recentemente presentato i risultati sull'efficacia della somministrazione di 10 mg/die di rosuvastatina in 194 pazienti con sindrome metabolica con livelli basali di colesterolo LDL di 187 mg/dl, di colesterolo HDL di 44 mg/dl e di trigliceridi di 216 mg/dl. Dopo 12 settimane, il trattamento con rosuvastatina comportava una riduzione del colesterolo LDL del 47%, un aumento del colesterolo HDL del 10% ed una riduzione dei trigliceridi del 23%.

Lo studio STELLAR[57], che ha randomizzato 2431 pazienti a multipli trattamenti con diverse statine tra cui rosuvastatina a due dosi (10-40 e 10-80 mg/die rispettivamente), includeva dal 38 al 47% di pazienti con diabete mellito e il 36% circa dei pazienti con indice di massa corporea > 30 kg/m^2. Il trattamento con rosuvastatina (40 mg/die) ha comportato la riduzione del colesterolo LDL del 55% contro una riduzione del 48% con atorvastatina, del 39% con simvastatina e del 30% con pravastatina alle stesse dosi. Alle stesse dosi si osservava un aumento di circa il doppio per quanto riguarda il colesterolo HDL durante trattamento con rosuvastatina (+9.6%) ed una riduzione dei trigliceridi del 26%, risultato questo ottenuto da atorvastatina ma non da simvastatina e pravastatina. In un ulteriore studio in cui veniva considerato l'approccio con statine nella sindrome metabolica, 10 mg/die di rosuvastatina inducevano, in pazienti con livelli basali di trigliceridi > 200 mg/die, il conseguimento di concentrazioni di trigliceridi e di colesterolo HDL conformi alle linee guida europee nel 71% dei casi[58].

In pazienti con iperlipemia combinata e ridotti livelli di colesterolo HDL, dislipidemia questa assai frequente nei pazienti con sindrome plurimetabolica, 40 mg/die di rosuvastatina riducevano i livelli di coleste-

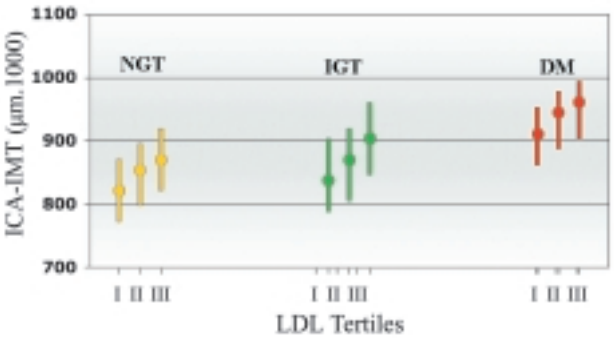

Figura 4. *Media ± DS del rapporto intima-media dell'arteria carotide interna (ICA-IMT) in funzione di diversi terzili di colesterolo LDL in soggetti normotolleranti ai carboidrati (NGT), intolleranti (IGT) e diabetici (DM). Da Goff et al.[55], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

rolo LDL in modo più consistente sia rispetto a 2 g/die di niacina (-48 vs -0.1%, $p < 0.0001$) sia rispetto a soli 10 mg/die di rosuvastatina + niacina (-48 vs -36%). Rosuvastatina (40 mg/die) era in grado di ridurre significativamente anche i trigliceridi (-42%), il colesterolo VLDL (-51%) e di aumentare il colesterolo HDL (+11)[59]. Assai interessante era l'osservazione che il trattamento combinato niacina + rosuvastatina comportava un incremento del colesterolo HDL statisticamente superiore alla sola terapia con niacina. Questi dati preliminari incoraggiano l'uso di rosuvastatina come statina di prima scelta, non solo nel trattamento dell'ipercolesterolemia, ma soprattutto nel trattamento della dislipidemia combinata del paziente con sindrome metabolica. L'efficacia di questa statina nel ridurre non solo il colesterolo LDL, ma anche i trigliceridi e di aumentare il colesterolo HDL, era paragonabile in soggetti affetti da diverse patologie quali ipertensione arteriosa, aterosclerosi, diabete di tipo 2 e obesità[60].

Appare pertanto evidente come, dai dati sinora disponibili, la rosuvastatina, alle dosi iniziali abitualmente prescritte (10 mg/die), permetta il conseguimento della quasi normalizzazione del quadro lipidico anche nel paziente con sindrome metabolica. Questo dato appare rilevante nel caso paradigmatico del paziente descritto all'inizio, in cui è presente non solo una dislipidemia tipica della sindrome, ma anche un elevatissimo rischio cardiovascolare in presenza del quale è imperativa una normalizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Riassunto

La sindrome plurimetabolica è associata ad un'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. Questa patologia è determinata non solo da alterazioni metaboliche, come l'iperglicemia e la dislipidemia, ma anche da un processo proinfiammatorio cronico. Un altro elemento chiave nella fisiopatologia e nella progressione del danno vascolare presente nella sindrome metabolica è la disfunzione endoteliale. Ciò che sembra comunque legare, come denominatore comune, i vari elementi di questa sindrome è la presenza di spiccata resistenza insulinica. Le più convincenti dimostrazioni dell'esistenza di una sindrome derivano dall'applicazione dell'analisi fattoriale. Da questa sono stati identificati quattro fattori altamente correlati con la sindrome metabolica: un fattore "metabolico", un fattore "pressorio", un fattore "lipidico" e un fattore "obesità". Indipendentemente dall'approccio patogenetico, appare oramai evidente che l'insieme dei vari fattori di rischio conferisce un rischio cardiovascolare maggiore rispetto a ciascun fattore di rischio considerato separatamente. Gli studi sin qui disponibili hanno evidenziato il beneficio in termini di mortalità cardiovascolare del trattamento con inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (statine): questo, nonostante le alterazioni lipidiche più comunemente osservate nel paziente con sindrome metabolica siano l'ipertrigliceridemia e la riduzione del colesterolo HDL. Il soggetto con la sindrome ma con normale colesterolo LDL è il paradigma del cosiddetto paziente a normale colesterolo ma ad alto rischio: anche in questo paziente è pertanto imperativo il trattamento con statine.

Parole chiave: Diabete; Disfunzione endoteliale; Ipercolesterolemia; Sindrome metabolica; Statine.

Bibliografia

1. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito ed obesità di medio grado. Acta Diabetol Lat 1967; 4: 572-90.
2. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20-34.
3. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135-43.
5. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
6. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis 2000; 148: 209-14.
7. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ Res 2001; 89: 763-71.
8. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 3071-8.
9. Nystrom FH, Quon MJ. Insulin signalling: metabolic pathways and mechanisms for specificity. Cell Signal 1999; 11: 563-74.
10. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. Circulation 2000; 101: 1780-4.
11. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. J Intern Med 2000; 247: 425-31.
12. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest 1996; 97: 2601-10.
13. Avogaro A, Piarulli F, Valerio A, et al. Forearm nitric oxide balance, vascular relaxation, and glucose metabolism in NIDDM patients. Diabetes 1997; 46: 1040-6.
14. Baron AD. The coupling of glucose metabolism and perfusion in human skeletal muscle: the potential role of endothelium-derived nitric oxide. Diabetes 1996; 45 (Suppl 1): S105-S109.
15. Griendling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2175-83.
16. Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, et al. Endothelium-specific activation of NAD(P)H oxidase in aortas of exoge-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

nously hyperinsulinemic rats. Am J Physiol 1999; 277: E976-E983.
17. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. J Clin Invest 2002; 110: 285-8.
18. King GL, Wakasaki H. Theoretical mechanisms by which hyperglycemia and insulin resistance could cause cardiovascular diseases in diabetes. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 3): C31-C37.
19. Vigili de Kreutzenberg SV, Crepaldi C, Marchetto S, et al. Plasma free fatty acids and endothelium-dependent vasodilation: effect of chain-length and cyclooxygenase inhibition. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 793-8.
20. Vigili de Kreutzenberg S, Kiwanuka E, Tiengo A, Avogaro A. Visceral obesity is characterized by impaired nitric oxide-independent vasodilation. Eur Heart J 2003; 24: 1210-5.
21. Vigili de Kreutzenberg S, Puato M, Kiwanuka E, et al. Elevated non-esterified fatty acids impair nitric oxide independent vasodilation, in humans: evidence for a role of inwardly rectifying potassium channels. Atherosclerosis 2003; 169: 147-53.
22. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. Diabetes 1997; 46: 1594-600.
23. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Howard BV, Savage PJ. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart Study. Am J Epidemiol 1998; 148: 869-78.
24. Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. Am J Epidemiol 2003; 157: 701-11.
25. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome. More than the sum of its part? Circulation 2003; 108: 1546-51.
26. Menotti A. Cardiovascular risk factors in Italy. Prev Med 1999; 29 (Part 2): S111-S118.
27. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
28. Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. Obes Res 1998; 6 (Suppl 1): 8S-17S.
29. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA 1987; 257: 2176-80.
30. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet 1975; 1: 16-9.
31. Lippel K, Tyroler H, Eder H, Gotto A Jr, Vahouny G. Relationship of hypertriglyceridemia to atherosclerosis. Atherosclerosis 1981; 1: 406-17.
32. Zavaroni I, Dall'Aglio E, Bonora E, Alpi O, Passeri M, Reaven GM. Evidence that multiple risk factors for coronary artery disease exist in persons with abnormal glucose tolerance. Am J Med 1987; 83: 609-12.
33. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy people with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med 1989; 320: 702-6.
34. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. J Cardiovasc Risk 2000; 7: 325-31.
35. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. J Lipid Res 1982; 23: 97-104.
36. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988; 260: 1917-21.
37. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest 1993; 92: 141-6.
38. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM, Patsch W. High density lipoprotein 2. Relationship of the plasma levels of this lipoprotein species to its composition, to the magnitude of postprandial lipemia, and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. J Clin Invest 1987; 80: 341-7.
39. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 1991; 34: 416-22.
40. Paolisso G, Ferrannini E, Sgambato S, Varrichio M, D'Onofrio F. Hyperinsulinaemia in patients with hypercholesterolemia. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1409-12.
41. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-year perspective. Diabetes Care 1990; 13: 631-54.
42. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation. J Clin Invest 1979; 64: 1309-19.
43. Krone W, Greten H. Evidence for post-transcriptional regulation by insulin of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and sterol synthesis in human mononuclear leucocytes. Diabetologia 1984; 26: 366-9.
44. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment. Part I. Circulation 2003; 108: 1422-4.
45. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. Diabetes Care 1998; 21: 1288-94.
46. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383-93.
47. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-12.
48. Kaplan NM. Hypertension and diabetes. J Hum Hypertens 2002; 16 (Suppl 1): S56-S60.
49. Colwell JA, American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1): S87-S88.
50. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. Diabetes Care 2003; 26: 2181-8.
51. The DAI Study Group. The prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients in Italy: the DAI study. Diabet Med, in press.
52. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment. Part II. Circulation 2003; 108: 1537-40.
53. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
54. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 410-8.
55. Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Saad MF, Wagenknecht LE. Lipoprotein concentrations and carotid ath-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 02:56:56

erosclerosis by diabetes status: results from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2000; 23: 1006-11.
56. Ballantyne CM, Stein EA, Paoletti R, Southworth H, Blasetto JW. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. Am J Cardiol 2003; 91: 25C-27C.
57. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al, for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR*Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152-60.
58. Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. Am J Cardiol 2003; 91: 11C-17C.
59. Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss RJ, Chitra RR, Hutchinson HG, Cressman MD. Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels. Am J Cardiol 2003; 91: 1304-10.
60. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. Am J Cardiol 2003; 91: 3C-10C.