

Sindrome Metabolica

Dr. Edoardo Baggio

24 Novembre 2012

Sindrome metabolica: definizione

“La sindrome metabolica è costituita da un'aggregazione di più fattori di rischio cardiovascolare, legati tra loro dall'insulino-resistenza, che ne rappresenta la base patogenetica.”

Obesità centrale

Alterazioni glicometaboliche

Dislipidemia

Ipertensione

Disfunzione endoteliale

Alterazioni emocoagulative

Microalbuminuria

Infiammazione

Iperuricemia

Insulino-resistenza

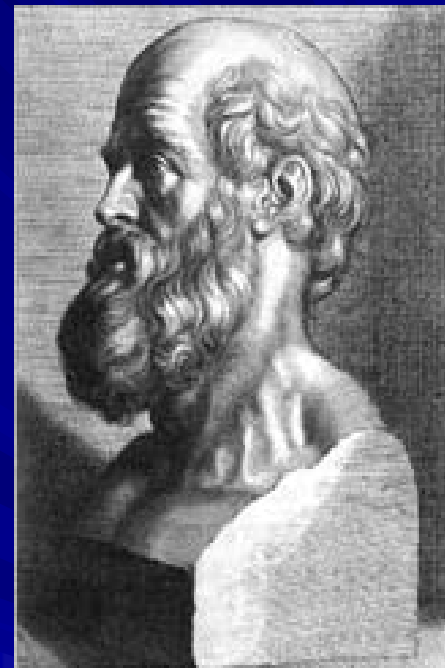
LA STORIA DI UNA SINDROME

“Le persone grasse sono destinate a morire prima di quelle snelle.”

Ippocrate, Aforisma 44

Nel 1923 Kylin descrisse come **Sindrome** l'associazione di ipertensione, iperglicemia e gotta.

Nel 1956: prima descrizione dell'associazione visceralità/diabete /gotta/aterosclerosi (**Sindrome dell'obesità androide - Vague**)



Ippocrate di Coa (460 a.C. - 377 a.C.), considerato l'istitutore della prima vera scuola di medicina.

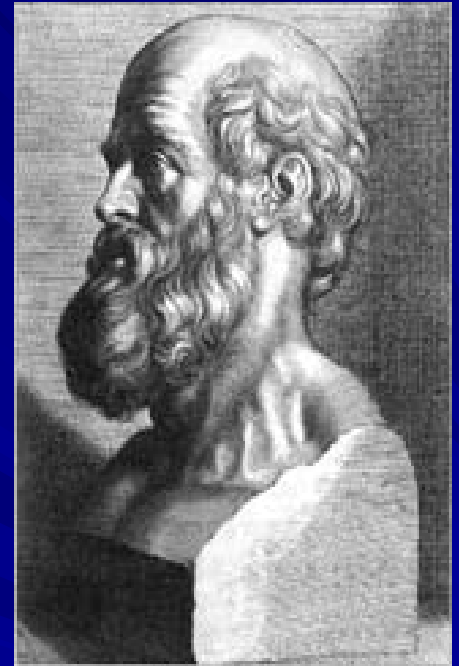


LA STORIA DI UNA SINDROME

1967: definizione della **sindrome plurimetabolica** (obesità, diabete, iperlipidemia, ipertensione - Avogaro, Crepaldi)

1988: **sindrome di Reaven, sindrome X, sindrome GDH o GHO, deadly quartet**

1991: **sindrome dell'insulinoresistenza (De Fronzo)**



*Hippocrate di Cos (460 a.C. - 377 a.C.),
considerato l'istitutore della prima
vera scuola di medicina.*



LA SM (WHO)

- Intolleranza al glucosio (IFG o IGT o DM)

Oppure

- Insulino Resistenza (clamp)

Con due ulteriori disordini tra i seguenti:

- Intolleranza al glucosio (in caso di IR)
- Insulino Resistenza (in caso di intolleranza al glucosio)
- Ipertensione Arteriosa ($\geq 160/90$ mmHg)
- IperTG (≥ 150 mg/dL) e/o basso HDL-C (< 35 mg/dL nei maschi e < 39 mg/dL nelle femmine)
- Obesità centrale (WHR > 0.9 nei maschi, 0.85 nelle femmine) e/o BMI > 30
- Microalbuminuria (U-AER ≥ 20 mg/min o rapporto U-Albumina/U-Creatinina ≥ 20 mg/g)

La sindrome dell'IR (EGIR)

- No diabete
- IR o iperinsulinemia



LA CONDIZIONE DM E' STATA ESCLUSA IN QUANTO IR GIA' PRESENTE NELL'85% DEI DM PER CUI SI SAREBBE CHIAMATO CON DUE NOMI UNA STESSA SITUAZIONE CLINICA

- e 2 dei seguenti punti
- Alterata glicemia a digiuno (110-125 mg/dL)
- Ipertensione arteriosa (140/90)
- Dislipidemia (TG \geq 175 mg/dL e/o HDL-C $<$ 39 mg/dL)
- Obesità centrale (circonferenza vita \geq 94 cm in M e \geq 80 in F)

ATP III: La sindrome metabolica

*La diagnosi è stabilita dalla presenza di ≥ 3 fattori

Fattori	Livelli per la definizione
Obesità addominale [†] (Circonferenza alla vita [†])	
Sesso maschile	>102 cm (>40 in)
Sesso femminile	>88 cm (>35 in)
TG	≥ 150 mg/dL
HDL-C	
Sesso maschile	<40 mg/dL
Sesso femminile	<50 mg/dL
Pressione arteriosa	$\geq 130/\geq 85$ mm Hg
Glicemia a digiuno	≥ 110 mg/dL

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.



The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome

■ **Obesità Centrale**

Europei

≥ 94 cm nei maschi

≥ 80 cm nelle donne

e due dei seguenti fattori:

- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl, o terapia per ipertrigliceridemia
- HDL colesterolo < 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle donne
- PA sistolica ≥ 130 o PA diastolica ≥ 85 mm Hg o trattamento farmacologico per ipertensione
- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o diagnosi precedente di diabete mellito tipo 2

The metabolic syndrome: time for a critical appraisal

Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

R. Kahn¹, J. Buse², E. Ferrannini³ and M. Stern⁴

The myth of the metabolic syndrome

Edwin A. M. Gale¹



2nd International Congress on "PREDIABETES" and the METABOLIC SYNDROME

Epidemiology, Management and Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease
Barcelona, Spain, April 25-28, 2007

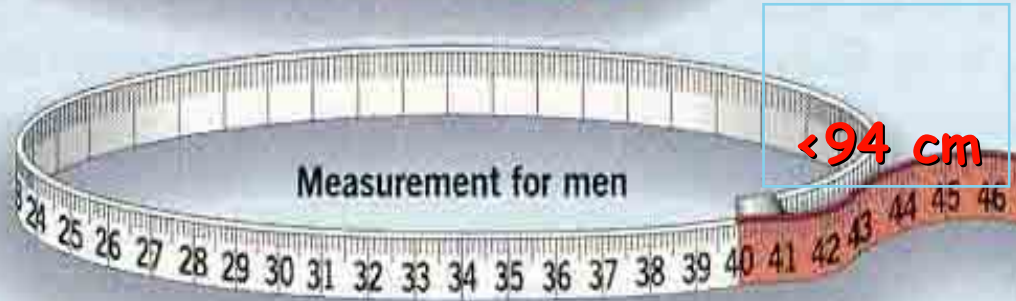
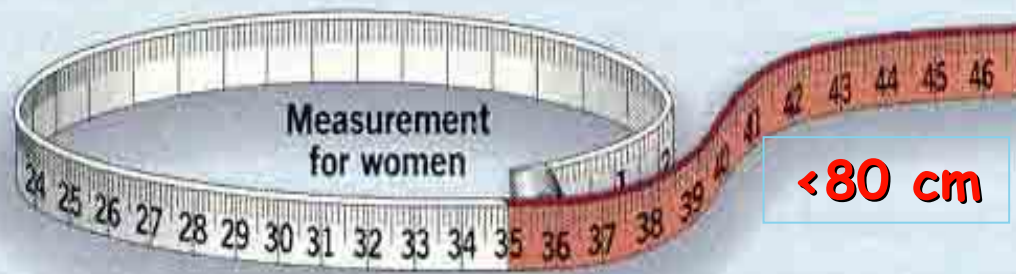
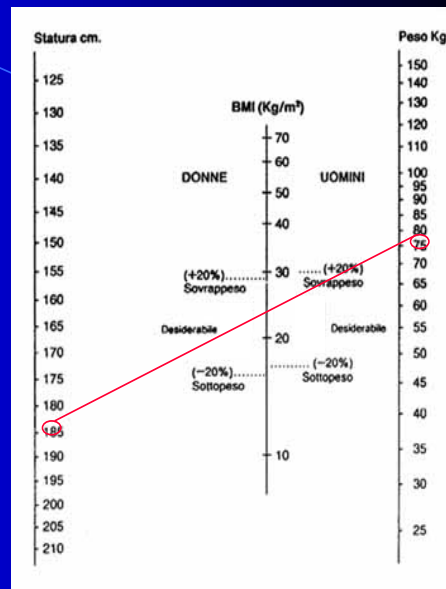


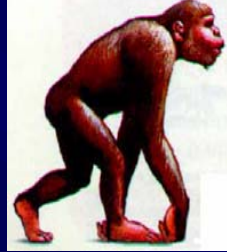
SIAMO GRASSI E CON POCHI MUSCOLI

Il rapporto tra peso ed altezza (BMI) non basta più: meglio il rapporto tra muscoli e grasso

B.M.I.
(Body Mass Index)

$$\frac{\text{Peso}}{\text{Altezza}^2}$$





Kj / Kg al giorno*

25
0
20
15
10
0

● Totale

● Basale

A. africanus

A. robustus

H. habilis

H. erectus

H. sapiens

Moderno
raccogliatore
-
cacciatore

Moderno
abitante
delle
città

3

2

1

0

*1Kj=0,238Kcal

Milioni di anni fa

L.Cordain ed al., Intern J Sport Med 19 (1998).

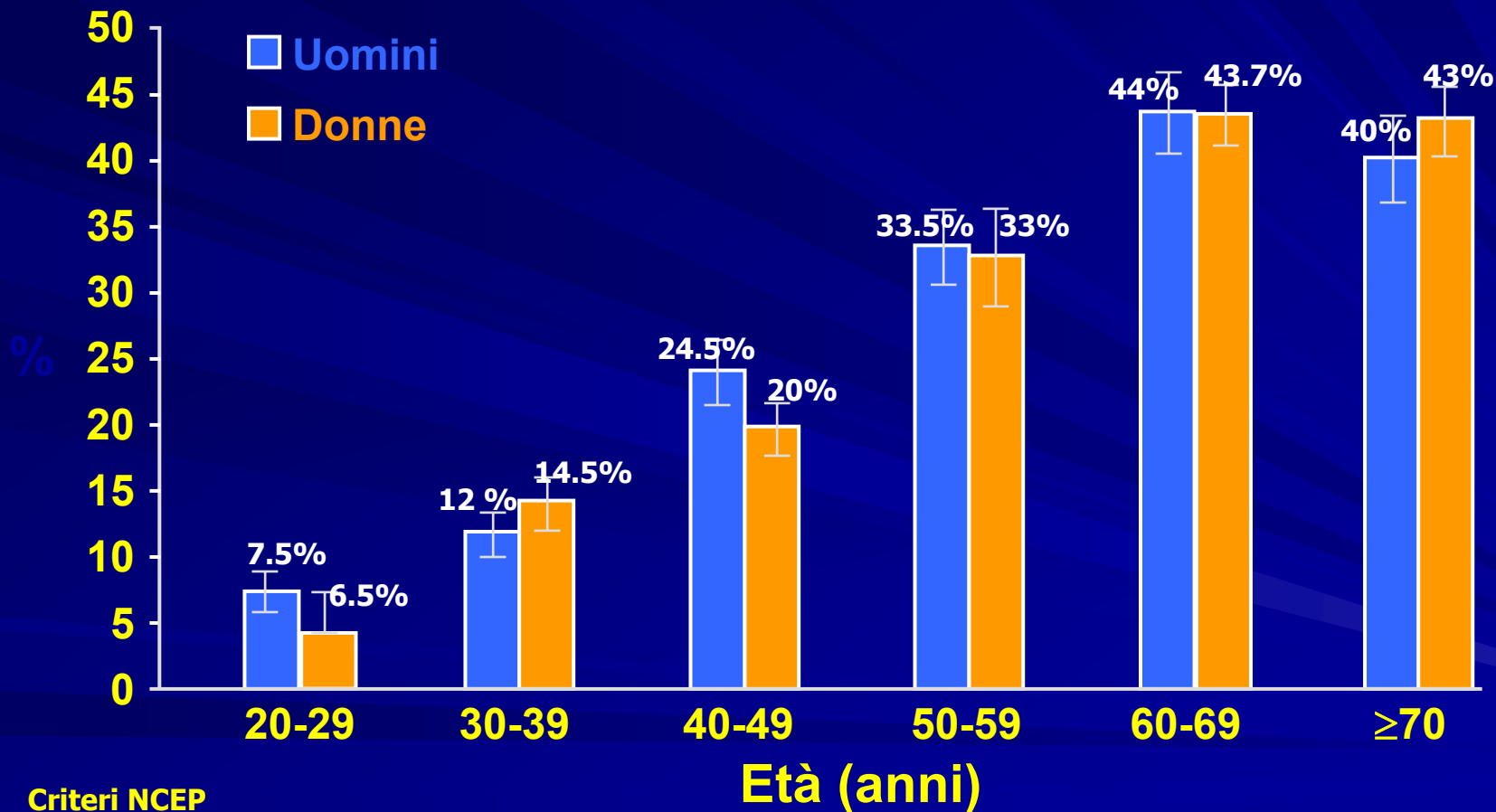


Sindrome Metabolica

**Le Dimensioni
del problema**



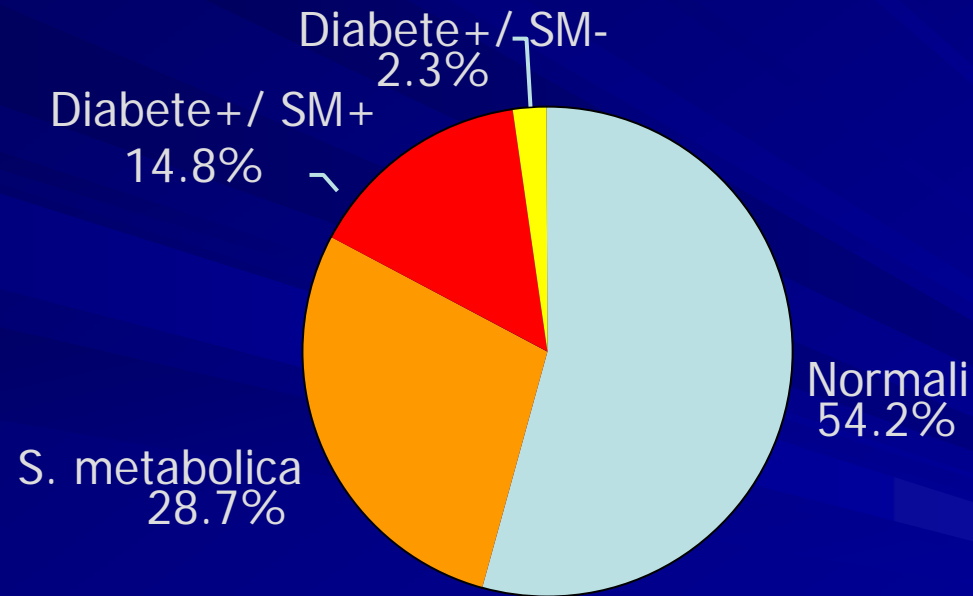
Prevalenza della Sindrome metabolica per fasce di età: NHANES III, 1988-1994

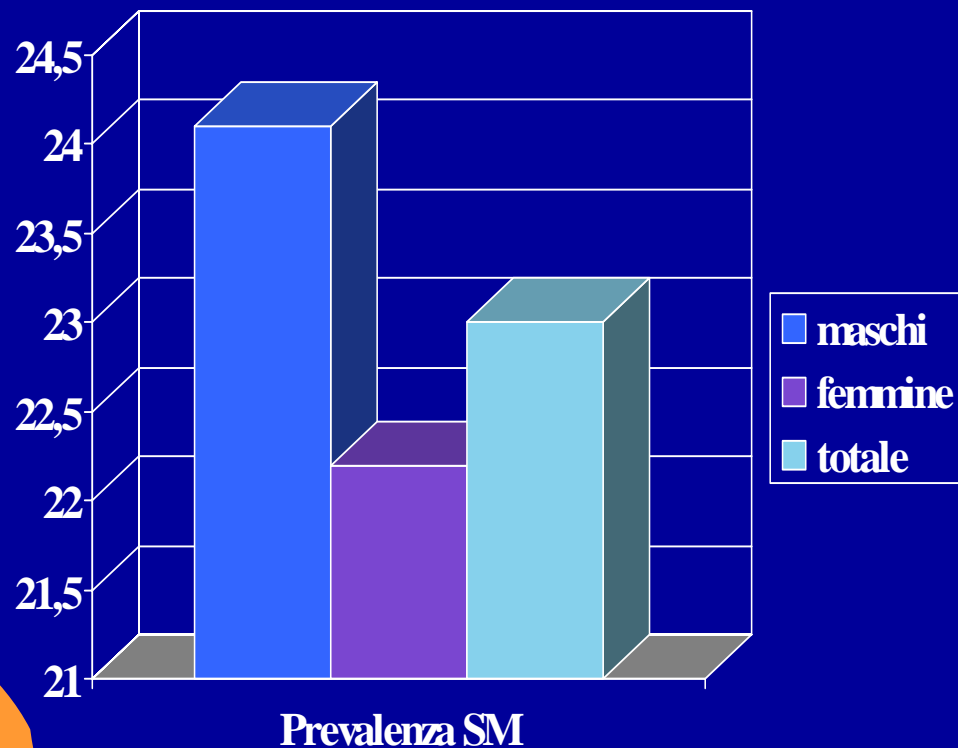
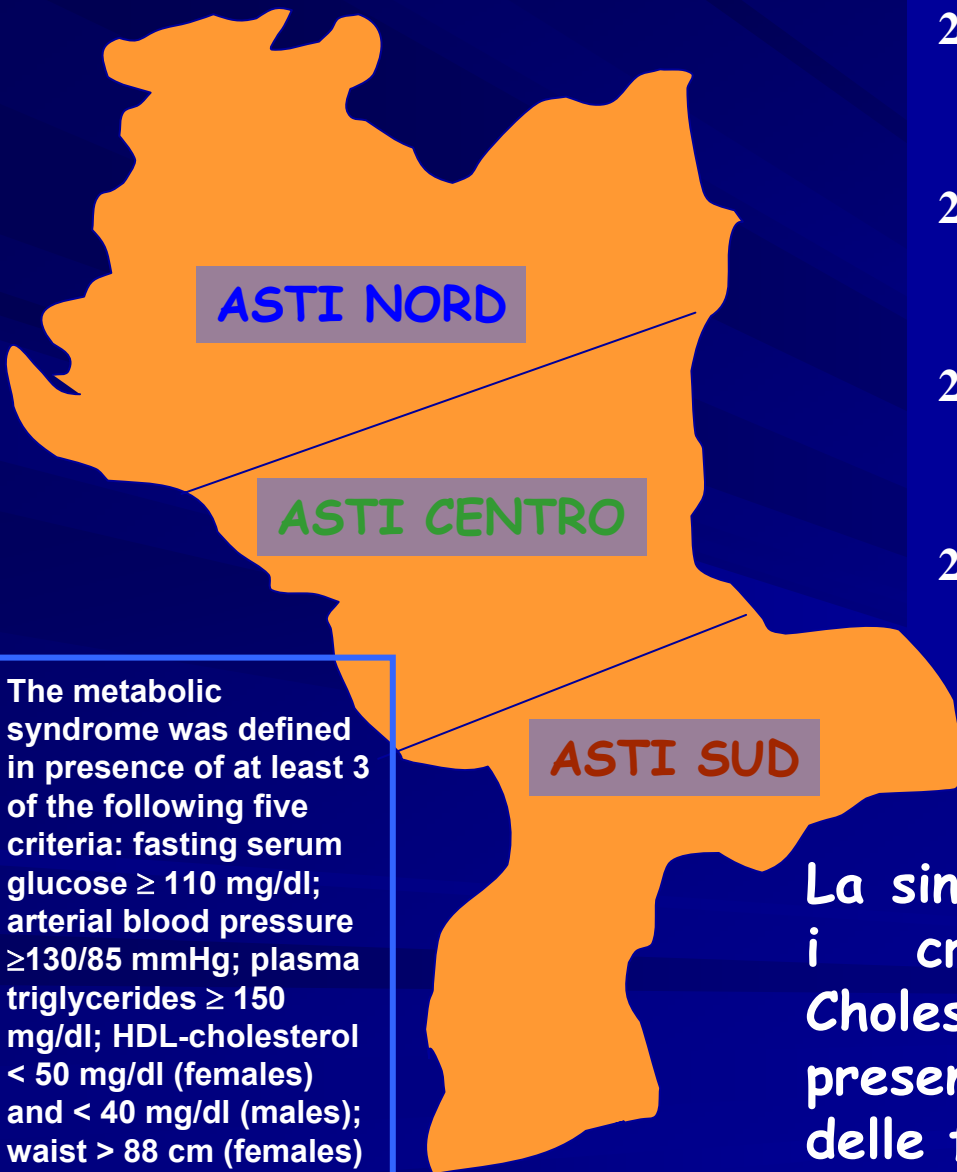


Data are presented as percentage (SE).

Ford ES et al. *JAMA*. 2002;287:356-359.

Prevalenza della sindrome metabolica in età > 50 anni (NHANES III)



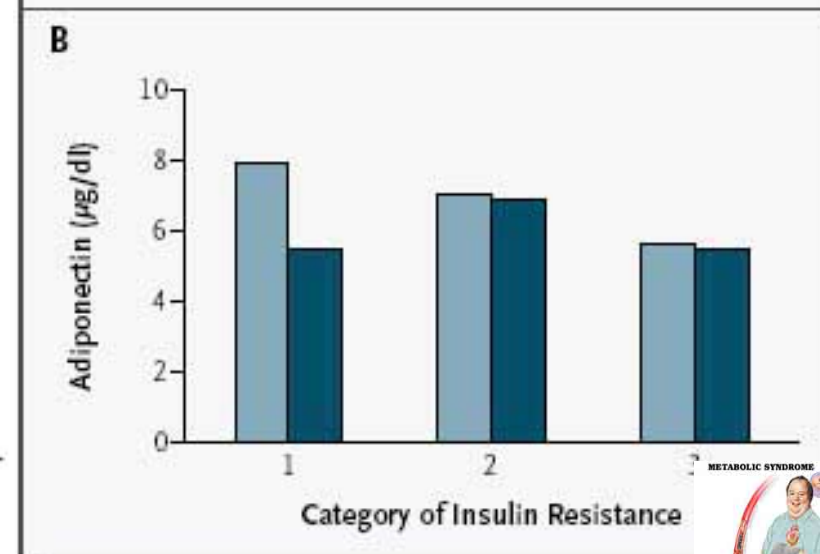
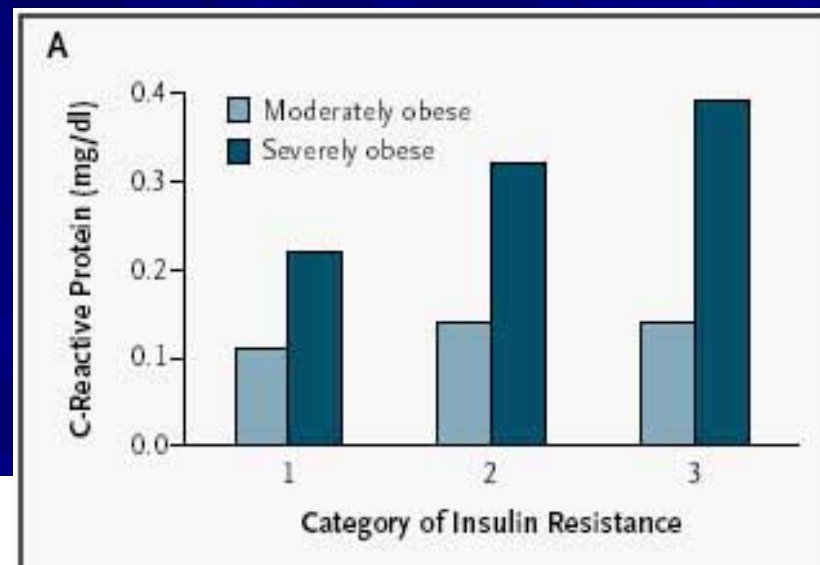
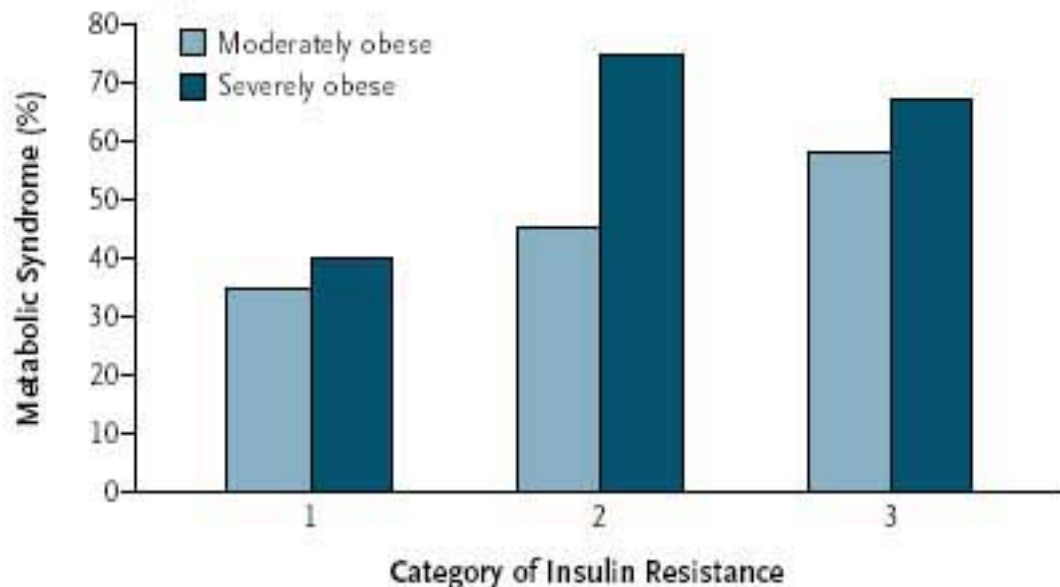


La sindrome metabolica, in accordo con i criteri definiti dal National Cholesterol Education Program è presente nel 24% dei maschi e nel 22% delle femmine.

The metabolic syndrome was defined in presence of at least 3 of the following five criteria: fasting serum glucose ≥ 110 mg/dl; arterial blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; plasma triglycerides ≥ 150 mg/dl; HDL-cholesterol < 50 mg/dl (females) and < 40 mg/dl (males); waist > 88 cm (females) and > 102 cm (males)

OBESITA' E SINDROME METABOLICA NEGLI ADOLESCENTI

La prevalenza alta nei bambini e negli adolescenti ed aumenta con il peggiorare del sovrappeso; aumenta con il grado di Insulino-Resistenza.
(3 categorie: cutoff al 33° e 66° percentile)



PERCHE' TANTA ATTENZIONE PER LA SINDROME METABOLICA?

Un semplice ma potente strumento predittivo per il clinico

- ✓ Aumentata mortalità totale
- ✓ Rischio e mortalità CV superiore alla somma dei fattori di rischio
- ✓ Rischio elevato di sviluppo di diabete tipo 2 (se non presente)

Punti chiave



EVENTI CARDIOVASCOLARI

DIABETE DISLIPIDEMIA OBESITA' IPERTENSIONE

TRIGLICERIDI

Col.-HDL

CIRCONFERENZA
VITA

GLICEMIA

PRESSIONE

SINDROME METABOLICA

TRE O PIU' FATTORI DI RISCHIO
COESISTENTI

AMBIENTE

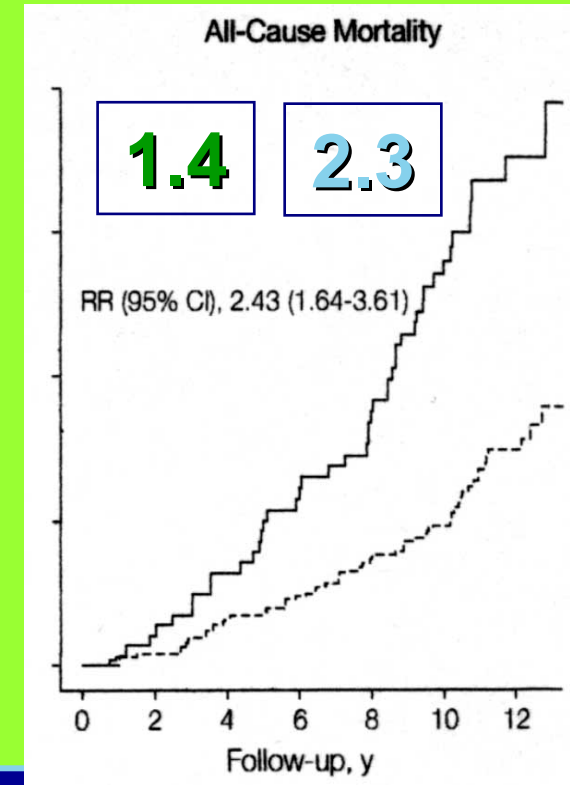
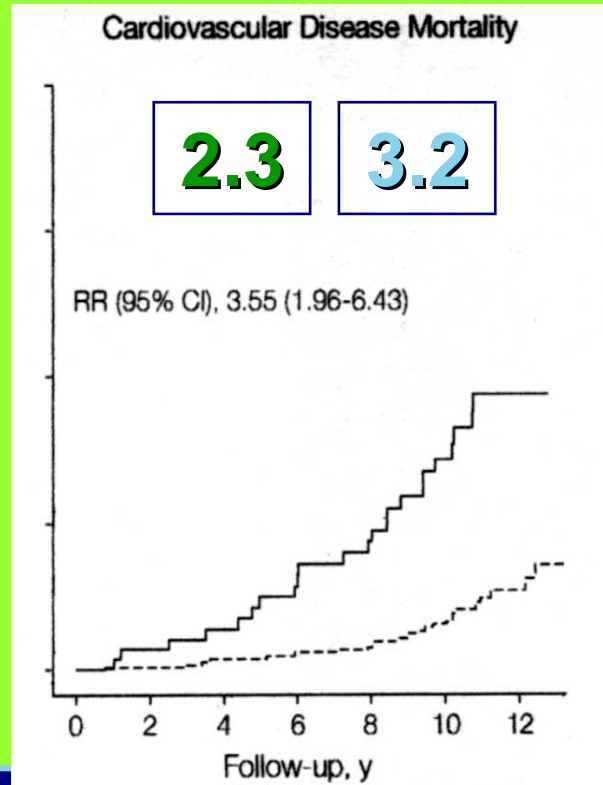
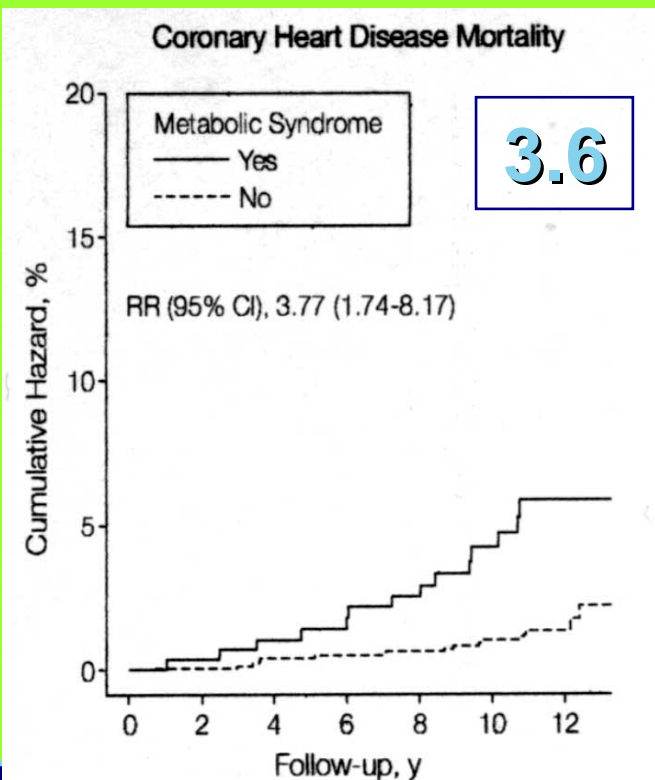
ASSETTO
GENETICO

STILE DI
VITA

METABOLIC SYNDROME



MORTALITA' NEI PAZIENTI CON SINDROME METABOLICA



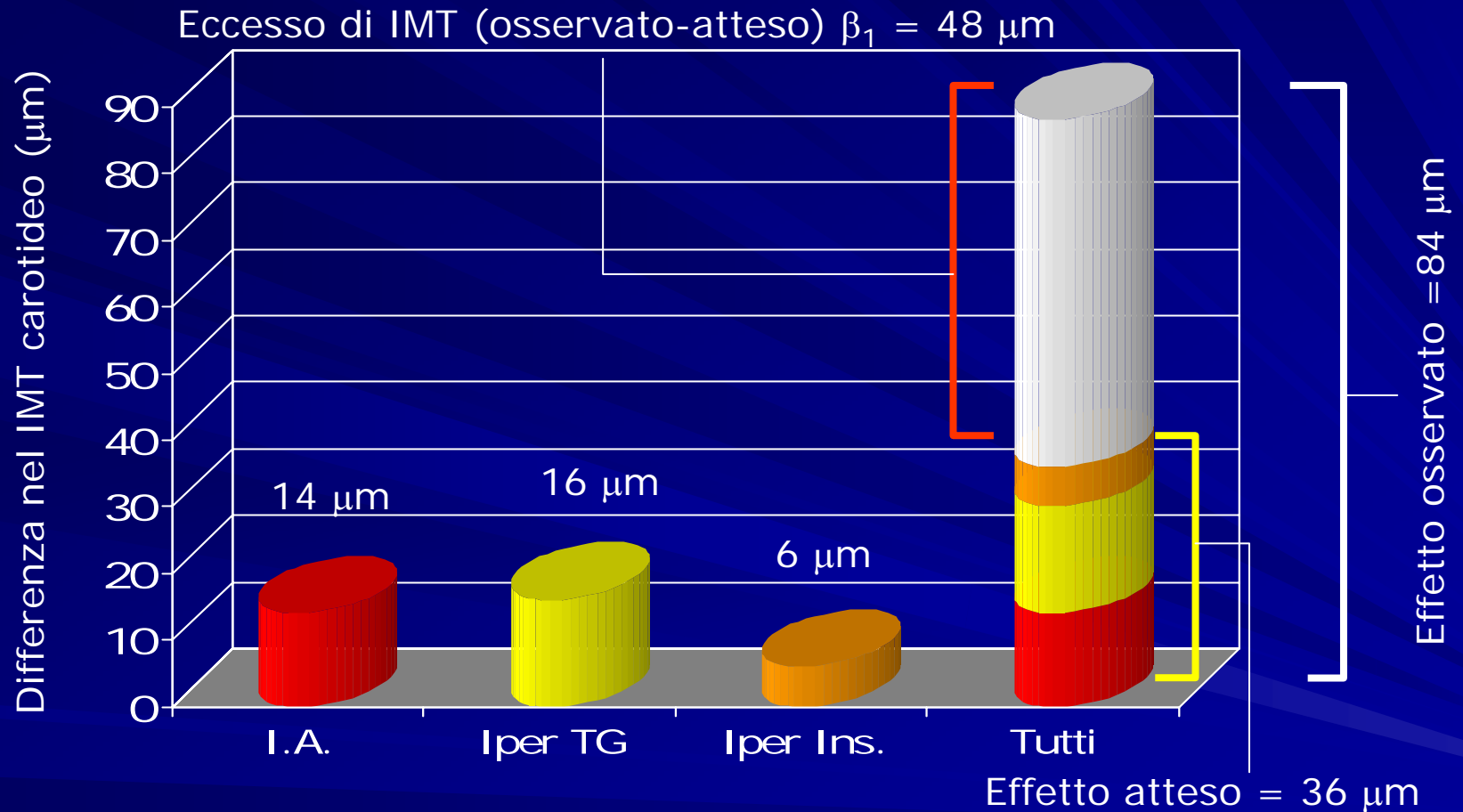
Le morti cardiovascolari sono poco meno della metà delle morti per ogni causa

RR= Rischio Relativo

“The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men”. 288, JAMA 2002.

“Prevalence of the M.S. and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European”. 164, Arch Intern Med 2004.

SM: rischio di CHD equivalente (IMT carotideo)



Golden SH et al: Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes 51: 3069-76; 2002

Ruolo centrale dell'insulino-resistenza nella SM

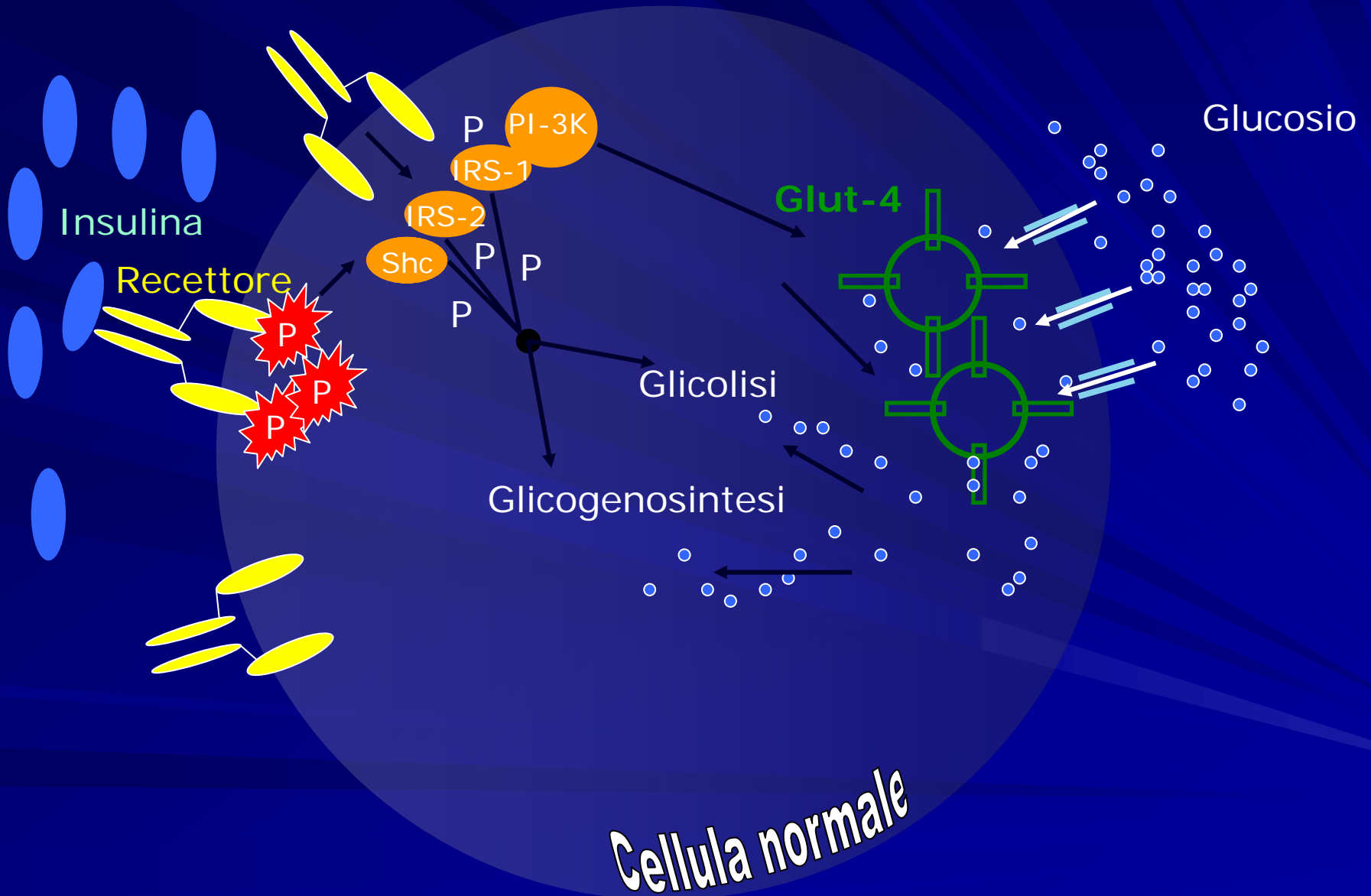


INSULINO-RESISTENZA: un tentativo di definizione

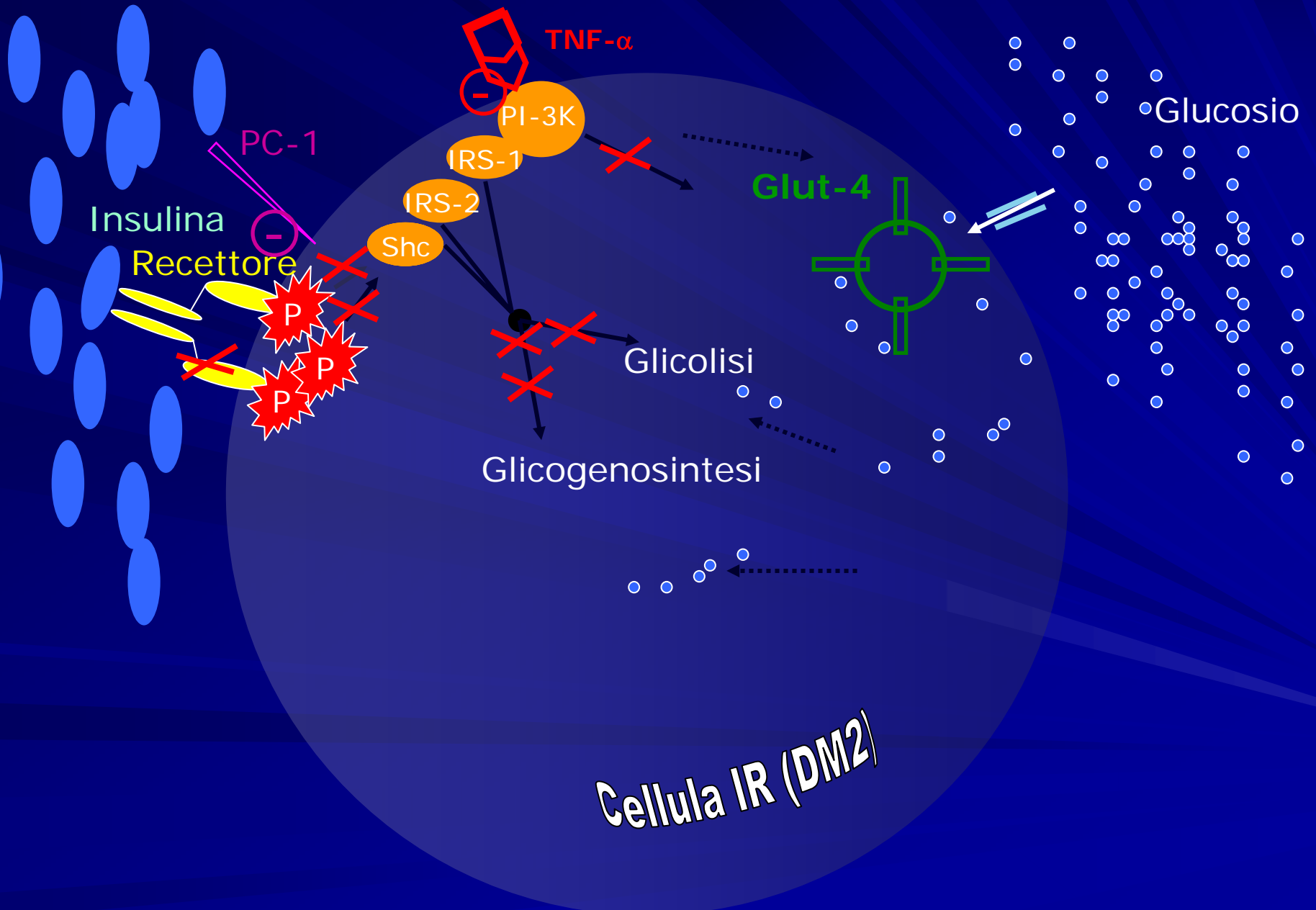


Subnormale risposta all'insulina misurabile come ridotta capacità dell'insulina di regolare il metabolismo del glucosio e degli altri nutrienti, con conseguenze fisiopatologiche a livello di cellule e tessuti, inclusi il sistema cardiovascolare, e con importanti implicazioni e sequele cliniche

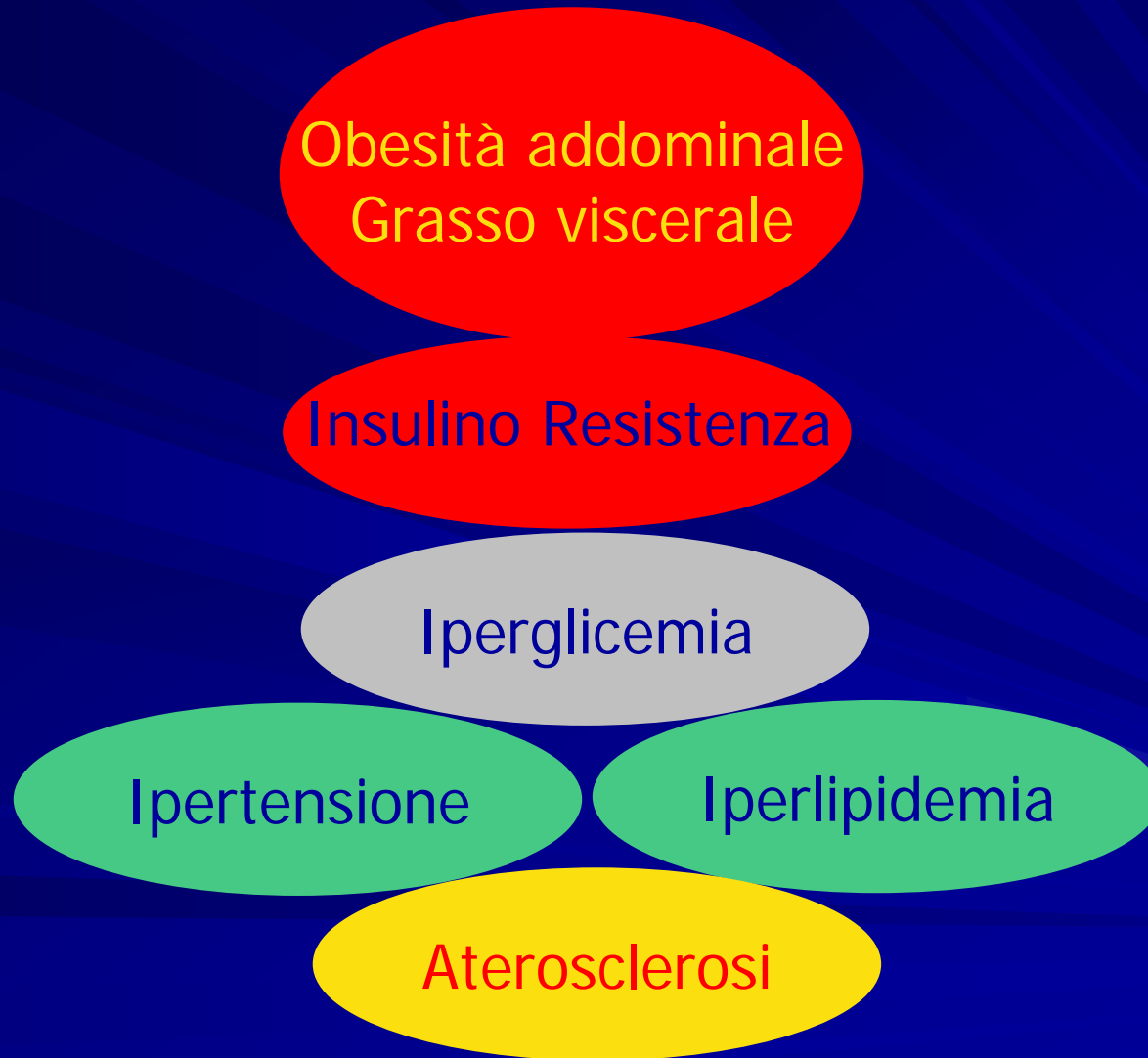
IR: Il sistema trasduttore ed effettore in una cellula normale



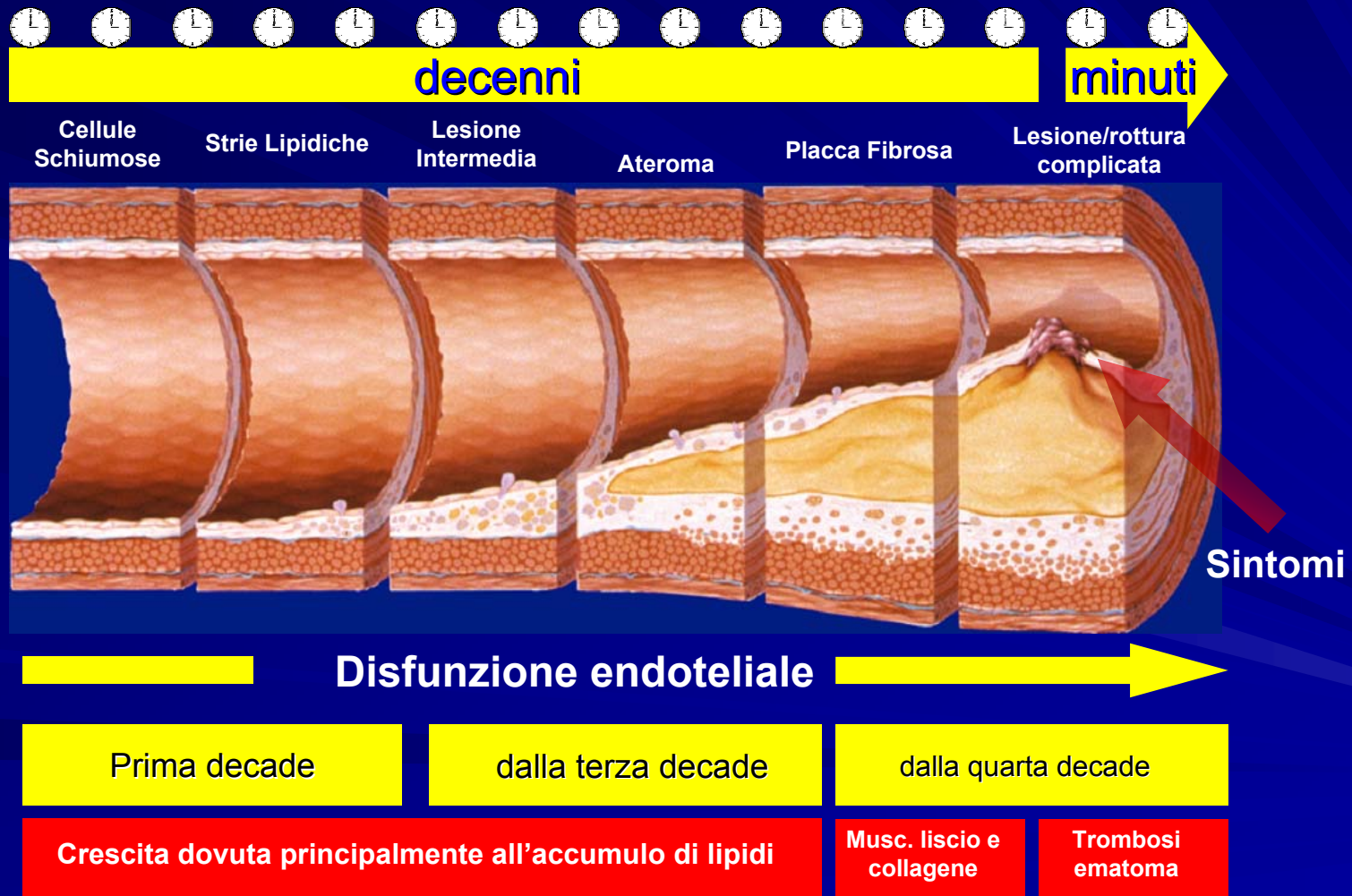
IR: Il sistema trasduttore ed effettore in una cellula DM2



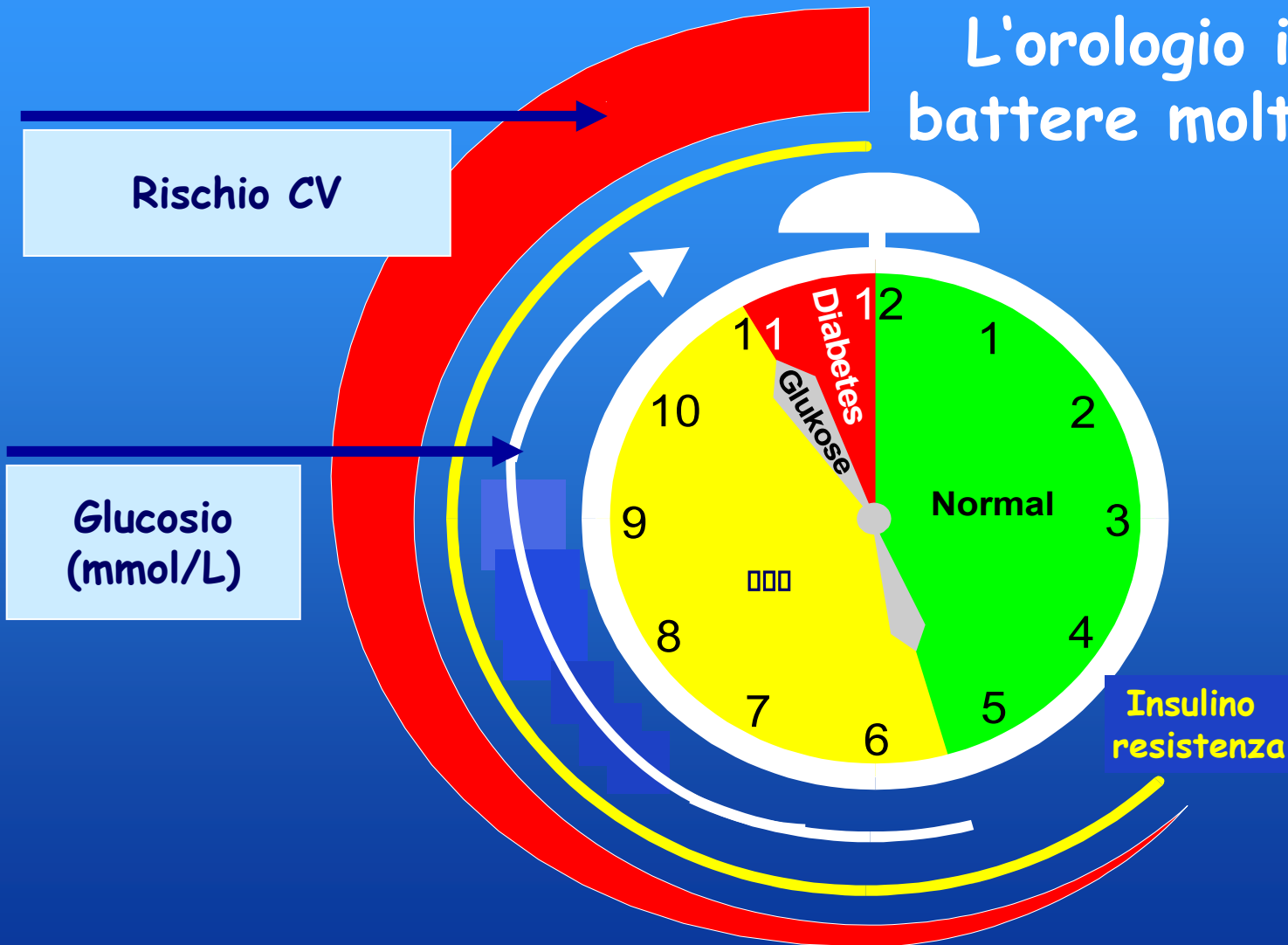
Sindrome Metabolica



Sviluppo dell'aterosclerosi



Rischio Cardiovascolare: L'orologio inizia a battere molto presto





Perché interessarsi alla SM?

Come individuare il paziente con SM?

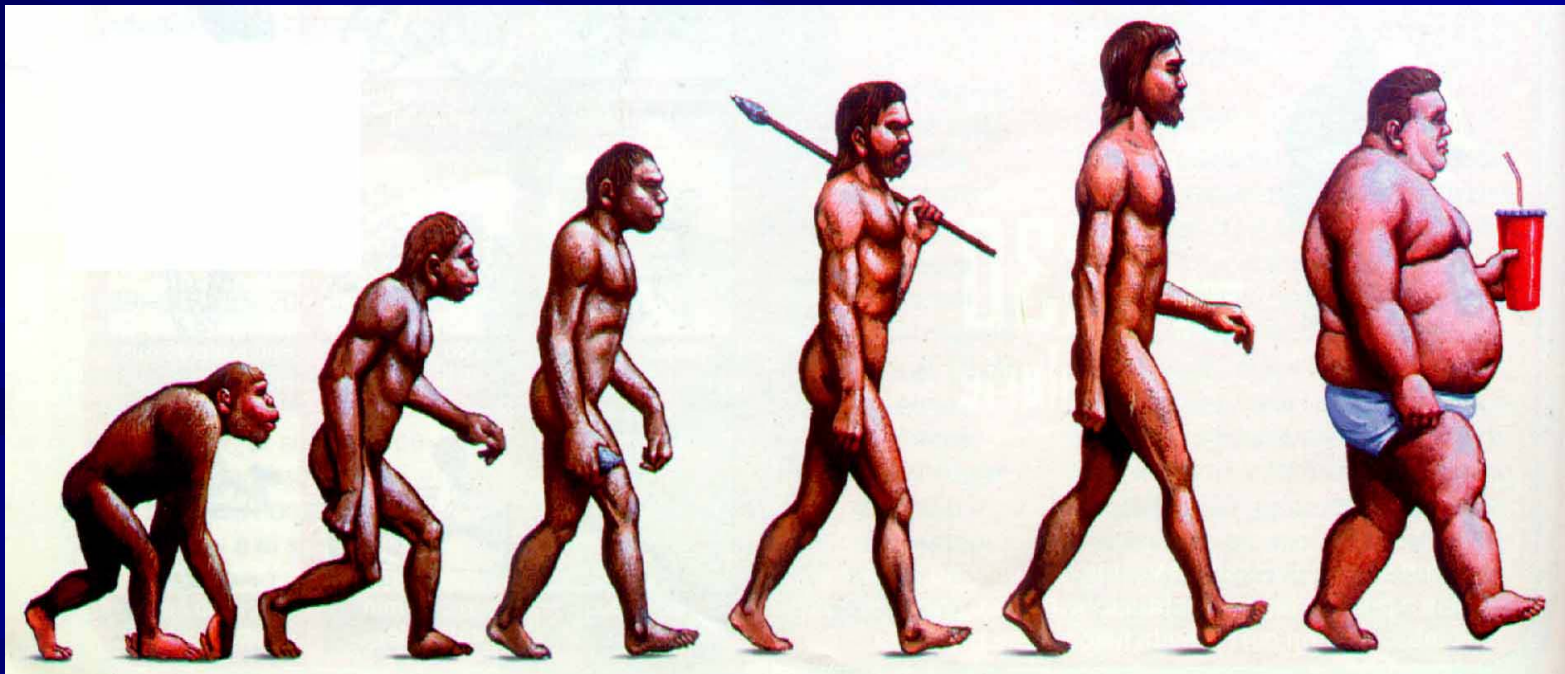
Riconosciuta la SM cosa si può fare?

PATOGENESI DELLA SINDROME METABOLICA

- **Obesità**
- **Stile di vita sedentario**
- **Modificazioni della dieta**
- **Fattori genetici**

10.000 di anni fa muoversi voleva dire poter sopravvivere.

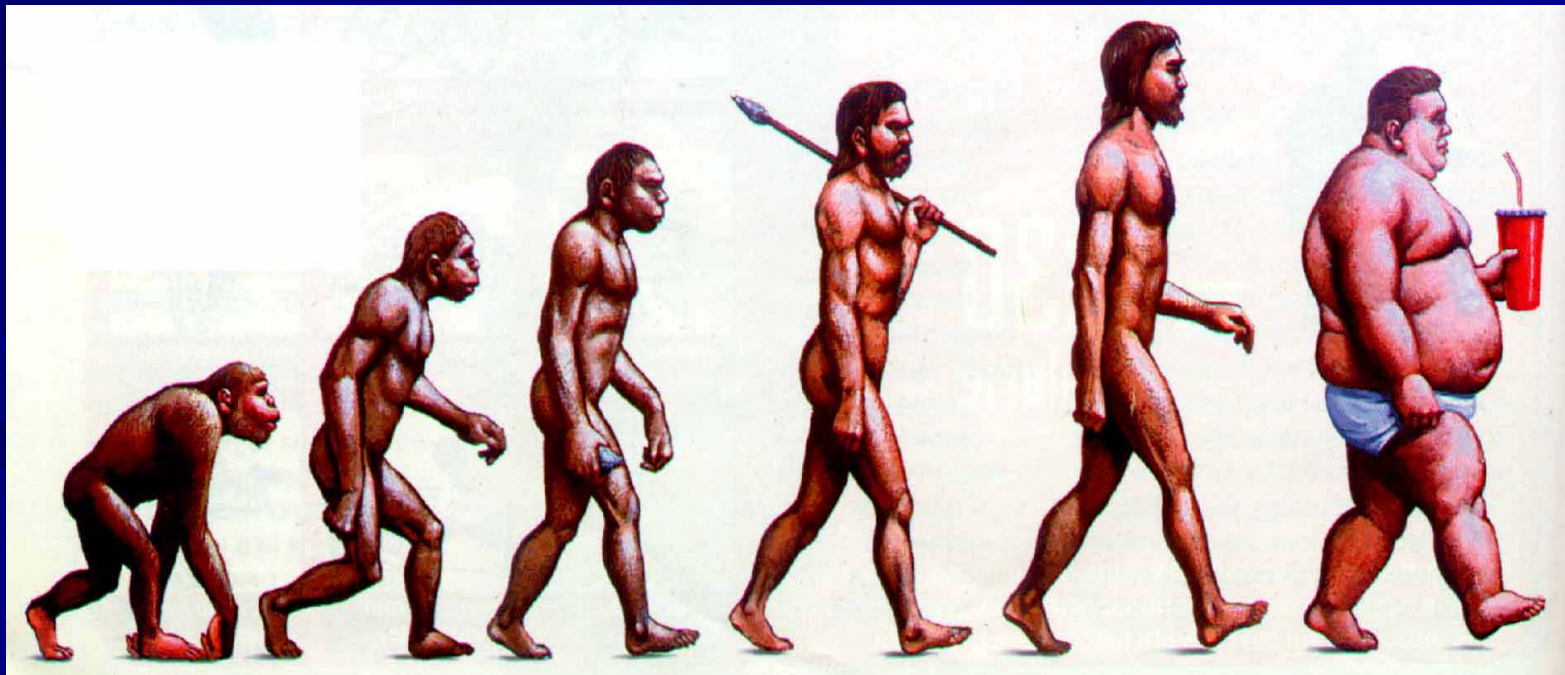
Modificazione della *Quantità* ma anche della *Qualità* degli alimenti: più grassi e proteine animali.



PATOGENESI DELLA SINDROME METABOLICA

- **Obesità**
- **Stile di vita sedentario**
- **Modificazioni della dieta**
- **Fattori genetici**

Anni '60	→	Oggi:	Carboidrati	65%	→	44%
			Grassi	19%	→	34%
			Proteine	3%	→	7%



Cosa dobbiamo fare per il paziente con Sindrome Metabolica?

1. Promuovere un adeguato cambiamento dello stile di vita
 - Trattamento primario della sindrome metabolica
2. Migliorare l'utilizzo delle terapie attualmente disponibili
 - Migliore compliance
 - Uso migliore dei trattamenti combinati
3. Utilizzo di nuovi agenti che agiscono sui fattori alla base della sindrome
 - Obesità
 - Iperglicemia
 - Dislipidemia
 - Ipertensione
 - Altri "fattori di rischio vascolare"

La SM: la gestione

- **Intervento sullo stile di vita**
 - Intervento sulla componente “attività fisica”
 - Intervento sulla componente “dieta”
- Intervento sulla componente “IR” e/o “disordine regolazione del glucosio”
- Intervento sulla componente “Iperlipemia”
- Intervento sulla componente “Ipertensione arteriosa”

Strategie terapeutiche nella SM

TLC: CAMBIO "TERAPEUTICO" DELLO STILE DI VITA

- Attività fisica quotidiana
- Misure dietetiche per ottenere abbassamento C-LDL
- Controllo del peso corporeo

Strategie terapeutiche nella SM

Esercizio fisico

Osservazione di base: Molte persone sono sedentarie e difficilmente motivabili ad incrementare l'attivit  fisica nella vita quotidiana

L' attivita' fisica deve essere almeno inizialmente supervisionata

Occorre iniziare gradualmente, anche per evitare traumatismi

Talora e' necessario premettere ad una attivita' fisica piu' strutturata una valutazione cardio-respiratoria

Le attivita' iniziali possono essere il camminare o il nuotare

Con il tempo, il paziente puo' essere inserito in attivita' piu' impegnative, sempre di tipo aerobico

Occorre selezionare attivita' almeno in parte gradite, che rientrino agevolmente negli schemi di vita quotidiana

Strategie terapeutiche nella SM

Esercizio fisico

Componenti	Consigli
Modalità	<ul style="list-style-type: none">•Attività fisica aerobica di durata (passeggiata, corsa, bicicletta, nuoto, sci di fondo)•Attività programmata ripetitiva di resistenza (palestra)
Frequenza	3-7 sessioni durante la settimana (le due modalità dovrebbero essere rappresentate)
Durata	3-5 minuti di riscaldamento – 30-60 minuti di attività
Intensità	Moderata - marcata

Eriksson J. Et al.: Diabetologia 40, 125-135, 1997

Intensità	Durata	Esercizio
Modesta	30'	Passeggiata a passo lento, viaggio in bus, lavori di casa
Moderata	20'	Passeggiata a passo veloce, scendere le scale, bicicletta, lavori domestici pesanti, balli lenti
Marcata	10'	Corsa, arrampicata, ballo in discoteca, pallavolo, tennis tavolo
Molto marcata	5'	Nuoto, pallacanestro, roccia

Pan XR et al.: Diabetes Care 20, 537-544, 1997

CAMBIO TERAPEUTICO DELLO STILE DI VITA

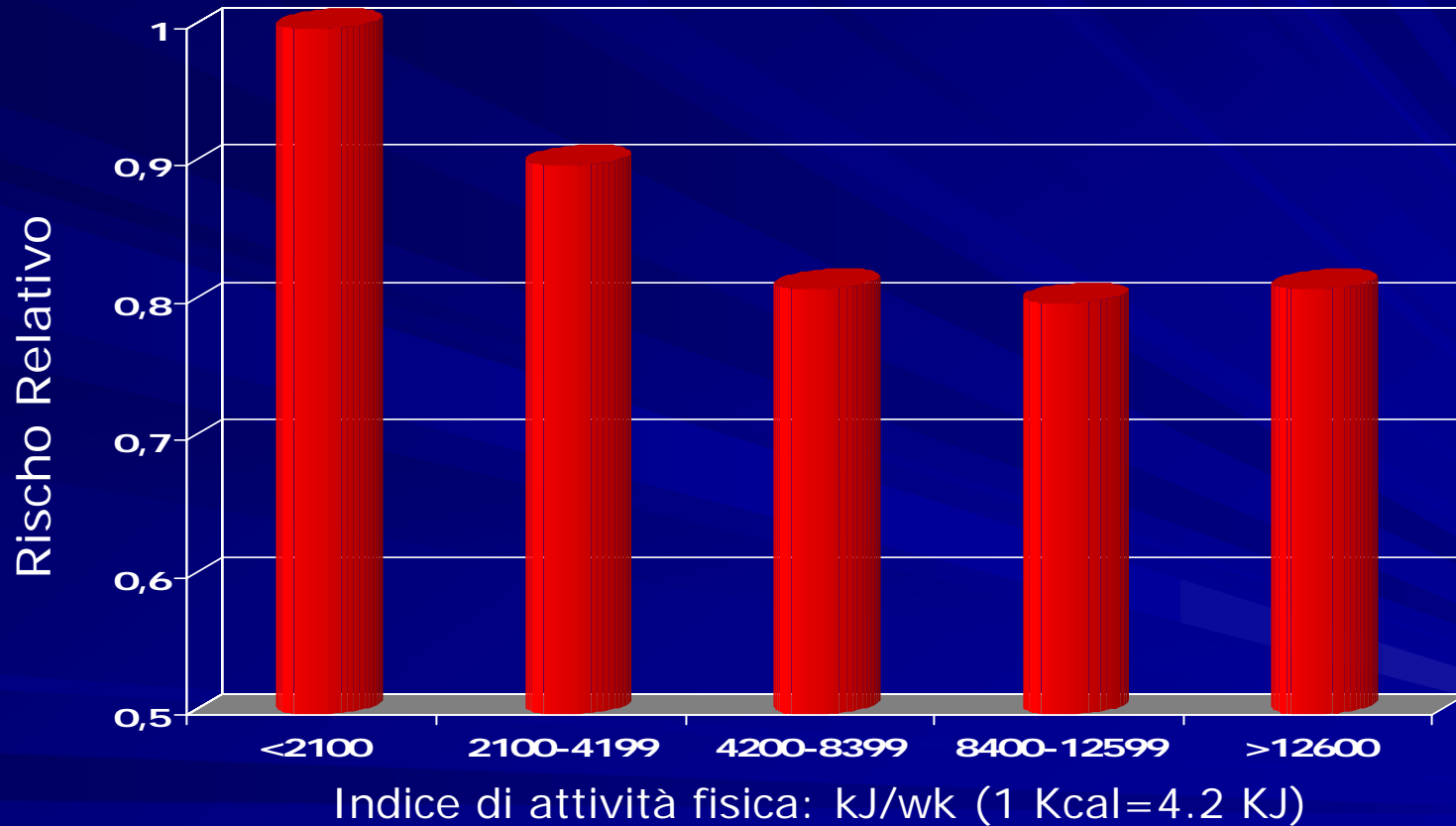
Nutriente	Apporto raccomandato
Grassi saturi*	Meno del 7% del totale delle calorie
Grassi polinsaturi	Più del 10% del totale delle calorie
Grassi monoinsaturi	Più del 20% del totale delle calorie
Grassi (totale)	25-35% del totale delle calorie
Carboidrati**	50-60% del totale delle calorie
Fibre	20-30 grammi al giorno
Proteine	Circa il 15% del totale delle calorie
Colesterolo	Meno di 200 mg/die
Calorie totali	Prevenzione dell'aumento ponderale. Bilancio energetico utile al mantenimento del peso ideale

* Lower *trans* fatty acids

** Favorire i CHO complessi

Studi d'intervento: Physical activity and coronary heart disease in men. The Harvard Alumni Health Study°

Adjusted multivariate RRs of CHD in 1977-1993 according to levels of physical activity in 1977



H.D. Sesso et al.: *Circulation* 102:975-980,2000

Studi d'intervento: The Diabetes Prevention Program

Gruppi di trattamento[^]

3819

1079

1073

~~585~~

1082

Intervento intensivo
sullo stile di vita

Metformina

~~Troglitazone~~

Placebo



Dieta: -7% del peso iniziale
Att. Fisica > 150 min/settimana

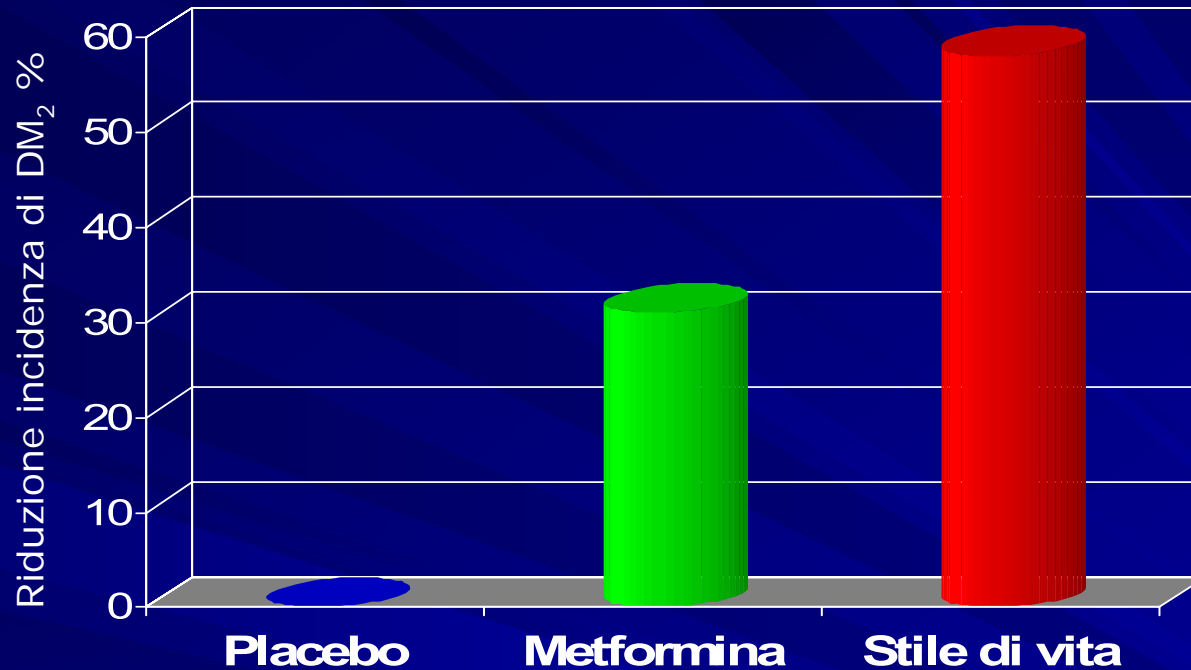


Sospeso per tossicità

[^] Criteri di inclusione: età ≥ 25 anni – BMI ≥ 24 kgm² – FG ≥ 95 mg/dL - IGT

The Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program: design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care 22:623, 1999

Studi d'intervento: The Diabetes Prevention Program



I risultati del DPP hanno confermato l'efficacia della molecola nel "prevenire l'insorgenza di nuovi casi di diabete" in soggetti affetti da IGT alla dose di mantenimento di 1,7 grammi in 2 somministrazioni giornaliere*

Durante un wash-out a fine studio di 1-2 settimane i test ripetuti hanno dimostrato un'incidenza di nuovi casi di DM₂ del 49% superiore rispetto al gruppo placebo. Tale incremento portò dal 31% al 25% la diminuzione dell'incidenza globale del DM₂ nel gruppo metformina ($p=0.098$)**

* The Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program: design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care 22:623, 1999

** Buchanan TA.: Diabetes Care April 2003

La SM: la gestione

- Intervento sullo stile di vita
 - Intervento sulla componente “attività fisica”
 - Intervento sulla componente “dieta”
- Intervento sulla componente “IR” e/o “disordine regolazione del glucosio”
- Intervento sulla componente “Iperlipemia”
- Intervento sulla componente “Ipertensione arteriosa”

Farmaci nella prevenzione o trattamento SM

■ Biguanidi (Metformina)

- Aumento della sensibilità insulinica
 - Periferica (muscolo)
 - Epatica
- Azione post-recettoriale
 - Aumento dei trasportatori del glucosio
- Trattamento cronico
 - Migliora il metabolismo del glucosio
 - Riduce l'ossidazione degli Ac. grassi
 - Riduce la produzione epatica di glucosio (inibizione della gluconeogenesi)

■ Glitazonici o Tiazolidinedioni (Rosiglitazone - Pioglitazone)

- Aumento della sensibilità insulinica
 - Periferica (tessuto adiposo, muscolo, ecc.)
 - Epatica
- Azione a livello dei recettori nucleari PPAR γ (t. adiposo) e PPAR δ (muscolo, fegato)
 - Regolazione geni responsivi a glitazonici o altri geni (es.: LPL, trasportatori del glucosio)
- Trattamento cronico
 - Aumento dell'ossidazione del glucosio a glicogeno
 - Aumento della liposintesi a partire da glucosio
 - Riduce la produzione epatica di glucosio (inibizione della glicogenolisi)

La SM: la gestione

- Intervento sullo stile di vita
 - Intervento sulla componente “attività fisica”
 - Intervento sulla componente “dieta”
- Intervento sulla componente “IR” e/o “disordine regolazione del glucosio”
- **Intervento sulla componente “Iperlipemia”**
- Intervento sulla componente “Ipertensione arteriosa”

Linee guida al controllo del profilo lipidico



Terapia di prima scelta: statine

Alternative: Resine o acido nicotinic

La SM: la gestione

- Intervento sullo stile di vita
 - Intervento sulla componente “attività fisica”
 - Intervento sulla componente “dieta”
- Intervento sulla componente “IR” e/o “disordine regolazione del glucosio”
- Intervento sulla componente “Iperlipemia”
- **Intervento sulla componente “Ipertensione arteriosa”**

Indicazioni e obiettivi del trattamento dell'ipertensione arteriosa in soggetti con diabete mellito

	<u>PA sistolica</u>	<u>PA diastolica</u>
Obiettivi	<130	<80
Terapia non farmacologica (per 3 mesi)	130-139	80-89
Terapia farmacologica subito	≥140	≥90

Terapia non farmacologica dell'Ipertensione Arteriosa

RESTRIZIONE SODICA

Una riduzione dell'introito di sodio da 200 a 100 mmol al dì provoca un calo di circa 5 mmHg della pressione sistolica e di 2-3 mmHg della diastolica. La dieta DASH (70 mmol di Na⁺) ha effetti equivalenti ad un singolo farmaco antiipertensivo.

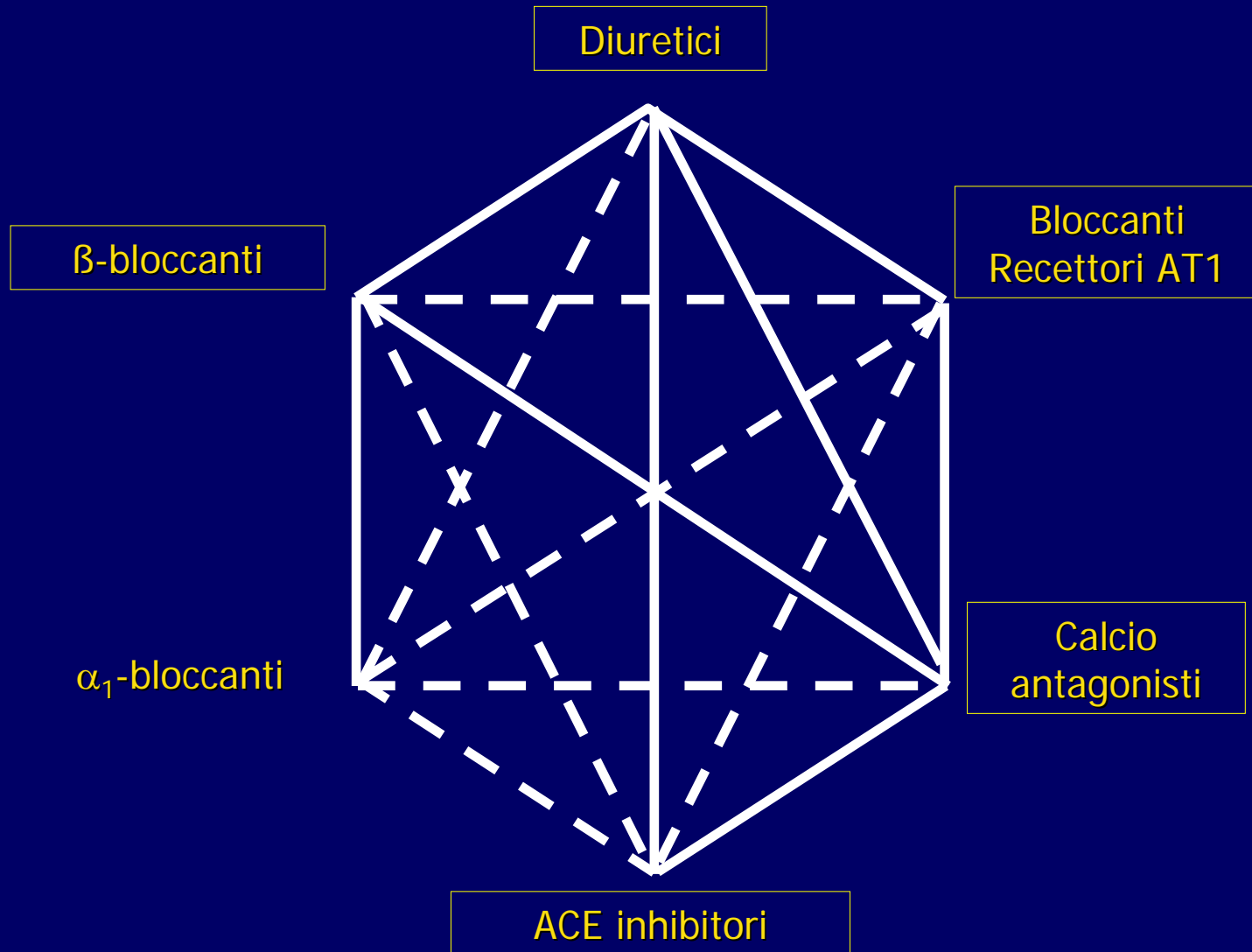
CALO PONDERALE

Un calo ponderale di 1 kg provoca un abbassamento della PA media di circa 1 mmHg.

ATTIVITA' FISICA

Attività fisica di intensità moderata (es. 30-45 min di camminata a passo veloce) è in grado di abbassare la pressione arteriosa ed è raccomandata nel NJC7 report.

2003 ESH/ESC Guidelines



E' UN PROBLEMA REALE LA SCELTA DEL FARMACO NEL DIABETE E NELLA SINDROME METABOLICA?

Per raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati, quasi tutti i pazienti necessitano di 2 o più farmaci antiipertensivi.

Piuttosto può essere rilevante il tipo di associazione in sottogruppi a rischio più elevato.