

# SINDROME METABOLICA: IL TEMPO È MATURO PER UNA VALUTAZIONE CRITICA

M. PARILLO, G. RICCARDI\*

UOSD Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Interna, AORN S. Sebastiano, Caserta; \*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II Napoli, Napoli

Da circa 80 anni diversi autori ipotizzavano che l'associazione tra più fattori di rischio cardiovascolari, che non includesse il colesterolo, potesse essere alla base di una sindrome caratterizzata da un'alta mortalità cardiovascolare. Tra i primi a formulare su base scientifica una tale ipotesi è stato un gruppo di ricercatori italiani che propose la definizione di una sindrome plurimetabolica del tutto simile a quella che in seguito sarebbe diventata la sindrome metabolica (1). La nascita ufficiale di questa sindrome, però, risale alla Banting Lecture del 1988, nel corso del congresso annuale dell'American Diabetes Association, quando Reaven descrisse la sindrome X: insulino-resistenza, iperglicemia, ipertensione, bassi livelli di HDL colesterolo, e ipertrigliceridemia, ipotizzando che il substrato fisiopatologico di questa sindrome fosse rappresentato dall'insulino-resistenza (va rilevato che Reaven non menzionò tra i componenti della sindrome l'obesità) (2). Da questa data gli studi sul ruolo dell'insulino-resistenza e della sindrome X (definita in maniera diversa: plurimetabolica, metabolica, da insulino-resistenza, quartetto mortale) sulla mortalità cardiovascolare hanno avuto una crescita esponenziale. Nel 1998 (3) l'OMS ha pubblicato una prima definizione diagnostica della sindrome metabolica (SM) in cui la presenza di diabete e/o di insulino-resistenza costituivano la condizione necessaria per la diagnosi, a cui bisognava aggiungere la presenza di almeno altri due fattori di rischio e tra questi per la prima volta si considerava il sovrappeso, valutato mediante l'indice di massa corporea o il rapporto vita/fianchi (tab. I).

Quasi contemporaneamente il Gruppo di studio Europeo sull'Insulino-Resistenza (EGIR) (4) suggeriva di eliminare il diabete, ma di lasciare l'insulino-resistenza tra le componenti necessarie per la diagnosi, rinominando la sindrome come *sindrome da insulino-resistenza*; tuttavia, per semplificare la procedura diagnostica, l'insulino-resistenza poteva essere diagnosticata anche sulla base dell'insulinemia a digiuno. Secondo i criteri proposti da questo gruppo, per la diagnosi della sin-

drome, all'insulino-resistenza bisogna aggiungere altri due fattori di rischio e per la prima volta viene inserita tra questi l'obesità viscerale valutata con la misurazione della circonferenza vita (tab. I).

In entrambi i criteri diagnostici del WHO e dell'EGIR, quindi, la valutazione dell'insulino-resistenza era essenziale per la definizione della SM. Questo creava, però, notevoli problemi da un punto di vista clinico in quanto la misurazione dell'insulino-resistenza, anche se basata sulla semplice determinazione dell'insulinemia, non è né molto riproducibile in diversi laboratori, né facilmente attuabile nella pratica clinica.

Nel 2001 l'Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program degli Stati Uniti (5), per facilitare la diagnosi clinica della sindrome, ha suggerito dei nuovi criteri in cui la valutazione dell'insulino-resistenza non è più inclusa. Con questi criteri qualsiasi medico con l'esame clinico e alcuni comuni esami di laboratorio (glicemia, trigliceridi e HDL colesterolo) può fare diagnosi di SM (tab. I).

Nel 2003 l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e l'American College of Endocrinology (ACE) (6) hanno suggerito di modificare ulteriormente i criteri diagnostici, riavvicinandosi ai criteri dell'EGIR e cambiando quindi il nome in sindrome dell'insulino-resistenza; secondo questi criteri il diabete va eliminato tra i componenti della sindrome e il numero di parametri da considerare per la diagnosi viene lasciata al giudizio clinico (tab. I).

Quest'anno l'IDF (International Diabetes Federation) (7, 8) ha proposto dei nuovi criteri per la diagnosi di SM in cui la condizione essenziale è rappresentata dall'obesità addominale valutata mediante la misurazione della circonferenza addominale e in cui i valori soglia sono abbassati a 94 cm per gli uomini e 80 cm per la donna; gli altri parametri sono simili a quelli dell'ATP III. Rilevante in questi nuovi criteri è la presenza di valori diagnostici della circonferenza addominale specifici per le varie popolazioni, tenendo conto della diversa struttura corporea di caucasici, asiatici, ispano-americani.

Tab. I. Criteri per la diagnosi della sindrome metabolica

| OMS, 1998   | European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), 1999             | ATP III, 2001 riproposta dall'AHA nel 2005   | AACE e ACE, 2003   | IDF, 2005  |
|---|---|--|--|--|
| Diabete tipo 2 o alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio o insulino-resistenza | Insulino-resistenza o iperinsulinemia (> 75° percentile)                    |  | BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>  | Aumento della circonferenza vita (specificata per ogni etnia) $\geq 94$ cm in uomini* $\geq 80$ cm in donne*                           |
| <b>Più due delle seguenti caratteristiche</b>   | <b>Più due delle seguenti caratteristiche</b>                               | <b>Almeno tre delle seguenti caratteristiche</b>   | <b>Più alcune delle seguenti caratteristiche</b>                                 | <b>Più due delle seguenti caratteristiche</b>  |
| Obesità: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> o rapporto vita-fianchi > 0,90 uomini o > 0,85 donne            | Circonferenza addominale $\geq 94$ cm uomini o $\geq 80$ cm donne           | Circonferenza addominale $\geq 102$ cm uomini $\geq 88$ cm donne                                 | Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl e HDL-C < 40 mg/dl in uomini o < 50 mg/dl in donne | Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl o trattamento farmacologico HDL-C < 40 mg/dl in uomini o < 50 mg/dl in donne o trattamento farmacologico |
| Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl o HDL < 35 mg/dl uomini o < 40 mg/dl donne                            | Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl o HDL < 40 mg/dl in uomini o donne            | Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl HDL < 40 mg/dl uomini < 50 mg/dl donne o trattamento farmacologico | Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm Hg  | Pressione arteriosa $\geq 130$ mm Hg sistolica o $\geq 85$ mmHg diastolica o trattamento farmacologico                                 |
| Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg  | Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg o trattamento farmacologico          | Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg o trattamento farmacologico                               | Alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio (ma non diabete)    | Glicemia $\geq 100$ mg/dl (incluso diabete)  |
| Microalbuminuria  | Alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio ma non diabete | Glicemia a digiuno $\geq 100$ mg/dl o trattamento farmacologico                                  | Altre manifestazioni connesse all'insulino-resistenza**                          |  |

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist; ACE: American College of Endocrinology; IDF: International Diabetes Federation; ATP: Adult Treatment Panel dell'US National Cholesterol Education Program; AHA: American Heart Association.  
\*Valori per le popolazioni di origine europea  
\*\*Storia familiare di diabete, ovaio policistico, vita sedentaria, suscettibilità etnica al diabete, età > 40 anni, storia di diabete gestazionale o intolleranza ai carboidrati, malattie cardiovascolari

È ben evidente da questo breve riassunto della storia della SM come la diagnosi di questa sindrome sia ancora in piena evoluzione. D'altra parte ciò non deve meravigliare, in quanto la definizione dei parametri di normalità di alcune variabili biologiche si modifica nel tempo sulla base delle nuove evidenze scientifiche accumulate; esempi classici sono rappresentati dai cambiamenti registrati negli ultimi 30 anni in relazione ai valori di glicemia a digiuno necessari per la diagnosi di diabete o quelli di pressione arteriosa da utilizzare per la diagnosi di ipertensione.

Una corretta diagnosi della SM è comunque essenziale sia per la stima della sua prevalenza nella popolazione sia per una corretta valutazione del rischio cardiovascolare che a essa è associato. Se pur con piccole differenze legate alle diverse definizioni, la prevalenza della SM nella popolazione occidentale è del 20-30%. Chiaramente la prevalenza varia in funzione dell'età, passando nella popolazione americana dal 7% nei soggetti di 20-29 anni al 44% nei soggetti nella fascia di

età 60-69 anni. Nella realtà italiana i dati non sono sostanzialmente diversi da quelli americani con una prevalenza della sindrome che si aggira intorno al 25% della popolazione adulta (9-11).

La SM si associa a un aumentato rischio sia di diabete sia di malattie cardiovascolari. Che questi soggetti abbiano una più alta incidenza di diabete non sorprende poiché l'alterata glicemia a digiuno o la ridotta tolleranza al glucosio, condizioni altamente predittive di diabete, sono componenti della sindrome (12, 13). Numerosi sono gli studi che hanno evidenziato un'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari in soggetti con SM; tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che la sindrome non ha un effetto aggiuntivo sul rischio cardiovascolare rispetto a quello atteso sulla base dei singoli fattori di rischio presenti. Il rischio relativo per eventi cardiovascolari tra individui con e senza SM nei diversi studi varia da 1,4 a 5,0 (11-18). Particolarmente interessanti sono i dati del NANHES III dove la prevalenza di coronaropatia era del 9% nei

soggetti senza diabete e SM, dell'8% nei pazienti diabetici senza SM, del 14% nei non diabetici con SM e del 19% nei pazienti con diabete e SM, a suggerire, quindi, che anche nei diabetici la presenza di SM ha un valore prognostico importante (19).

In realtà molti sono i punti ancora in discussione sulla SM e alcuni di questi sono stati ben messi in evidenza da un documento congiunto dell'ADA (American Diabetes Association) e dell'EASD (European Association for the Study of Diabetes) pubblicato recentemente (20). Oltre ad alcune critiche di tipo clinico quali la mancata standardizzazione della misurazione della circonferenza addominale e della pressione arteriosa, gli autori esprimono una serie di interrogativi sulla molteplicità dei criteri diagnostici e sul significato clinico della sindrome.

Secondo l'ADA e l'EASD non esistono ancora dati scientifici inoppugnabili che dimostrino che la patogenesi comune di tutta la sindrome possa essere ricondotta alla presenza di insulino-resistenza o di obesità addominale né esistono evidenze che dimostrino che il rischio cardiovascolare dei pazienti con SM sia più elevato rispetto al rischio calcolato considerando la somma dei singoli componenti della sindrome stessa. Mancando questi presupposti non è corretto definire l'associazione delle diverse patologie come sindrome. Inoltre, poiché pazienti con diabete o con manifestazioni cliniche di malattie cardiovascolari sono già considerati ad alto rischio cardiovascolare, questi pazienti dovrebbero essere esclusi dalla definizione di SM. Infine, la diagnosi di SM non ha una grande importanza clinica in quanto essa non modifica il nostro atteggiamento terapeutico, giacché il trattamento della sindrome si basa sulla terapia delle singole patologie, non esistendo un trattamento specifico e globale per la SM. Volendo riassumere le osservazioni di ADA e EASD: la SM non esiste e, anche se esistesse, da un punto di vista clinico non sarebbe utile diagnosticarla.

Molte delle considerazioni di questo documento sono certamente condivisibili e probabilmente le ricerche dei prossimi anni ci aiuteranno meglio a chiarire alcuni dei dubbi sollevati. Ad alcune di queste obiezioni, però, risponde una dichiarazione, pubblicata pochi mesi fa su *Circulation*, dell'American Heart Association e del National Heart, Lung and Blood Institute americano, i cui rappresentanti sono in parte sovrapponibili a quelli che avevano contribuito alla definizione dei criteri diagnostici dell'ATP III (21). In questo documento vengono sostanzialmente confermati i criteri dell'ATP III, riducendo però i valori soglia per la glicemia a digiuno a 100 mg/dl e precisando in maniera puntuale le procedure per la diagnosi di ipertensione o di adiposità addominale che non erano descritte nella versione pre-

cedente. Inoltre, la dichiarazione dell'American Heart Association chiarisce due punti essenziali del razionale clinico/scientifico che giustificano la diagnosi di SM; entrambi i punti ruotano intorno al significato dell'adiposità addominale. Nella maggior parte degli studi epidemiologici questa condizione non rientra tra i fattori che condizionano, in maniera indipendente, lo sviluppo di eventi cardiovascolari. Infatti, l'influenza dell'adiposità viscerale sull'incidenza di eventi cardiovascolari in un arco di 5-10 anni è mediata in larga parte dai suoi effetti sugli altri fattori di rischio. Tuttavia, se si proietta l'osservazione a più lungo termine, il ruolo dell'adiposità viscerale, come momento iniziale di una serie di eventi che culmina nella malattia cardiovascolare, emerge in maniera chiara. Per dirla in parole povere, molti studi epidemiologici sottostimano il reale impatto della SM sulla malattia cardiovascolare perché non estendono sufficientemente a lungo l'osservazione e quindi non sono in grado di apprezzare che colui che oggi presenta "solo", per fare un esempio, una circonferenza vita di 105 cm, una glicemia di 115 mg/dl e una pressione arteriosa di 135/90 mmHg (ed è quindi in una fascia di rischio medio-bassa), diventerà probabilmente nel corso degli anni anche diabetico e dislipidemico e quindi svilupperà un rischio cardiovascolare molto più elevato di quello che saremmo in grado oggi di apprezzare utilizzando una qualsiasi carta di rischio (a proposito, non bisogna dimenticare che l'adiposità viscerale, l'ipertrigliceridemia e l'iperglicemia a digiuno non sono presenti negli algoritmi comunemente utilizzati per calcolare il rischio cardiovascolare). Inoltre, l'affermazione che non esiste una terapia specifica e globale della SM è corretta se si fa riferimento al trattamento farmacologico, ma è senz'altro inesatta in senso più complessivo, perché ignora i dati che dimostrano che tutti i parametri della SM vengono significativamente migliorati da una strategia di intervento non farmacologica basata su: 1) riduzione ponderale del 5-10%, 2) trenta minuti al giorno di esercizio fisico moderato (camminare a passo sostenuto), 3) modificazione della composizione della dieta abituale (meno grassi totali e, soprattutto, meno grassi saturi e più alimenti ricchi in fibre vegetali).

Allo stato attuale, quindi, la SM può avere certamente un ruolo importante per identificare soggetti con valori di glicemia e/o pressione arteriosa e/o lipidi a livelli borderline e che quindi sulla base delle carte di rischio verrebbero considerati a basso rischio e, pertanto, sfuggirebbero a una più attenta valutazione del loro rischio globale e a un opportuno intervento terapeutico volto a modificare lo stile di vita. Va comunque ricordato che nei soggetti con SM la valutazione puntuale del rischio cardiovascolare globale a medio termine

(5-10 anni) va sempre eseguita, utilizzando le carte del rischio (Carte del Progetto Cuore), in quanto la diagnosi di SM non può rappresentare il surrogato di una definizione quantitativa del rischio cardiovascolare; infatti, nella SM i singoli fattori di rischio non sono considerati per grado di severità come, invece, avviene nelle carte del rischio. Inoltre, nella valutazione del rischio globale vanno considerati anche gli altri fattori noti di rischio cardiovascolare che la sindrome non comprende quali ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, familiarità, sesso, età ecc. (22).

In conclusione, il dibattito in corso sul significato clinico della SM è senz'altro utile per consentirci di ripensare al problema con spirito critico e facendo tesoro dei principi della medicina basata sull'evidenza. Tuttavia, occorre essere cauti nel seguire con troppo entusiasmo le mode del tempo: alcuni anni fa si tendeva a identificare nell'insulino-resistenza/sindrome metabolica il principale imputato dell'epidemia di diabete tipo 2 e di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica che si osserva nei Paesi occidentali e in quelli che si stanno affacciando a un più elevato tenore di vita; oggi la nostra percezione della problematica è più articolata e complessa. Questo, però, non può esimerci dall'apprezzare l'importanza clinica (in termini di prognosi e terapia) della semplice procedura diagnostica alla base della identificazione della SM (particolarmente utili, in questa prospettiva, i criteri diagnostici proposti dall'American Heart Association); rinunciando completamente a utilizzarla nel nostro approccio al paziente correremmo il grave rischio di privarci di una informazione che nonostante la sua "grossolanità" può dare risultati apprezzabili nei casi, e non sono pochi, in cui i rischi per il futuro stato di salute di un individuo (inteso in maniera complessiva) vanno valutati in maniera semplice e immediata senza però rinunciare a un approccio multifattoriale.

## Bibliografia

1. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A: Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* **4**, 36-41, 1967
2. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**, 1595-1607, 1988
3. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **15**, 539-553, 1998
4. Balkau H, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* **16**, 442-443, 1999
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): 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) final report. *Circulation* **106**, 3143-3421, 2002
6. Einhorn D, Reaven GM, Cubin RH, Ford E, Ganda OP, Hande Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodhard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW: American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* **9**, 237-252, 2003
7. International Diabetes Federation: Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://lwww.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_syndrome\\_definition.pdf](http://lwww.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_syndrome_definition.pdf). Accessed August 24, 2005
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J for the IDF: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *The Lancet* **366**, 1059-1062, 2005
9. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB: The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* **163**, 427-436, 2003
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* **365**, 1415-1428, 2005
11. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S: Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **15**, 250-254, 2005
12. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellesse A, Vaccaro O: Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* **21**, 649-654, 1998
13. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC: Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* **51**, 3120-3127, 2002
14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* **24**, 683-689, 2001
15. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* **288**, 2709-2716, 2002
16. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* **110**, 1245-1250, 2004
17. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS: Association of the metabolic syndrome with

# GI/DM

## Editoriale

25, 179-183, 2005

- history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* **109**, 42-46, 2004
18. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heisst G: The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* **28**, 385-390, 2005
19. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* **52**, 1210-1214, 2003
20. Kahn R, Ferranini E, Buse J, Stern M: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* **28**, 2289-2304, 2005
21. Grundy SM, Cleeman JI et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* **112**, 1-18, 2005
22. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA: American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* **109**, 551-556, 2005

---

*Corrispondenza a: Prof. Gabriele Riccardi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli  
e-mail: riccardi@unina.it*

*Pervenuto in Redazione il 17/11/2005 - Accettato per la pubblicazione il 18/11/2005*