

# **SINDROME METABOLICA: LA GRANDE MADRE DELLA MALATTIA VASCOLARE? (CON SPUNTI SULLA PATOGENESI)**

*R. De Caterina, R. Madonna*

**Cattedra di Cardiologia  
Università degli Studi “G. d’Annunzio”, Chieti.**

## **Introduzione: breve storia del concetto di sindrome metabolica**

Con l’identificazione dei fattori di rischio della malattia vascolare aterosclerotica nel corso del 20° secolo, è diventato evidente che essi coesistono frequentemente nello stesso individuo. Verso la fine del secolo scorso è stata descritta la presenza simultanea principalmente di obesità, diabete tipo 2, ipertensione e iperlipidemia<sup>1,3</sup>. Questo aggregarsi di fattori di rischio e l’associazione con la resistenza insulinica hanno portato a proporre il concetto dell’esistenza di una condizione fisiopatologica unitaria chiamata sindrome metabolica<sup>1-3</sup> o sindrome da resistenza insulinica<sup>4</sup>. Questo concetto è stato unificato ed esteso con la pubblicazione chiave della Banting Medal Award Lecture del 1988 ad opera di Reaven<sup>5</sup>. Reaven postulò che la resistenza insulinica e l’iperinsulinemia compensatoria predisponessero i pazienti all’ipertensione, all’iperlipidemia e al diabete, e fossero dunque la causa, il substrato, di una parte importante della malattia vascolare aterosclerotica. Sebbene l’obesità non fosse inclusa nella lista originaria delle alterazioni causate dall’insulino-resistenza, Reaven riconobbe già che essa pure era correlata con la resistenza insulinica o con l’iperinsulinemia, e che il “trattamento” ovvio per quella che egli definì “sindrome X” era il mantenimento o il raggiungimento di un peso corporeo ideale e l’attività fisica.

Il concetto di sindrome metabolica ha dato luogo ad un’enorme proliferazione di letteratura. Una ricerca Medline con le parole chiave “syndrome X” o “insulin resistance syndrome” o “metabolic syndrome” nel gennaio 2005 forniva 4,646 citazioni, con 3,948 studi effettuati nell’uomo.

La sindrome metabolica è interpretabile come una costellazione di fattori di rischio, tra loro collegati, di origine metabolica - fattori di rischio metabolici - che promuovono lo sviluppo della malattia vascolare aterosclerotica<sup>6</sup>. I pazienti con sindrome metabolica sono anche a rischio aumentato di sviluppa-

re diabete di tipo 2. Un altro gruppo di condizioni, fattori di rischio “sotto-stanti” (“di base”, “primari”), i più importanti dei quali sarebbero l’obesità e l’insulino-resistenza, darebbero origine ai fattori di rischio metabolici. Negli ultimi anni diversi gruppi di esperti hanno tentato di esplicitare semplici criteri diagnostici da usare nella pratica clinica per identificare pazienti che manifestano le componenti multiple della sindrome metabolica<sup>6-9</sup> (vedi tabella I per i criteri dell’Adult Treatment Panel III - ATP III - e dell’Organizzazione Mondiale per la Sanità - World Health Organization, WHO). Questi criteri sono stati diversi in alcuni elementi specifici, ma in generale hanno compreso una combinazione di fattori di rischio primari e di fattori di rischio metabolici.

I fattori di rischio metabolici più ampiamente riconosciuti sono la dislipidemia aterogena, l’ipertensione e l’iperglicemia. Individui con queste caratteristiche comunemente manifestano uno stato pro-trombotico e pro-infiammatorio. La dislipidemia aterogena consiste nell’aggregazione di anomalie lipoproteiche che comprendono un’elevazione dei trigliceridi e di LDL piccole e dense contenenti l’apolipoproteina B (apoB), e ridotti livelli di colesterolo HDL.

Spesso la sindrome metabolica è riferita come un’entità discreta con una singola causa. I dati disponibili suggeriscono che essa è in realtà una sindrome, cioè un raggruppamento non casuale di fattori di rischio per la malattia vascolare aterosclerotica, ma che ha probabilmente più di una causa. Indipendentemente dalla causa, tuttavia, gli individui affetti hanno un rischio cardiovascolare aumentato. L’entità dell’aumento del rischio varia a seconda di quali componenti della sindrome e di quanti fattori di rischio non metabolici siano presenti.

Tabella I - Definizione della sindrome metabolica.

---

Definizione ATP III<sup>7,10</sup>

---

Tre o più dei seguenti criteri:

- circonferenza della vita >102 cm nei maschi e >88 cm nelle donne
- trigliceridi  $\geq$ 1.7 mmol/l (150 mg/dl)
- pressione arteriosa  $\geq$ 130/85 mmHg
- colesterolo HDL <1.0 mmol/l (40 mg/dl) nei maschi e <1.3 (50 mg/dl) mmol/L nelle donne
- glicemia  $\geq$ 6.1 mmol/L (110 mg/dl) [anche applicabile  $\geq$ 5.6 mmol/l (100 mg/dl)]

---

Definizione WHO<sup>11</sup>

---

Diabete, IFG, IGT o resistenza insulinica (dimostrata da studi con clamping) e almeno due dei seguenti criteri:

- rapporto vita-fianchi >0.90 nei maschi e >0.85 nelle femmine
- trigliceridi  $\geq$ 1.7 mmol/dl (150 mg/dl) o colesterolo HDL <0.9 mmol/L (35 mg/dl) nei maschi e <1.0 mmol/dl (39 mg/dl) nelle femmine
- pressione arteriosa  $\geq$ 140/90 mmHg
- albuminuria >20 microg/min o rapporto albumina/creatinina  $\geq$ 30 mg/g

---

IFG: impaired fasting glucose = alterazioni della glicemia a digiuno; IGT: impaired glucose tolerance = alterata tolleranza al glucosio a un test da carico orale.

---

## Ipotesi patogenetiche

I fattori di rischio primari principali per la sindrome metabolica sembrano essere l’obesità addominale<sup>12-14</sup> e la resistenza insulinica<sup>5,15</sup>; altre condizioni

associate possono essere l'inattività fisica <sup>14,16</sup>, l'invecchiamento <sup>17</sup>, e uno sbilanciamento ormonale <sup>18</sup>. Una dieta ricca in acidi grassi saturi e colesterolo può aumentare il rischio di sviluppare la malattia cardiovascolare in persone con la sindrome, anche se la dieta non è specificatamente elencata come uno dei fattori di rischio primari per la condizione <sup>6</sup>. Una teoria sostiene che la resistenza all'insulina è la causa essenziale della sindrome metabolica <sup>19</sup>. Non ci sono molti dubbi che la resistenza all'insulina predisponga all'iperglicemia del diabete di tipo 2. Molte vie metaboliche sono state proposte per legare la resistenza insulinica e l'iperinsulinemia compensatoria anche agli altri fattori di rischio metabolici <sup>19,20</sup>. Si riconosce anche che alcuni individui che non sono obesi secondo criteri tradizionali sono nondimeno resistenti all'insulina e hanno livelli abnormemente alti di fattori di rischio metabolici. Esempi sono individui con due genitori o un genitore e un parente di primo o secondo grado diabetici <sup>21</sup>. Sebbene gli individui insulino-resistenti non devono necessariamente essere obesi, essi tuttavia hanno comunemente una distribuzione abnorme del grasso caratterizzata da un accumulo prevalentemente alto. L'obesità "alta" o "centrale" correla fortemente con la resistenza insulinica. L'eccesso di grasso centrale si può accumulare a livello intra-peritoneale (grasso viscerale) o sottocutaneo. Numerosi ricercatori sostengono che l'eccesso di grasso viscerale si associa più fortemente all'insulino-resistenza che il grasso in altri compartimenti adiposi <sup>12,22</sup>; altri tuttavia trovano che anche un eccesso di grasso sottocutaneo addominale ha un'associazione significativa con la resistenza all'insulina <sup>23,24</sup>. In ogni caso, un quadro di obesità "addominale", o alta, o centrale, o androide correla più fortemente con l'insulino-resistenza che non l'obesità bassa o periferica o ginoide <sup>25</sup>.

Una caratteristica interessante dell'obesità alta è che essa si accompagna ad un'alta liberazione di acidi grassi non esterificati da parte del tessuto adiposo <sup>21,23</sup>; questo contribuisce all'accumulo di lipidi in siti diversi dal tessuto adiposo.

L'accumulo di lipidi in particolare nel muscolo e nel fegato sembra predisporre all'insulino-resistenza <sup>26</sup> e alla dislipidemia <sup>27</sup>. L'accumulo di grasso intra-peritoneale sarebbe anche la fonte principale di citochine infiammatorie (adipokine) che diventerebbero gli effettori primari dei vari fattori di rischio metabolici e che sono certamente in grado di spiegare gli aspetti "infiammatori" della sindrome (vedi sotto). Infine, poiché esistono considerevoli variazioni individuali ed etniche nei quadri clinici dei fattori di rischio metabolici negli individui obesi o con insulino-resistenza, è altamente probabile che l'espressione di ciascun fattore di rischio metabolico sia, almeno parzialmente, sotto controllo genetico, che influenzerebbe la risposta a diversi gradi di esposizione ambientale <sup>28-30</sup>.

## **Le critiche attuali al concetto**

L'esistenza stessa della sindrome metabolica viene recentemente contestata, curiosamente, da alcuni dei ricercatori che più efficacemente l'hanno studiata, caratterizzata e divulgata. In particolare, un documento congiunto della American Diabetes Association (ADA) e della European Association for the Study of Diabetes (EASD) ha invocato una ridefinizione della sua esistenza <sup>31</sup>. In particolare, sono state affrontate tre domande:

1. Quanto sono chiare le attuali definizioni per scopi diagnostici?
2. Il trattamento della sindrome differisce dal trattamento delle sue componenti individuali?
3. Che lavoro bisognerebbe fare per migliorare le nostre conoscenze attuali sulla sindrome?

1. È chiaro che alcuni dei criteri attualmente usati per le definizioni (tabella I) sono ambigui o incompleti. Per esempio, non è chiaro se nel criterio di pressione arteriosa si intende una pressione sistolica >130 mmHg e una diastolica >85 mmHg, o se basti uno solo dei due valori per configurare il criterio. Inoltre non si definisce se un paziente con ipertensione che sia attualmente normoteso rientri nei criteri, né si specifica come andrebbe misurata la pressione (ad es. da seduti, da sdraiati, se come media di due o più misurazioni). Poiché non vi sono accordi diffusi sul metodo di misura della circonferenza della vita, non è neanche qui chiaro come si debba determinare questo fattore. Inoltre, un paziente con un'alterazione della glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG), ma che abbia ora normali valori glicemici dopo una modesta perdita di peso, soddisfa i criteri glicemici della definizione dell'ATP III? Queste ambiguità alterano la sensibilità e la specificità della diagnosi, e hanno portato senza dubbio alcuni medici a diagnosticare la sindrome in pazienti che non sarebbero etichettati come tali da altri. L'impatto dei falsi positivi e dei falsi negativi non è stato riportato sinora.

In secondo luogo, è ovvio che le definizioni differiscono. La microalbuminuria, per esempio, è elencata nei criteri WHO ma non in quelli dell'ATP III; la resistenza insulinica è rilevante per la WHO ma non per l'ATP III. E mentre solo un valore elevato di glicemia a digiuno si considera importante per la definizione dell'ATP III, i criteri WHO riconoscono qualsiasi misura della resistenza all'insulina. Sarebbe estremamente utile, e manca attualmente in letteratura, una revisione critica comparativa dell'evidenza clinica per i criteri d'inclusione o di esclusione della sindrome. Va inoltre ricordato che il presupposto razionale originariamente formulato per i criteri è che le componenti della sindrome sono associate alla resistenza insulinica<sup>7,10,11</sup>. Ma esistono dubbi ragionevoli che tutti i pazienti con sindrome metabolica siano insulino-resistenti. Più recentemente, una revisione della definizione dell'ATP III<sup>10</sup> ha ampliato la base eziologica della sindrome dalla sola resistenza insulinica fino all'inclusione dell'"obesità e altre affezioni del tessuto adiposo", e anche di una "costellazione di fattori indipendenti che indicano componenti specifiche della sindrome metabolica". Rimane tuttavia oscuro perché alcuni fattori associati con le ultime due categorie di anomalie non siano state incluse nella definizione. Ci sono pure incertezze sull'esistenza o meno di valori "soglia" o valori "di taglio", pure necessari nelle definizioni, che spesso - tra l'altro - sono diversi a seconda del sesso. Molte componenti della sindrome hanno una relazione continua con il rischio. Nessuno studio ha finora utilizzato valori di taglio diversi per ottimizzare sensibilità e specificità nel predire il rischio.

La questione su come definire una sindrome (quali fattori comprendere e quali escludere) dipende essenzialmente dallo scopo della costruzione logica che ne è alla base. Una sindrome può essere ragionevolmente definita sulla base della sua abilità di predire eventi avversi futuri. Tale definizione implica che il rischio associato con la sindrome è maggiore di quella della

somma delle sue parti, e che i fattori compresi hanno un potere predittivo maggiore rispetto ad altre combinazioni. Alternativamente, se lo scopo di definire una sindrome è di identificare fattori correlati ad un processo patogenetico unitario e unificante (ad es. la resistenza all'insulina e/o l'iperinsulinemia), allora la definizione dovrebbe comprendere tutti i fattori chiaramente associati alla fisiopatologia sottostante, sì che ci sia poca ambiguità circa l'eziologia comune. Se l'eziologia è tuttavia tutt'altro che chiara, diventa più difficile decidere quali fattori includere nella definizione, poiché la parola "cluster" (grappolo) può essa stessa essere ambigua. Nel caso della sindrome metabolica, le definizioni attuali tentano di abbracciare entrambi gli scopi, con il risultato di non raggiungerne appieno alcuno dei due<sup>31</sup>. Questa conclusione non è comunque sorprendente, perché le componenti individuali della sindrome sono note da moltissimo tempo essere fattori di rischio cardiovascolare maggiore. È pertanto logico che quando ricorrono contemporaneamente vi siano più eventi cardiovascolari avversi. Oggi tuttavia non sappiamo se la sostituzione o l'aggiunta di altri ben noti fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi possa migliorare il valore predittivo della sindrome. Negli studi che hanno dimostrato che la sindrome metabolica era associata con rischio cardiovascolare aumentato (vedi voce bibliografica 31 e referenze lì citate), questo eccesso di rischio rimaneva dopo aggiustamento per altri fattori di rischio convenzionali. Questo suggerirebbe che, se venissero inclusi altri fattori di rischio nella definizione, il valore predittivo della sindrome potrebbe migliorare. Tuttavia non vi sono studi sufficienti al riguardo. Non è stato nemmeno ben analizzato se i fattori di rischio agiscano sinergicamente. Per converso, ci sono molti studi che suggeriscono che indici relativamente nuovi correlati sia con la resistenza insulinica che con il rischio cardiovascolare possano essere utili dal punto di vista predittivo ed utili aggiunte alla definizione. Poiché oggi è ben accettato che l'infiammazione giochi un ruolo nell'aterogenesi<sup>32</sup>, non è particolarmente sorprendente che marcatori d'infiammazione possano essere usati per predire eventi cardiovascolari. Uno di tali marcatori, la proteina C-reattiva (*C-reactive protein, CRP*), è stata studiata in gran dettaglio e considerata da alcuni non solo un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, ma anche un marcatore indipendente di resistenza insulinica<sup>33,34</sup>. Questo ha portato molti ricercatori a includere la presenza di evidenze d'infiammazione tra i criteri di definizione della sindrome<sup>35</sup>. La CRP è anche fortemente correlata con numerose citochine prodotte dal tessuto adiposo (adipokine), tra cui l'interleuchina-6, il *tumor necrosis factor* (TNF), e l'adiponectina. Ulteriori ricerche su questo tema potranno non solo portare a un miglioramento delle nostre conoscenze sulla patogenesi della sindrome, ma anche ad una migliore capacità predittiva di eventi cardiovascolari.

2. Altra domanda pratica importante al riguardo è il grado con cui la presenza della sindrome aumenti la predizione del rischio cardiovascolare oltre il contributo dei singoli componenti. In altri termini, il tutto è più della somma delle parti? Se la sindrome non porta altro rischio oltre a quello dei suoi componenti, i clinici avrebbero pochi presupposti per trattare la sindrome piuttosto che attaccare i singoli fattori di rischio che l'accompagnano. La conclusione dei numerosi studi disponibili al riguardo (vedi voce bibliografica 31 e referenze ivi incluse) è che la sindrome stessa non porterebbe

informazione predittiva maggiore delle sue componenti separate.

3. Dunque sono ancora numerose le aree d'incertezza che richiedono ulteriore indagine. Queste sono state riassunte nel documento congiunto ADA/EASD nei seguenti punti:
  - (a) analizzare criticamente le definizioni e “pesare” i singoli fattori di rischio che compongono la sindrome;
  - (b) definire quali variabili hanno soglie definite e quali sono invece variabili con una relazione continua con il rischio;
  - (c) effettuare un'analisi basata sulle evidenze circa il razionale e il valore di aggiungere (o sostituire) altri fattori di rischio alla definizione (per esempio, l'età, la CRP, la storia familiare, qualche misura diretta di resistenza insulinica);
  - (d) stabilire il rischio cardiovascolare in soggetti con combinazioni di fenotipi intermedi (per esempio soggetti con sole elevazioni glicemiche, o con sola alterata tolleranza al glucosio, moderate elevazioni dei trigliceridi, valori pressori moderatamente elevati) che abbiano o non abbiano resistenza insulinica o iperinsulinemia;
  - (e) Indagare aggressivamente la causa (o le cause) comuni per l'aggregazione di fattori di rischio cardiovascolare.

### **La vitalità attuale del concetto**

Una definizione etimologica di “sindrome”, dal greco “correre insieme”, come insieme di segni o sintomi che ricorrono congiuntamente, la cui aggregazione cioè non sia puramente casuale, non richiede tradizionalmente, e in senso semantico stretto, la comprensione completa dei meccanismi patogenetici o della sottostante eziologia. La Medicina ha proceduto tradizionalmente prima a descrivere, e solo successivamente a comprendere, e tuttora sono moltissime le sindromi in Medicina di cui si sa poco o nulla circa l'origine. Le sfide della sindrome metabolica non sono dunque concettualmente del tutto nuove. Ma il descrivere un aggregarsi non casuale di segni e sintomi ha stimolato l'ipotesi di un meccanismo comune. A tutt'oggi quello della resistenza all'insulina, accompagnata da un'iperinsulinemia compensatoria, è il meccanismo patogenetico comune più plausibile. Se questa è, nella maggior parte dei casi, la conseguenza di un disturbo primario del tessuto adiposo o del metabolismo energetico (obesità e inattività fisica come cause primarie), la conseguenza logica è che noi possiamo intervenire eziologicamente (con i limiti che il termine può avere praticamente) agendo sull'obesità e sull'inattività fisica, piuttosto che, o meglio, piuttosto che solo, agendo sulle varie componenti secondarie - ipertensione, dislipidemia, infiammazione, etc. - pur utili nella determinazione del rischio e componenti importanti della diagnosi. Il riconoscimento dell'unitarietà della sindrome porta dunque con sé il messaggio primario di affrontare la radice del problema piuttosto che, in maniera più o meno completa, i suoi vari aspetti, quand'anche essi non fossero epifenomeni, ma pure effettori secondari. È questo a nostro avviso il vantaggio principale di conservare quest'impalcatura concettuale.

Dal punto di vista patogenetico, la relazione tra iper-insulinemia e rischio cardiovascolare legato essenzialmente alla malattia vascolare aterosclerotica, è biologicamente plausibile, come mostrato, almeno in parte, da nostre ricerche specifiche in merito.

## Iperinsulinemia e attivazione endoteliale

Il concetto di insulina come marcatore di rischio cardiovascolare è presente nella letteratura da oltre 25 anni<sup>36-38</sup>. Tuttavia esistono riserve concettuali al concetto di insulina (nell'iper-insulinemia compensatoria della situazione di insulino-resistenza) come agente pro-aterogeno. L'insulina, quando usata nel diabete conclamato, riduce i livelli glicemici, i quali sono noti da tempo essere dei correlati importanti del rischio<sup>39-42</sup> con meccanismi patogenetici biologicamente plausibili<sup>43</sup>; l'insulina inoltre, sempre quando usata nel diabete, riducendo i livelli glicemici, riduce i livelli dei prodotti di glicazione avanzata (*advanced glycation endproducts*, AGEs), che di per sé sono oggi noti per essere pro-aterogeni<sup>44,45</sup>; infine, e principalmente per la sua capacità di stimolare la produzione di nitrossido (*nitric oxide*, NO), all'insulina vengono ascritte proprietà anti-infiammatorie<sup>46-50</sup>.

Eppure, nonostante intatte capacità di indurre la generazione di NO da cellule endoteliali in coltura, l'insulina, a concentrazioni fisiopatologicamente rilevanti ( $10^{-9}$ - $10^{-8}$  mol/l), è in grado di indurre l'espressione endoteliale di *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), la principale molecola in grado di controllare l'adesione di monociti all'endotelio<sup>51,52</sup>, in maniera concentrazione-dipendente e amplificata dal blocco della fosfatidil-inositolo-3'-kinasi (PI3-kinasi) con wortmannina<sup>53</sup>. L'effetto è in larga parte spiegato dalla capacità da parte dell'insulina di stimolare le *mitogen-activated protein kinases* (MAP-kinasi), e principalmente la p38 MAP-kinasi, come dimostrato da esperimenti con specifici inibitori<sup>53</sup> (Figg. 1 e 2), ed è accompagnato da un'aumentata adesione dei monociti all'endotelio.

Come riconciliare gli effetti dell'insulina sull'endotelio, da una parte potenzialmente protettivi (capacità di stimolare la captazione cellulare del glucosio, capacità di aumentare la produzione endoteliale di NO), e dall'altra quella di stimolare l'espressione di molecole pro-infiammatorie e pro-aterogene, quali VCAM-1 e, frutto di precedenti ricerche, la produzione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (*type-1 plasminogen activator inhibitor*, PAI-1)? Le attuali conoscenze sulle vie intracellulari di trasduzione del segnale insulinico, a livello endoteliale o epatico o muscolare, consentono di spiegare questa dualità di azione (Fig. 1). L'insulina agisce, a livello periferico, legandosi a recettori tirosin-kinasici, che caratteristicamente dimerizzano, dopo il legame con l'ormone, fosforilando in tirosina e, pertanto, attivando una serie di molecole iniziali, quali *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) e SHC (così chiamato per i suoi domini *src homology 2* (SH2) e *collagen homology*<sup>54</sup>). A questo punto due vie largamente distinte di trasduzione del segnale divergono, portando l'una - mediata da IRS-1 e dalla PI3 kinasi - agli effetti metabolici dell'insulina (tra cui l'aumento del trasporto del glucosio a livello epatico, muscolare, delle stesse cellule beta delle isole pancreatiche) e all'effetto di aumento della produzione di NO; l'altra, mediata da SHC e dalle MAP-kinasi, all'espressione di fattori pro-aterogeni e pro-trombotici, quali VCAM-1 e PAI-1.

È interessante ricordare che in condizioni di insulino-resistenza viene ad essere selettivamente rallentata la via di IRS-1/PI3-kinasi<sup>55</sup>, e che per questo motivo un polimorfismo genico di IRS-1, la variante G972R associata a perdita parziale di funzione della molecola, porta ad un'alterazione selettiva della



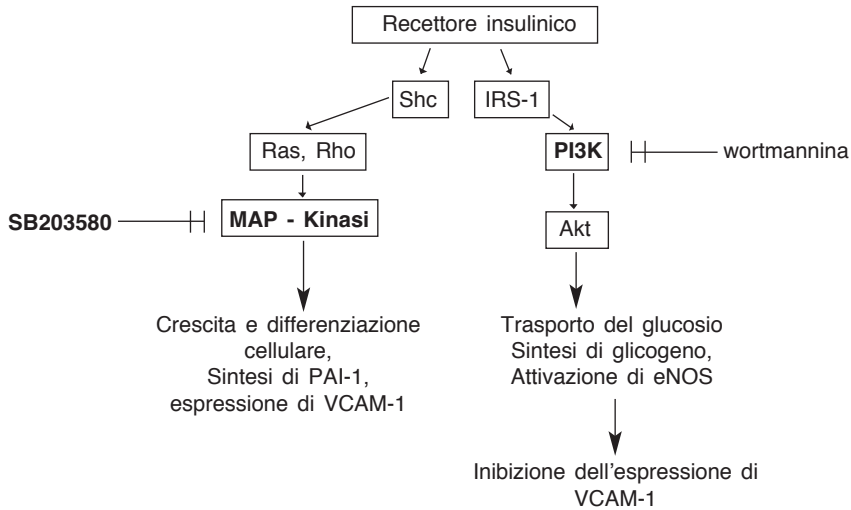


Fig. 1. Uno schema sintetico delle attuali conoscenze sulle vie pro- e anti-aterogene della trasduzione intracellulare del segnale insulinico, con il sito d'azione di alcuni inibitori. Abbreviazioni: Shc: src homology 2 (SH2) and collagen homology; IRS-1: insulin receptor substrate-1; MAP: mitogen-activated protein; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; PI3: phosphatidyl inositol-3; Akt: (oggi anche designata come Akt-1), anche nota come protein-kinasi B (PKB): membro della famiglia delle protein-kinasi serina/treonina specifiche, originariamente identificata come l'oncogene del retrovirus trasformante AKT8. eNOS: endothelial nitric oxide synthase. Ras e Rho sono piccole proteine-G implicate nella trasduzione del segnale.

capacità endoteliale di produrre NO e a un fenotipo da insulino-resistenza. L'insulino-resistenza porterebbe a uno sbilanciamento delle due vie di trasduzione del segnale, con un prevalere della via pro-aterogena.

Questo concetto, derivato da osservazioni in vitro, suggerisce, se tradotto in suggerimenti terapeutici logici da applicare in vivo, l'importanza della correzione del difetto primario dell'insulino-resistenza piuttosto che aumentare le concentrazioni di insulina nell'intento di raggiungere un equilibrio glicemico ottimale. Suggerisce anche di non sottovalutare il danno vascolare prodotto dall'eccesso d'insulina, pur in presenza di un ottimale controllo glicemico. Fornisce infine un esempio, se mai ce ne fosse bisogno, che le osservazioni sperimentali possono trovare un riscontro clinico-terapeutico non necessariamente remoto, e che la ricerca non è necessariamente qualcosa di disgiunto dalla clinica.



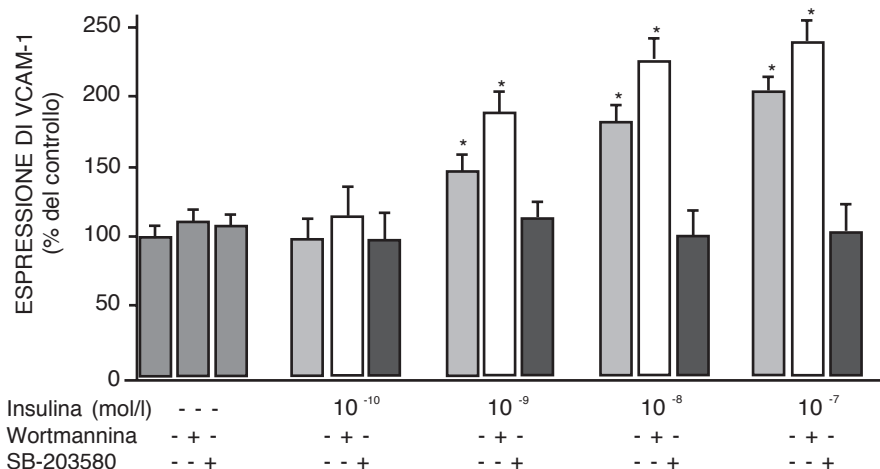


Fig. 2. Gli effetti opposti del blocco della p38MAP-kinasi e della PI3'-kinasi sull'espressione di superficie di VCAM-1 indotta da insulina in cellule endoteliali. Cellule endoteliali da vena di cordone ombelicale umana venivano pretrattate con l'inibitore della p38MAP-kinasi SB-203580 ( $10^{-6}$  mol/L) o l'inibitore della PI3'-kinasi wortmannina ( $10^{-7}$  mol/l) per 30 min, seguiti dall'aggiunta di concentrazioni crescenti d'insulina ( $10^{-11}$ - $10^{-7}$  mol/l) per ulteriori 16 h. Dopo le incubazioni, l'espressione di VCAM-1 veniva valutata con un saggio immunoenzimatico di superficie. I risultati sono espressi come percentuale del controllo non stimolato, e ogni punto di concentrazione è la media  $\pm$  S.D. da 3 esperimenti, ognuno consistente da 8 replicati per condizione. \*,  $p < 0.05$  vs controllo non stimolato. Per le abbreviazioni, vedi legenda della Fig. 1. Notare l'aumento concentrazione-dipendente dell'espressione della molecola pro-aterogena VCAM-1, effetto amplificato dal blocco della PI3'-kinasi con wortmannina, ed abrogato dal blocco della p38 MAP-kinasi. Riprodotto, modificato, dalla referenza 53.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967; 4:36-41
- 2) Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32:124-128
- 3) Singer P. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32:129-133
- 4) Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986; 6:123-30
- 5) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607
- 6) 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* 2002; 106:3143-421
- 7) 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
- 8) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62
- 9) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes melli-

- tus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53
- 10) Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433-8
  - 11) *World Health Organization*. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org 1999
  - 12) Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shaffer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53:2087-94
  - 13) Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Despres JP. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102:179-84
  - 14) 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* 2003; 163:427-36
  - 15) Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34:416-22
  - 16) Gustat J, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:997-1006
  - 17) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002; 287:356-9
  - 18) Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1929-35
  - 19) Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:283-303
  - 20) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28
  - 21) Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes* 1997; 46:1001-9
  - 22) Brochu M, Starling RD, Tchernof A, Matthews DE, Garcia-Rubi E, Poehlman ET. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2378-84
  - 23) Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995; 96:88-98
  - 24) Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997; 46:1579-85
  - 25) Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989; 83:1168-73
  - 26) Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:11G-18G
  - 27) Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC,

- Grundy SM, Hobbs HH.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387-95
- 28) *Laakso M.* Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:115-20
  - 29) *Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A.* Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005; 54:275-83
  - 30) *Ruel IL, Gaudet D, Perron P, Bergeron J, Julien P, Lamarche B.* Effect of obesity on HDL and LDL particle sizes in carriers of the null P207L or defective D9N mutation in the lipoprotein lipase gene: the Quebec LipD Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:631-7
  - 31) *Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2289-304
  - 32) *Ross R.* Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26
  - 33) *Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW.* C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-8
  - 34) *Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM.* C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:650-5
  - 35) *Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM.* Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109:2818-25
  - 36) *Pyorala K.* Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2:131-41
  - 37) *Stout RW.* Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care* 1990; 13:631-54
  - 38) *Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ.* Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334:952-7
  - 39) *Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L.* Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99:2626-32
  - 40) *Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:2140-4
  - 41) *Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, Malmberg K.* Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2770-6
  - 42) *Barrett-Connor E, Giardina EG, Gitt AK, Gudat U, Steinberg HO, Tschoepe D.* Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2004; 164:934-42
  - 43) *Reusch JE.* Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications: what is it about glucose? *J Clin Invest* 2003; 112:986-8
  - 44) *Basta G, Lazzzerini G, Massaro M, Simoncini T, Tanganelli P, Fu C, Kislinger T, Stern DM, Schmidt AM, De Caterina R.* Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation* 2002; 105:816-22
  - 45) *Basta G, Schmidt AM, De Caterina R.* Advanced glycation end products and va-

- scular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004; 63:582-92
- 46) *Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A.* The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and in those with unspecified hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26:516-9
  - 47) *Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A.* Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25:4-7
  - 48) *Dandona P, Aljada A, Dhindsa S, Garg R.* Insulin as an anti-inflammatory and anti-atherosclerotic hormone. *Clin Cornerstone* 2003; Suppl 4:S13-20
  - 49) *Dandona P, Aljada A, Mohanty P.* The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002; 45:924-30
  - 50) *Van den Berghe G.* How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114:1187-95
  - 51) *Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr.* Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251:788-91
  - 52) *Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS.* A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107:1255-62
  - 53) *Madonna R, Pandolfi A, Massaro M, Consoli A, De Caterina R.* Insulin enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in human cultured endothelial cells through a pro-atherogenic pathway mediated by p38 mitogen-activated protein-kinase. *Diabetologia* 2004; 47:532-6
  - 54) *Pellicci G, Lanfrancone L, Grignani F, McGlade J, Cavallo F, Forni G, Nicoletti I, Grignani F, Pawson T, Pellicci PG.* A novel transforming protein (SHC) with an SH2 domain is implicated in mitogenic signal transduction. *Cell* 1992; 70:93-104
  - 55) *Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ.* Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105:311-320