

una visione unitaria dei fattori di rischio

dalla RESISTENZA INSULINICA al RISCHIO GLOBALE

A cura di:

Carlo B. Giorda

Contributi di:

Lorenzo Arnaboldi

Roberta Assaloni

Alberto Corsini

Carlo B. Giorda

Gerardo Medea

Carla Origlia

Umberto Valentini

Giacomo Zoppini

AMD

Associazione Medici Diabetologi

PACINI Editore
MEDICINA

una visione unitaria dei fattori di rischio

dalla RESISTENZA INSULINICA al RISCHIO GLOBALE

A cura di:

Carlo B. Giorda

Contributi di:

Lorenzo Arnaboldi

Roberta Assaloni

Alberto Corsini

Carlo B. Giorda

Gerardo Medea

Carla Origlia

Umberto Valentini

Giacomo Zoppini

AMD

Associazione Medici Diabetologici

PACINI editore
MEDICINA

© Copyright 2007 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

ISBN 978-88-7781-907-9

Realizzazione editoriale
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
Pacini.Editore@pacinieditore.it
www.pacinimedica.it

Grafica e stampa
IGP Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Cod. 05-08-EZTCE-2007-IT-1100-BT

Data deposito AIFA 23-04-2007

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.

Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% del volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore.

Indice

Introduzione

U. Valentini pag. 5

La prevenzione globale

C.B. Giorda » 7

Obesità, visceralità e rischio cardiovascolare

C. Origlia » 11

Alterazioni emocoagulative e indici di infiammazione negli stati di insulino-resistenza e nella sindrome metabolica

R. Assaloni » 17

Alterazioni lipidiche, ipertensione e metabolismo glicidico negli stati di insulino-resistenza e nella sindrome metabolica

R. Assaloni » 25

Alterazioni metaboliche e neoplasie

G. Zoppini » 31

La sindrome metabolica: i pro e i contro di uno strumento di prevenzione globale

C.B. Giorda » 39

Trattamenti farmacologici e prevenzione globale

C.B. Giorda » 47

La traduzione pratica della prevenzione nel rischio cardiovascolare: formazione del medico e del paziente ai trattamenti e strategie di miglioramento

G. Medea » 53

Nuove strategie farmacologiche per un controllo sempre più intensivo dell'assetto lipidico

L. Arnaboldi, A. Corsini » 63

Introduzione

Nella pratica quotidiana il diabetologo utilizza la terapia dietetica e la promozione dell'attività fisica come strumenti di base per la prevenzione del diabete in generale. In realtà, allo storico dato dello studio di Verona che dimostrava che i soggetti in dieta avevano una minor incidenza anche di neoplasie, sono seguite numerose osservazioni epidemiologiche che evidenziano come l'attività diabetologica riduca la mortalità per tutte le cause e vada quindi al di là del campo specifico della specialità.

Una svolta epocale nel considerare globalmente la prevenzione e lo screening si è avuta nel 2004 quando l'*American Diabetes Association*, l'*American Heart Association* e l'*American Cancer Society* hanno prodotto congiuntamente le prime raccomandazioni per la prevenzione globale: metabolica, cardiovascolare ed oncologica. In questo documento si prendono sistematicamente in esame tutte le evidenze al momento disponibili per arrivare a giustificare l'abolizione del fumo, la riduzione complessiva delle calorie giornaliere, l'aumento del consumo di frutta e verdura, l'incremento dell'attività fisica come cardini di uno stile di vita efficace sulla prevenzione globale.

A completamento di questi dati vi sono recenti interessanti osservazioni che confermerebbero che anche alcuni trattamenti farmacologici cardiovascolari hanno effetti favorevoli di prevenzione anche in campo oncologico.

Davvero le statine limitano l'insorgenza di alcune neoplasie?

Per ora si tratta di fenomeni di modesta rilevanza in termini quantitativi, ma che hanno il valore di fugare alcuni timori insorti alcuni anni fa sulla cancerogenicità degli ipolipemizzanti. Questo testo ha il pregio di fare il punto sull'argomento, chiarendoci bene quali sono le attuali conoscenze in materia e aiutandoci a fare il salto dalla prevenzione cardiometabolica alla prevenzione globale.

Umberto Valentini
Presidente Nazionale AMD

La prevenzione globale

Carlo B. Giorda

*Servizio Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL 8 Regione Piemonte
Centro Studi e Ricerche dell'Associazione Medici Diabetologi*

Uno dei problemi della medicina moderna è l'eccessiva settorializzazione delle competenze che, a sua volta, si traduce in una frammentazione dei messaggi chiave che vengono forniti alla medicina generale o di quelli divulgativi che, tramite i media, passano all'opinione pubblica. Ogni branca confeziona linee guida, raccomandazioni, consigli su *screening* e stile di vita, spesso senza porsi il problema se il proprio messaggio non si sovrapponga almeno in parte a quello di altri specialisti e non possa, più adeguatamente, essere ricompreso in una norma più universale indirizzata al miglioramento della salute.

Nel 1999 gli autori dello studio di Verona pubblicarono dati che gettavano una nuova luce sull'azione preventiva dell'attività diabetologica di routine: i pazienti seguiti dal servizio di diabetologia, non solo avevano una minore mortalità per cause collegate al diabete o cardiovascolari, ma presentavano anche una minore incidenza di neoplasie rispetto ai soggetti non seguiti dal servizio. Le spiegazioni di questo fenomeno potevano essere solo due, non mutualmente esclusive: lo stile di vita che la diabetologia promuove, pur con tutte le difficoltà di aderenza, in qualche modo aveva ricadute positive sull'oncogenesi, e la frequenza di controlli medici programmati dal servizio era in grado di esercitare una sorveglianza precoce su altre malattie.

Questa osservazione, riconfermata in altre casistiche, è la riprova sul piano dell'intervento che nella patogenesi delle malattie cardiovascolari e delle neoplasie vi sono dei punti patogenetici comuni, probabilmente mediati da quello che forse è la madre di tutti i processi patogenetici, ovvero lo stress ossidativo e la produzione di radicali liberi.

Nello studio INTERHEART, ad esempio, che ha preso in analisi circa 100.000 casi di infarto in tutto il mondo, oltre ad altri, sono emersi come fattori di rischio cardiovascolare la scarsa assunzione di frutta e verdura, l'obesità viscerale e il fumo di sigaretta: gli stessi fattori sono conosciuti in ambito oncologico per l'insorgenza di tumori della mammella e del colon (frutta e verdura per il ruolo degli antiossidanti e delle fibre), di tumori genitali femminili (per il possibile ruolo dell'aromatasi nell'assetto estrogeni-androgeni), mentre sul fumo come cancerogeno vi è poco da aggiungere. Un recente studio su 900.000 soggetti arriva alla conclusione che circa il 14% dei casi di cancro nei maschi e il 20% nelle femmine sono attribuibili al sovrappeso e che i soggetti obesi hanno tra il 50 e il 60% in più di probabilità di morire di neoplasie. Si dà il caso che la scarsa assunzione di frutta e verdura e l'adipe viscerale siano anche noti fattori di rischio per l'insorgenza del diabete di tipo 2. È pertanto evidente che l'insieme delle conoscenze disponibili ci segnala che esiste un solo stile di vita che promuove la salute e che se si riesce a diffonderlo presso la popolazione l'impatto su alcuni determinanti di malattia sarà davvero elevato. Tuttavia, nella realtà dei convegni e degli incontri di aggiornamento medico, o negli articoli della stampa medica, di fatto, emerge spesso una visione parcellare e frammentata della prevenzione delle malattie: in medicina generale predomina soprattutto il messaggio che le regole del benessere sono diverse a seconda del settore in cui si agisce. Un esempio di tale genere è offerto dalle indicazioni dietetiche che sono spesso percepite come di complessità estrema e fonte di confusione: la dieta del diabetico, la dieta dell'iperteso, la dieta per prevenire le neoplasie del colon e così via, quasi ci si dovesse giostrare in una serie di indicazioni molto diverse tra loro e conflittuali. In realtà, la riduzione delle calorie, la preponderanza di fibre e antiossidanti naturali e il basso tenore di grassi saturi

e zuccheri a rapido assorbimento sono misure sufficienti a garantire contemporaneamente un impatto elevato sul piano metabolico, cardiovascolare e oncologico.

Una svolta epocale nel considerare globalmente la prevenzione e lo *screening* si è avuta nel 2004 quando l'*American Diabetes Association*, l'*American Heart Association* e l'*American Cancer Society* hanno prodotto congiuntamente le prime raccomandazioni per la prevenzione globale: metabolica, cardiovascolare e oncologica. In questo documento si prendono sistematicamente in esame tutte le evidenze al momento disponibili per arrivare a giustificare l'abolizione del fumo, la riduzione complessiva delle calorie giornaliere, l'aumento del consumo di frutta e verdura, l'incremento dell'attività fisica come cardini di uno stile di vita efficace sulla prevenzione globale. Nello stesso documento si propongono anche gli *screening* di provata efficacia nella prevenzione delle principali malattie (dosaggio della glicemia oltre i 45 anni e in soggetti a rischio, controllo della pressione, dei lipidi, *screening* del tumore della mammella, della cervice uterina, della prostata, del colon) da attuarsi secondo scadenze periodiche (Tab. I). Soprattutto si mette in guardia dall'utilità dei cosiddetti *check-up* che non hanno mai dato prova concreta di efficacia. Si sottolinea invece l'importanza della medicina opportunistica effettuata dai medici di famiglia, ovvero una medicina attiva, capace di individuare soggetti a rischio per età o per genetica o abitudini, e di proporre al paziente dei controlli periodici per cogliere precocemente fattori di rischio cardiometabolici o neoplasie a stadio iniziale. Recentemente un gruppo di ricerca italiano ha pubblicato sull'*International Journal of Cancer* un lavoro che reca a questo tema un importante contributo in quanto fornisce evidenza che la sindrome metabolica, specie se associata a elevati livelli di testosterone, è un importante

Tab. I. Linee guida generali di prevenzione per tutti gli adulti a rischio medio.

Fornire consigli ai pazienti su nutrizione e attività fisica:

- Raggiungere e mantenere un peso salutare
- Esercizio fisico per almeno 30 minuti per 5 o più giorni alla settimana
- Assumere almeno 5 porzioni di verdura e frutta al giorno

Chiedere al paziente se fa uso di tabacco e fornire un'attività di *counselling* per la cessazione

Test	Età			
	20	30	40	50+
BMI (<i>Body Mass Index</i>)	Regolarmente a ogni visita			
Pressione arteriosa	Regolarmente a ogni visita (o almeno una volta ogni 2 anni se PA < 120/80)			
Profilo lipidico	Ogni 5 anni			
Test della glicemia	Ogni 3 anni			
CBE (esame clinico della mammella) e mammografia	Ogni 3 mesi		Annualmente CBE e mammografia	
Pap test	Annualmente	Ogni 1-3 anni, dipende dal tipo di test e dai risultati precedenti		
Coloscopia (o analogo)	La frequenza dipende dal test			
PSA (<i>Prostate Specific Antigen</i>) ed esame rettale digitale	Annualmente. Frequenza maggiore se concordato con il paziente			

fattore prognostico di recidiva del tumore mammario. Precedenti studi avevano suggerito che diversi aspetti della sindrome metabolica, come l'elevato livello di lipoproteine ad alta densità (*High Density Lipoprotein*, HDL), la glicemia elevata, i trigliceridi elevati, l'obesità addominale, l'ipertensione ed elevati livelli di insulina e del fattore di crescita insulinosimile (*Insulin-like Growth Factor* [IGF]-1) fossero associati al rischio di tumore mammario, ma il suddetto studio è il primo a dimostrare che la prognosi del tumore mammario è davvero influenzata dalla sindrome metabolica. Se il valore predittivo della sindrome metabolica verrà confermato, la sua valutazione dovrebbe divenire parte dell'iter diagnostico standard delle pazienti con tumore mammario, e dovrebbero essere presi in considerazione interventi dietetici per controllarla. Precedenti lavori avevano anche suggerito che i livelli di ormoni sessuali e alcune variabili antropometriche e metaboliche correlati alla sindrome metabolica possano essere modificati favorevolmente mediante una variazione completa della dieta, influenzando favorevolmente anche la prognosi del tumore mammario. Comunque, per essere efficace, la correzione della sindrome metabolica deve essere tale da ottenere una sostanziale diminuzione dei livelli sierici di testosterone.

Ma, recentemente, una nuova frontiera si è aperta nella visione globale della prevenzione, quella dei trattamenti farmacologici con effetti preventivi in più campi della medicina. Come affrontato più in dettaglio nel capitolo apposito, la revisione di casistiche su ampie popolazioni trattate ha messo in evidenza riduzioni di incidenza di malattie diverse, o ridotta mortalità, in soggetti trattati con farmaci somministrati per altra finalità. Un effetto incrociato di questo genere si è avuto in studi *post hoc* con ACE-inibitori e sartanici che hanno chiarito come, seppure lieve, queste famiglie di farmaci hanno un effetto protettivo sulla resistenza insulinica e sull'insorgenza di nuovi casi di diabete. Ma è l'utilizzo di statine per ridurre il colesterolo in campo cardiovascolare che ha dimostrato effetti inaspettati, soprattutto in campo oncologico. Inizialmente sospettate di poter promuovere l'insorgenza di neoplasie, le statine sono state attentamente monitorate in quanto a insorgenza di tumori. Con l'eccezione dello studio PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*), che ha evidenziato un aumento della mortalità in anziani trattati con pravastatina, la serie di osservazioni disponibili in letteratura ha messo in evidenza un significativo, seppur modesto, effetto antitumorale delle statine. Per quanto attiene al dato del PROSPER, gode di molto credito l'obiezione metodologica che non si sia sufficientemente corretto per la ridotta mortalità cardiovascolare (è intuitivo che una popolazione anziana che muore meno per cause cardiovascolari ha più probabilità di sviluppare tumori). In studi osservazionali su centinaia di migliaia di soggetti trattati in Danimarca l'azione di prevenzione su carcinomi polmonari, epatici e genitali è emersa con chiarezza. Anche in 10 anni di osservazione dello studio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) vi è un persistente trend di riduzione dell'incidenza di cancro in soggetti trattati *ab initio* con simvastatina. La robustezza statistica di queste osservazioni ha aperto la strada a studi di intervento in fase I e II sulle statine come farmaci antitumore.

I potenziali effetti in campo oncologico dei farmaci cardiovascolari sono ripresi in maniera più dettagliata nel capitolo apposito di questo testo; il messaggio che qui si vuole sottolineare con forza è che in medicina difficilmente un intervento preventivo ha effetti soltanto su un settore o su un tessuto o un organo. È ormai chiaro che i meccanismi comuni tra aterosclerosi, oncogenesi e insulino-resistenza rendono conto del perché alcuni stili di vita salutari siano in grado di esercitare effetti favorevoli su più livelli. Inoltre la ripetizione di sistemi enzimatici in più linee cellulari, come ad esempio la sintesi di mevalonato, via metabolica da cui origina quasi l'1% di tutte le proteine endocellulari dell'organismo (vedi Fig. 1, p. 47), fa sì che un'inibizione abbia effetti su tessuti diversi tra loro. A questo si aggiunge che l'ossidazione sembra al momento il meccanismo patogenetico chiave di buona parte della patologia umana in grado di ipotizzare una visione unitaria di molte patologie.

Sul piano pratico, quotidianamente, la ricaduta di queste considerazioni è che esiste una prevenzione globale relativamente semplice e unica, e che interventi efficaci nelle abitudini di vita, ma anche farmacologici in campo metabolico e cardiovascolare, hanno effetti che si estendono anche in altri settori della salute.

Bibliografia di riferimento

- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. *Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.* N Engl J Med 2004;348:1625-38.
- Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle or metformin.* N Engl J Med 2002;646:393-403.
- Eyre H, Kahn R, Robertson RM. *Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes. A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association.* Diabetes Care 2004;27:1812-24.
- Friis S, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Fryzek JP, Dalton SO, et al. *Cancer risk among statin users: a population-based cohort study.* Int J Cancer 2005;165:2264-71.
- Jakobisiak M, Golab J. *Potential antitumor effects of statins.* Int J Oncol 2003;23:1055-69.
- Pasanini P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. *Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences.* Int J Cancer 2006;119:236-8.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al.; PROSPER study group. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.* Lancet 2002;360:1623-30.
- Sleijfer S, Van Der Gaast A, Planting André S Th, Stoter G, Verweij J. *The potential of statins as part of anti-cancer treatment.* Eur J Cancer 2005;41:516-22.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* Lancet 2004;364:937-52.

Obesità, visceralità e rischio cardiovascolare

Carla Origlia

Servizio di Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL 8 (Distretto di Chieri), Regione Piemonte

L'indicatore unanimemente riconosciuto per la definizione del sovrappeso e dell'obesità è l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI). Il suo valore si calcola con la seguente formula: $\text{peso(kg)}/\text{altezza(m)}^2$. La classificazione del peso corporeo elaborata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulla base del BMI distingue soggetti in sottopeso (BMI < 18,5), soggetti normali (BMI: 18,5-24,9), soggetti in sovrappeso (BMI: 25-29,9), obesi di classe 1^a (BMI: 30-34,9), obesi di classe 2^a (BMI: 35-39,9) e obesi di classe 3^a (BMI \geq 40). Tale classificazione, anche se di semplice utilizzo, ha tuttavia dei limiti: il BMI può essere influenzato da condizioni fisiologiche (es. ipertrofia della massa muscolare ottenuta con attività sportive) e patologiche (incremento del peso legato ad ascite o edemi); inoltre non tiene conto della distribuzione del grasso corporeo.

Esistono due tipi di distribuzione dell'adipe: quella "sottocutanea", detta anche "a pera", o "ginoide" del grasso e la localizzazione "viscerale", o "centrale", o "a mela", o "androide", metabolicamente più svantaggiosa in quanto correlata a insulino-resistenza, e quindi a un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare. Tale osservazione era già stata evidenziata nel 1947 da Vague, che associava all'adipe addominale una tendenza allo sviluppo di ipertensione, diabete, aterosclerosi e gotta. Più precisamente, tuttavia, il tessuto adiposo può essere suddiviso in tre compartimenti: oltre a quello sottocutaneo, che rappresenta in percentuale il maggior sito di deposito (67,1%), e a quello viscerale (20,7%), esiste anche una localizzazione intramuscolare dell'adipe (12,2%), assimilabile da un punto di vista metabolico al grasso viscerale, in quanto anch'esso legato a insulino-resistenza. La tecnica *golden standard* per valutare i diversi compartimenti adiposi è la tomografia assiale computerizzata (TAC). Tale metodica, insieme ad altre quali la risonanza magnetica nucleare (RMN) e la *Dual-Energy X ray Absorptiometry* (DEXA), ha consentito ulteriori suddivisioni dell'adipe. Alcuni studiosi, infatti, hanno ancora distinto il tessuto adiposo sottocutaneo in "superficiale" e "profondo", conferendo a quest'ultimo delle proprietà assimilabili a quelle del grasso viscerale, in quanto anch'esso legato a insulino-resistenza. L'adipe viscerale è stato suddiviso in grasso addominale (18,9%) e toracico (1,8%). Il primo viene a sua volta distinto in grasso retroperitoneale (5,4%), che verosimilmente drena nella circolazione sistemica, e in grasso intraperitoneale (13,5%), che libera i suoi prodotti in quella portale. L'adipe toracico viene suddiviso ulteriormente in cardiaco (0,2%) e in "altro" (1,6%). È chiaro che sarebbe estremamente dispendioso, oltre che invasivo, sottoporre tutti i pazienti obesi a tali metodiche. Ci vengono in soccorso alcune "misurazioni surrogate", che tuttavia mostrano un'elevata correlazione con il tessuto adiposo viscerale valutato con tecnica TAC. Ci riferiamo alla determinazione della semplice circonferenza vita (CV) e del rapporto vita/fianchi (*Waist-Hip Ratio*, WHR). Si parla di distribuzione viscerale del grasso quando la circonferenza vita è \geq 88 cm nella donna e \geq 102 cm nell'uomo (secondo i criteri *Adult Treatment Panel III* [ATP III]), oppure quando il WHR è $>$ 0,85 nella donna e $>$ 0,90 nell'uomo. L'ultima definizione della sindrome metabolica (*International Diabetes Federation* [IDF], 2005), tuttavia, ha introdotto l'importante concetto di CV popolazione-specifica (Tab. I). Ovvero, popoli diversi mostrano caratteristiche metaboliche differenti, verosimilmente dettate da diversità genetiche. Le popolazioni asiatiche, ad esempio, sono predisposte a sviluppare insulino-resi-

Tab. I. Livelli soglia per la circonferenza vita, differenti per area geografica, proposti dall'IDF nel 2005.

Stati Uniti	CV \geq 102 cm (uomini) CV \geq 88 cm (donne)
Europa	CV \geq 94 cm (uomini) CV \geq 80 cm (donne)
Asia	CV \geq 90 cm (uomini) CV \geq 80 cm (donne)
Giappone	CV \geq 85 cm (uomini) CV \geq 90 cm (donne)

è potenzialmente più suscettibile di errore nel suo calcolo. Inoltre, è stato evidenziato da alcuni autori che, nelle donne, con l'età aumenta non solo la componente addominale del grasso, ma anche l'adipe depositato a livello dei fianchi: ne deriva che la misurazione del WHR potrebbe essere sottostimata, soprattutto in età post-menopausale. Ci sono poi dei dati che documentano una migliore correlazione con la TAC da parte della misurazione della CV rispetto al WHR. D'altro canto, se si guarda al risvolto clinico di tale misurazione, lo studio INTERHEART ha dimostrato che il rapporto WHR, più della CV, mostra una correlazione con il rischio di infarto miocardico.

L'importanza di distinguere la compartimentazione del grasso corporeo deriva dal fatto che il tessuto adiposo non è da intendere come un semplice sito di immagazzinamento energetico, bensì come un vero e proprio "organo endocrino", in grado di dialogare con fegato, pancreas, muscolo, sistema nervoso centrale (SNC) e di svolgere un ruolo fondamentale nel metabolismo. L'organo adiposo, infatti, è capace di sintetizzare un grande numero di adipochine, con azioni autocrine, paracrine ed endocrine. Ne sono state individuate più di 50, e l'elenco continua ad allungarsi, ma le principali adipochine prodotte sono leptina, adiponectina, fattore di necrosi tumorale (*Tumor Necrosis Factor* [TNF]- α), interleuchina (IL)-6, inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (*Plasminogen Activator Inhibitor* [PAI]-1), fattore di crescita epidermico legante eparina (*Heparin-Binding Epidermal Growth Factor*, HBEGF), resistina, angiotensinogeno, visfatina.

Da un punto di vista metabolico il grasso sottocutaneo e quello viscerale sono differenti.

A prova del diverso impatto metabolico dei due tipi di distribuzione è l'assoluta mancanza di effetti a seguito dell'intervento di liposuzione e rimozione di tessuto adiposo sottocutaneo sui livelli di insulinemia, glicemia, adiponectinemia, parametri lipidici e infiammatori o altri componenti della sindrome metabolica. Invece, vi è dimostrazione che la rimozione chirurgica del grasso viscerale determina un miglioramento dell'insulino-sensibilità a livello sia muscolare sia epatico.

Così l'incremento di peso che si osserva nei pazienti trattati con tiazolidinedioni non si traduce sfavorevolmente in termini metabolici; anzi, tali farmaci migliorano l'insulino-sensibilità e presentano effetti antinfiammatori e anti-aterosclerotici. Ciò è dovuto al fatto che l'incremento di peso osservato è riconducibile in parte a un effetto edemigeno del farmaco, in parte a una redistribuzione del grasso corporeo a livello sottocutaneo, come dimostrato da studi che hanno utilizzato la tecnica RMN. Dunque occorre utilizzare con criticità il semplice dato del peso corporeo o del BMI, mentre acquista sempre maggiore importanza la necessità di determinare la distribuzione del tessuto adiposo. A questo proposito è interessante la proposta di identificare tre sottotipi di obesità: il sottotipo *Metabolically Healthy Obese* (MHO), ovvero l'individuo obeso (secondo i criteri del BMI), ma metabolicamente sano; il sottotipo *At Risk Obese*, ovvero l'obeso ad alto rischio metabolico e cardiovascolare; e, infine, il *Metabolically*

stenza, diabete mellito e sindrome metabolica in presenza di valori di CV inferiori rispetto a quelli della popolazione americana o europea; di conseguenza, i *cut-off* di CV dovranno essere necessariamente inferiori.

Non vi è accordo in letteratura sulla scelta tra CV e WHR come miglior parametro per esprimere la componente viscerale del grasso corporeo. Da una parte la misurazione della circonferenza vita è più veloce, pratica e di semplice esecuzione, mentre il rapporto WHR richiede una doppia misurazione; quindi, anche se tecnicamente più preciso,

Obese Normal Weight (MONW), ovvero il soggetto normopeso (secondo i criteri del BMI), ma metabolicamente obeso. Ciò che accomuna i sottotipi *At Risk Obese* e MONW è una distribuzione del grasso corporeo prevalentemente viscerale, mentre il sottotipo MHO, pur essendo obeso, ha una distribuzione del grasso prevalentemente sottocutanea, perciò metabolicamente più favorevole.

A conferma del diverso impatto metabolico della distribuzione androide rispetto a quella ginoide vi è il fatto che l'attività lipolitica risulta diversa a seconda della regione adipocitaria che si considera: è infatti maggiore nel tessuto adiposo viscerale rispetto a quello sottocutaneo. Un'aumentata attività lipolitica si traduce in un'iperproduzione di acidi grassi liberi (*Free Fatty Acids*, FFA) che affluiscono al fegato e ai tessuti extra-epatici, con una risultante alterazione nella dinamica e nell'azione insulinica. Nel fegato gli FFA stimolano la gluconeogenesi, che porta con sé un aumentato rilascio di glucosio nel torrente circolatorio. Questo induce dapprima una stimolazione delle beta-cellule del pancreas, e quindi un'aumentata produzione di insulina; secondariamente elevate quantità di glucosio e di FFA esercitano un effetto tossico sulle beta-cellule, con un progressivo deterioramento della secrezione insulinica. Ne deriva una conseguente possibile evoluzione da euglicemia ad alterata glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glucose*, IFG), o a intolleranza glicidica (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT), fino a franco diabete mellito. D'altra parte l'aumentato flusso di FFA al fegato porta a un'incrementata produzione epatica di lipoproteine a densità molto bassa (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL), di trigliceridi, di ApoB, di lipoproteine a densità bassa (*Low Density Lipoprotein*, LDL) piccole dense, note per essere altamente aterogene e ad una ridotta produzione di colesterolo HDL. Nel muscolo l'iperafflusso di FFA causa una compromissione dell'espressione del gluco-trasportatore GLUT-4 sulla membrana plasmatica, con un'alterata capacità di utilizzare lo zucchero. Si riducono le scorte di glicogeno, mentre aumenta il deposito di grasso intramuscolare (per una compromissione dell'attività ossidativa muscolare) e quindi cresce l'insulino-resistenza anche in questo distretto. Pure a livello epatico, con il tempo tende ad accumularsi grasso, e la steatosi epatica nei casi più gravi può diventare steato-epatite (sindrome NASCH), con possibile evoluzione in cirrosi e in taluni casi in epatocarcinoma. Più precisamente, in letteratura è discusso il contributo degli FFA di origine "viscerale" all'induzione di insulino-resistenza, essendo il tessuto adiposo sottocutaneo comunque presente in percentuale maggiore rispetto a quello viscerale. È però possibile che gli "FFA viscerali", a differenza di quelli "sottocutanei", essendo drenati direttamente nella vena porta, creino una sorta di "effetto di primo passaggio" a livello epatico, tale da esporre il fegato a concentrazioni di FFA intratessutali maggiori, e quindi metabolicamente più tossiche.

Comunque, i danni esercitati dal grasso viscerale non possono essere spiegati solo dal rilascio di FFA in circolo. Come già detto, le adipochine prodotte dall'organo adiposo partecipano attivamente alla patogenesi dell'insulino-resistenza, creando uno stato sub-infiammatorio e aterogeno, e potenziando ulteriormente i danni esercitati dagli FFA.

TNF- α e IL-6, ad esempio, incrementano l'insulino-resistenza promuovendo la fosforilazione in serina dell'*Insulin Receptor Substrate-1* (IRS-1), che è un substrato del recettore insulinico. Tramite questo meccanismo arrestano la cascata di segnale che deriva dalla stimolazione del recettore insulinico, portando, tra i vari effetti, a una mancata inibizione della lipolisi e promuovendo così l'incremento degli FFA in circolo. Il TNF- α contribuisce all'insulino-resistenza anche inibendo la produzione di adiponectina, adipochina nota per la sua azione insulino-sensibilizzante. Il *pattern* adipochinico prodotto dal grasso viscerale pare essere più sfavorevole rispetto a quello del grasso sottocutaneo. Una distribuzione centrale del grasso, cioè, sarebbe responsabile secondo alcuni autori di una disregolazione della funzione adipocitaria che porterebbe a un'ipersecrezione di TNF- α , IL-6, PAI-1, angiotensinogeno, HBEGF, ovvero ad adipochine metabolicamente svantaggiose e a una iposecrezione di adiponectina, che invece ha un ruolo insulino-sensibilizzante, antinfiammatorio, anti-aterosclerotico e car-

dioprotettivo. FFA e adipochine (IL-6, TNF- α) insieme aumentano la produzione epatica di fibrinogeno e PAI-1 a livello epatico (peraltro PAI-1 è anche sintetizzato dallo stesso tessuto adiposo), incrementando lo stato di viscosità e ipercoagulabilità. Questo stato pro-trombotico (potenziato anche da una tendenza all'aggregazione piastrinica indotta da IL-6 e da un aumento del fattore di Von Willebrand e del fattore VII) si somma a un aumento dei valori pressori che in genere accompagna l'insulino-resistenza. Le ragioni che associano all'obesità un aumento della pressione arteriosa sono legate a plurimi fattori: l'attivazione del tono simpatico (che potrebbe essere dovuto in parte a una maggiore produzione di leptina) e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (il tessuto adiposo viscerale produce angiotensinogeno e ACE), la mancata risposta ai peptidi natriuretici, la compromissione meccanica dei reni, l'eccessivo riassorbimento di sodio (indotto dall'iperinsulinemia). L'associazione tra iperinsulinemia, insulino-resistenza e ipertensione arteriosa è stata dimostrata da studi epidemiologici sia prospettici sia clinici. È noto come l'insulina possieda proprietà vasodilatatrici (verosimilmente mediate dalla sua capacità di stimolare la produzione endoteliale di ossido nitrico [NO]), probabilmente compromesse in condizioni di insulino-resistenza. Inoltre, l'iperglicemia, l'eccesso di FFA e lipidi circolanti e l'azione vasocostrittiva e aterosclerotica di alcune citochine prodotte dallo stesso organo adiposo contribuiscono alla rigidità arteriosa. IL-6 esercita infatti un'azione di inibizione sulla produzione di NO, promuovendo un'azione vasocostrittiva. TNF- α e proteina C reattiva (PCR) (indotta da IL-6) favoriscono l'adesione e la migrazione dei monociti nella parete arteriosa e la loro trasformazione in macrofagi. Molte delle azioni periferiche delle adipochine sono mediate dall'attivazione del NF κ B (*Nuclear Transcription Factor- κ B*), un fattore di trascrizione che ha un ruolo chiave nell'espressione di citochine infiammatorie, di molecole di adesione e nella promozione di un incremento dello stress ossidativo. Su questo fattore di trascrizione l'adiponectina esercita un effetto di inibizione.

In sintesi dunque l'obesità, soprattutto se distribuita a livello viscerale, rappresenta solo la punta di un grande iceberg, dove la parte sommersa è costituita da resistenza insulinica, alterazione glicidica, ipertensione, dislipidemia, disfunzione endoteliale, stato infiammatorio, ipercoagulabilità, aterosclerosi, quindi aumentato rischio cardiovascolare. Alcuni autori ritengono che l'obesità addominale svolga un ruolo cruciale nello sviluppo della sindrome metabolica e nell'associazione dei fattori di rischio che la caratterizzano. In particolare, la misurazione della circonferenza vita sembra essere, secondo alcuni dati, il parametro più predittivo di sviluppo di sindrome metabolica, insieme ai livelli di pro-insulina e di colesterolo HDL. Non a caso l'ultima definizione di "sindrome metabolica" dell'IDF (2005) ha sottolineato l'importanza della presenza dell'obesità viscerale, ponendola come criterio principe ai fini diagnostici.

Il ruolo indipendente dell'obesità come fattore di rischio cardiovascolare è stato messo in discussione in letteratura in quanto è stato suggerito che il legame tra obesità e patologia cardiovascolare non sia direttamente causale, ma mediato dall'associazione con altri fattori di rischio quali il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia. Inoltre, alcuni studi autoptici hanno evidenziato una scarsa correlazione tra obesità e lesioni coronariche aterosclerotiche. Il limite di tali lavori deriva dal fatto che veniva utilizzato come misura del grasso corporeo il BMI o il peso del soggetto. Invece, gli studi autoptici che hanno correlato l'estensione delle lesioni coronariche con la distribuzione del grasso corporeo hanno dimostrato una relazione causale di queste ultime con la localizzazione viscerale del grasso. Una distribuzione centrale del tessuto adiposo sarebbe dunque "di per sé" un fattore di rischio cardiovascolare. Le ragioni di tale relazione causale vanno cercate, secondo alcuni autori, nello stato sub-infiammatorio che si viene a creare appunto quando la distribuzione del grasso è prevalentemente viscerale. È ampiamente dimostrato in letteratura che le malattie cardiovascolari sono associate a elevati *marker* infiammatori come PCR o fibrinogeno. È noto come

condizioni di infiammazione cronica, quale ad esempio si verifica nelle malattie autoimmuni (si pensi al lupus o all'artrite reumatoide), si associno a un aumentato rischio cardiovascolare. L'obesità androide, come spiegato nelle pagine precedenti, è fonte diretta di un *pattern* adipochinico infiammatorio sfavorevole. È stato dimostrato che un decremento di peso, che porta una riduzione del rischio cardiovascolare, si accompagna anche a una riduzione dello stato infiammatorio. Così gli effetti cardioprotettivi di alcuni farmaci come i glitazoni o gli inibitori degli endocannabinoidi sono in parte correlabili alla loro capacità di ridurre l'infiammazione. Lo sforzo futuro della ricerca sarà probabilmente quello di addentrarsi maggiormente nella complessa rete di comunicazione presente tra adipocita e periferia al fine di trovare nuovi farmaci capaci di "spegnere l'infiammazione" e aumentare la produzione di adipochine benefiche e cardioprotettive, come ad esempio l'adiponectina.

Bibliografia di riferimento

- Berg AH, Scherer PE. *Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease*. *Circ Res* 2005;96:939-49.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome*. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- Karelis AD, St Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. *Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know?* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2569-75.
- Lebovitz HE, Banerji MA. *Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance*. *Diabetes Care* 2005;28:2322-5.
- Matsuzawa Y. *Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease*. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:35-42.
- Miles JM, Jensen MD. *Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance*. *Diabetes Care* 2005;28:2326-8.
- Pontiroli AE, Pizzocri P, Giacomelli M, Marchi M, Vedani P, Cucchi E, et al. *Ultrasound measurement of visceral and subcutaneous fat in morbidly obese patients before and after laparoscopic adjustable gastric banding: comparison with computerized tomography and with anthropometric measurements*. *Obes Surg* 2002;12:648-51.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study*. *Lancet* 2004;364:937-52.

Alterazioni emocoagulative e indici di infiammazione negli stati di insulino-resistenza e nella sindrome metabolica

Roberta Assaloni

Unità Operativa del Piede Diabetico, Foot & Ankle Clinic, Presidio Ospedaliero di Abano Terme

Negli ultimi anni molti studi hanno riscontrato un'associazione tra sindrome metabolica e incremento del rischio cardiovascolare e di diabete tipo 2. I soggetti con sindrome metabolica presentano un rischio di malattie cardiovascolari raddoppiato rispetto ai soggetti senza, mentre il rischio di sviluppare diabete tipo 2, in presenza di sindrome metabolica, risulta cinque volte maggiore. I livelli di insulinemia a digiuno forniscono un'indicazione ragionevole dell'insulino-resistenza del soggetto e, inoltre, l'insulinemia a digiuno è considerata un fattore di rischio indipendente per malattia coronarica. Sono in corso molti sforzi per comprendere i meccanismi sottostanti l'aumentato rischio cardiovascolare in corso di sindrome metabolica. Attualmente particolare attenzione viene rivolta al ruolo delle multiple anomalie metaboliche implicate nello sviluppo delle malattie croniche come il diabete mellito e le malattie cardiovascolari. La stretta relazione tra diabete e malattia cardiovascolare ha portato all'ipotesi unificante, che prevede origini genetiche e caratteristiche ambientali condivise.

Una delle possibili rilevanti caratteristiche ambientali viene considerata l'insulino-resistenza. In soggetti geneticamente predisposti la combinazione di eccessivo introito calorico e di relativamente scarsa attività fisica, con conseguente obesità, può indurre uno stato di resistenza all'azione dell'insulina. L'insulino-resistenza costituisce un importante fattore della sindrome metabolica, descritta inizialmente come una sindrome clinica nella quale il *cluster* di fattori come l'obesità, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa porta a un aumento sostanziale del rischio cardiovascolare. L'insulino-resistenza costituisce anche un'importante anomalia metabolica nel diabete tipo 2, e si ritiene che il diabete manifesto sia preceduto da un lungo periodo di insulino-resistenza, durante il quale la glicemia viene mantenuta a livelli quasi normali da un aumento della secrezione insulinica. Quando le cellule non sono in grado di compensare la resistenza all'insulina con un adeguato aumento della produzione insulinica, compare l'alterata tolleranza al glucosio (IGT).

Aumentato introito calorico, insulino-resistenza, IGT e diabete manifesto sembrano quindi associati, sebbene a vari gradi, con un aumento del rischio cardiovascolare. In tutte queste condizioni è presente un aumento della generazione di stress ossidativo, evento che viene proposto come il comune fattore patogenetico che media la comparsa dell'insulino-resistenza, il passaggio da insulino-resistenza a diabete e l'aumento del rischio cardiovascolare favorendo le complicanze aterosclerotiche.

Dalla sovra-nutrizione all'insulino-resistenza: ruolo dello stress ossidativo

Il muscolo e il tessuto adiposo sono i tessuti coinvolti nello sviluppo dell'insulino-resistenza. Quando l'introito calorico eccede la spesa energetica, i substrati aggiuntivi inducono un'aumentata generazione di specie reattive dell'ossigeno (*Reactive Oxygen Species*, ROS). Per proteggersi dagli effetti dannosi dei ROS, le cellule possono ridurre la formazione di ROS e/o

aumentarne la rimozione. La prevenzione della loro formazione viene ottenuta inibendo l'entrata di nutrienti nella cellula insulino-dipendente e prevenendo l'entrata di substrati energetici (piruvato e acidi grassi) nel mitocondrio. È ancora argomento di dibattito se la fonte primaria di energia, nel muscolo sovra-nutrito e nel tessuto adiposo, sia costituita dagli acidi grassi o dal glucosio. In entrambi i casi si assiste ad aumentata formazione di radicali liberi, in particolare anione superossido a livello cellulare. L'eccesso di produzione di radicali liberi può essere prevenuto attraverso varie vie, una delle quali è l'inibizione dell'ossidazione degli acidi grassi. L'aumento intracellulare degli acidi grassi riduce la traslocazione del GLUT-4 nella membrana plasmatica, risultando nella resistenza all'*uptake* del glucosio indotto dall'insulina nel muscolo e nel tessuto adiposo. In questa condizione pertanto l'insulino-resistenza può essere considerata un meccanismo compensatorio che protegge le cellule dal glucosio e dagli acidi grassi e quindi contrasta lo stress ossidativo.

È ragionevole ritenere che gli eventi che accadono nel muscolo e nel tessuto adiposo possano accadere anche nelle altre cellule, in particolare nelle cellule endoteliali che risultano particolarmente influenzate dalla sovra-nutrizione. Queste cellule assumono glucosio indipendentemente dall'insulina attraverso una diffusione facilitata; di conseguenza, in condizioni di aumento di nutrienti, non sono in grado di diminuirne l'afflusso attraverso l'aumento dell'insulino-resistenza. La conseguenza è l'aumento intracellulare di glucosio. Gli studi rilevano che dopo esposizione ad alto glucosio o acidi grassi, o entrambi, compare disfunzione cellulare. Queste cellule, inoltre, sono particolarmente sensibili al danno mitocondriale ossidativo per la scarsità di enzimi antiossidanti.

Lipotesi della risposta al danno dell'aterosclerosi stabilisce che il danno iniziale colpisce l'endotelio delle arterie in termini di disfunzione endoteliale, e questa predice la malattia cardiovascolare. L'eccesso di glucosio e gli acidi grassi liberi possono influenzare le cellule endoteliali producendo una disfunzione endoteliale mediata dallo stress ossidativo.

Per la complessità e la molteplicità delle sue funzioni, l'endotelio vascolare viene considerato come un vero e proprio organo. In condizioni fisiologiche, infatti, esso contribuisce all'omeostasi vascolare grazie a un monitoraggio continuo degli stimoli veicolati dal sangue e di quelli generati localmente e a risposte rapide ai cambiamenti ambientali.

L'endotelio in particolare partecipa all'omeostasi mediante la produzione e liberazione di fattori pro- e anticoagulanti. Normalmente prevale l'attività anticoagulante ma, in condizioni di stress meccanico o stimoli umorali che alterino l'omeostasi vascolare, può prevalere l'attività procoagulante. L'endotelio è in grado di produrre i seguenti fattori della coagulazione:

- Fattori procoagulanti: tromboxano A_2 , fattore attivante le piastrine (*Platelet Activating Factor*, PAF), fattore di von Willebrand (vWF), fattore Xa e V.
- Fattori anticoagulanti:
 1. molecole eparino-simili che catalizzano l'azione dell'antitrombina III (AT III), il più potente inibitore di fattore Xa e V;
 2. produzione di trombomodulina, un cofattore della proteina C;
 3. inibizione competitiva dell'attivazione del fattore V;
 4. inattivazione della via estrinseca (mediante inibizione del complesso tromboplastina-fattore VII/VIIa).
- Fattori profibrinolitici: attivatore tissutale del plasminogeno (*tissue-Plasminogen Activator*, tPA) e urochinasi.
- Fattori antifibrinolitici: inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1).
- Fattori che riducono l'attivazione piastrinica: prostaglandina I₂ (PGI₂), ossido nitrico (NO) e glicosaminoglicani di superficie.

Molto interesse viene rivolto in questo momento allo stato protrombotico, poiché le evidenze che il sistema emostatico sia coinvolto nella patogenesi della malattia cardiovascolare sono in forte crescita.

Alterazioni dell'emostasi in condizioni di insulino-resistenza

Numerose evidenze hanno riconosciuto nell'insulino-resistenza uno stato protrombotico. Le alterazioni dell'emostasi possono favorire il danno vascolare, agendo sul rimodellamento vascolare, promovendo i processi trombotici, la rottura di placca e, infine, l'occlusione vascolare. Le modificazioni del sistema emostatico sono di diverso tipo: attivazione delle cellule endoteliali e dei leucociti, iperattività delle piastrine, ipercoagulabilità con aumentata formazione di trombina, elevati livelli di fibrinogeno (che promuovono l'aggregazione piastrinica e inducono alterazioni reologiche e la formazione del tappo di fibrina), riduzione dell'attività fibrinolitica dovuta all'aumento dei livelli plasmatici di PAI-1 (che sono responsabili della ridotta rimozione dei depositi di fibrina e dell'accumulo di matrice a livello vascolare). Tutte queste modificazioni si osservano nei soggetti obesi insulino-resistenti. Inoltre, l'aumentata espressione di PAI-1, che causa ipofibrinolisi, è il principale disordine emostatico legato all'insulino-resistenza ed è considerato come parte delle anomalie caratteristiche della sindrome metabolica.

I meccanismi responsabili dello stato protrombotico sono molteplici. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'insulina e gli acidi grassi, la cui concentrazione plasmatica aumenta durante l'insulino-resistenza, possono direttamente alterare la funzione delle piastrine o delle cellule endoteliali o della sintesi epatica di fattori della coagulazione.

Disfunzioni dell'emostasi endoteliale

Nei soggetti obesi si osserva attivazione endoteliale, che si manifesta con elevati livelli di molecole di adesione: ICAM1 (*Intracellular Adhesion Molecule-1*) e VCAM1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*). La risposta all'arginina, un vasodilatatore che agisce attraverso la formazione di NO, è alterata nei soggetti obesi. È stato dimostrato che tale alterazione correla con il grasso viscerale e le citochine circolanti come TNF e IL-6 e migliora con la perdita di peso. Nei partecipanti allo studio Framingham il fattore di von Willebrand è risultato positivamente associato con i livelli di insulina nei soggetti con alterata tolleranza al glucosio.

Iper-reattività piastrinica

L'insulino-resistenza è direttamente coinvolta nell'iper-reattività piastrinica. L'insulina somministrata *in vivo* inibisce l'interazione piastrinica con il collagene in condizioni di stimolazione alla formazione di trombo piastrinico e riduce l'aggregazione a molti agonisti delle piastrine nei soggetti normali, ma non negli obesi insulino-resistenti. Recentemente è stato dimostrato che la leptina, una proteina sintetizzata dal tessuto adiposo, che risulta elevata nel plasma dei soggetti obesi induce aggregazione attraverso un recettore della leptina sulla membrana delle piastrine.

Ipercoagulabilità

È noto che nei soggetti obesi la concentrazione di fibrinogeno è aumentata, ma non si sono trovate associazioni con l'intolleranza al glucosio o con l'iperinsulinemia nei soggetti non diabetici. Si pensa che l'iperfibrinogenemia sia dovuta all'eccesso di adipociti piuttosto che all'insulino-resistenza. L'IL-6 sembra essere alla base di questa alterazione. Essa è prodotta dal tessuto adiposo e stimola direttamente la produzione epatica di fibrinogeno: può rappresentare quindi un *link* tra obesità e livelli di fibrinogeno plasmatici nei soggetti obesi. Nei soggetti obesi si riscontrano inoltre livelli elevati di altri fattori della coagulazione quali il fattore VIII o il fattore VII. Diversi studi hanno dimostrato una normalizzazione dei disturbi coagulazione con la perdita di peso.

Ipfibrinolisi

È opinione acquisita che l'ipofibrinolisi dovuta a elevati livelli di PAI-1 è uno degli elementi cardine dell'insulino-resistenza. I livelli di PAI-1 sono elevati negli obesi insulino-resistenti così come nei pazienti diabetici tipo 2 e sono normali nei tipo 1. È nota da tempo un'associazione tra livelli di PAI-1 e parametri dell'insulino-resistenza. I livelli di PAI-1 correlano con il BMI, il grasso viscerale, che caratterizza l'obesità androide, la pressione sanguigna, i livelli plasmatici di insulina e proinsulina, i trigliceridi, LDL piccole e dense e acidi grassi; sono inversamente correlati con colesterolo HDL. Il miglioramento dell'insulino-resistenza ottenuto con dieta ipocalorica, modificazioni della composizione della dieta, perdita di peso, esercizio fisico, e con l'uso di antidiabetici orali come la metformina induce riduzione dei livelli di PAI-1 che correlano con la riduzione di peso e parametri metabolici plasmatici. È stata recentemente dimostrata una riduzione dei livelli di PAI-1 con l'uso dei tiazolidinedioni nei soggetti affetti da diabete tipo 2 (Fig. 1).

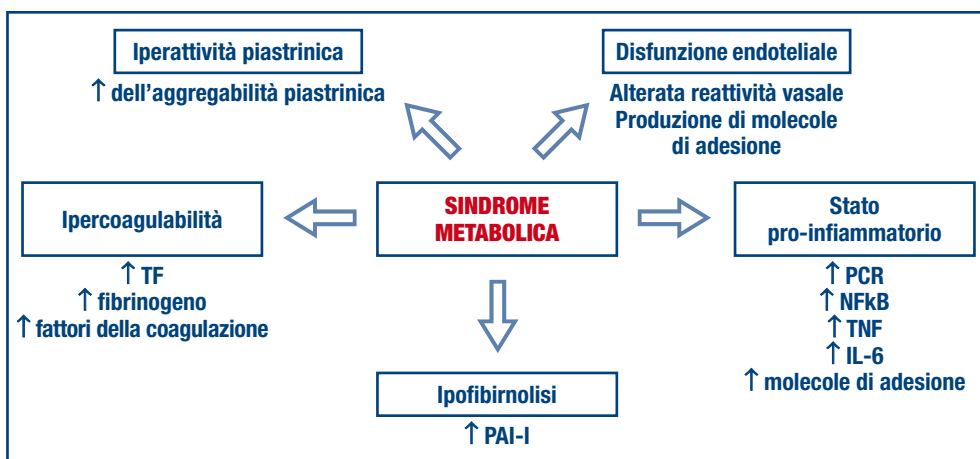


Fig. 1. Caratteristiche della sindrome metabolica.

Stato proinfiammatorio e insulino-resistenza

Negli ultimi anni si è andato definendo un importante ruolo dello stato proinfiammatorio nella patogenesi della malattia aterosclerotica.

Un'associazione epidemiologica tra infiammazione, diabete tipo 2 e obesità è nota già dagli anni '50-60, quando si notarono elevati livelli circolanti di fibrinogeno e altre proteine di fase acuta. Studi recenti hanno ulteriormente confermato tale dato. Elevati livelli di marker e mediatori della fase acuta come il fibrinogeno, la PCR, l'IL-6, il PAI-1 correlano con la presenza di diabete tipo 2. I marcatori dell'infiammazione e della coagulazione si riducono con l'esercizio fisico, ma gli studi sperimentali dimostrano che le citochine proinfiammatorie derivanti dal tessuto adiposo come il TNF causano insulino-resistenza.

Hotamisligil e Karasik dimostrarono per primi che le citochine proinfiammatorie erano in grado di indurre insulino-resistenza. L'intuizione che sostanze prodotte dal grasso, iperprodotte in caso di obesità, esercitano potenti effetti locali e sistemici sul metabolismo è stata rivoluzionaria. Oltre a TNF, PAI-1, IL-6 e fibrinogeno si è scoperto che il tessuto adiposo è in grado di produrre anche leptina, resistina, proteina chemiotattica per i monociti (MCP-1), angiotensinogeno, visfatina, proteina legante il retinolo-4 (MCP-1), amiloide A e altre. L'adiponectina viene anche prodotta dal grasso, ma la sua espressione diminuisce all'aumentare

del grasso stesso. Mentre la leptina e l'adiponectina sono vere e proprie adipochine prodotte esclusivamente dagli adipociti, le altre molecole di fase acuta vengono espresse bene e ad alti livelli anche nei macrofagi attivati e in altre cellule.

Recentemente, il tessuto adiposo è stato riconosciuto come una fonte di mediatori proinfiammatori che possono direttamente contribuire al danno vascolare, all'insulino-resistenza e all'aterogenesi. Queste adipochine proinfiammatorie includono il TNF- α , l'IL-6, la leptina, PAI-1, l'angiotensinogeno, la resistina e, più recentemente, la PCR. D'altra parte, ossido nitrico e adiponectina conferiscono una protezione verso l'infiammazione e l'insulino-resistenza legata all'obesità.

Per contro, recenti evidenze sono andate descrivendo un'attività antinfiammatoria svolta dell'insulina. Si è visto che l'insulina sopprime alcuni fattori trascrizionali proinfiammatori quali gli NFkB, Erg-1 e AP-1 e corrispondenti geni regolati da tali fattori e che mediano l'infiammazione. L'insulina si è dimostrata capace di sopprimere l'attività legante degli NFkB e conseguentemente la generazione di specie reattive dell'ossigeno, la concentrazione di molecole di adesione e proteine chemiotattiche per i monociti; sopprimendo AP-1 e Erg-1 riduce l'espressione dei geni regolati da questi fattori trascrizionali: la metalloproteinasi-9, il fattore tissutale e il PAI-1. A supporto di tale ipotesi è stato recentemente dimostrato che il trattamento del diabete tipo 2 con insulina per due settimane causa una riduzione della PCR e della proteina chemiotattica per i monociti.

Ricordiamo, inoltre, che l'endotelio è in grado di produrre le *Endothelium Leukocyte Adhesion Molecules* (ELAM) inducibili, rappresentate in particolare da ICAM-1 (*Intracellular Adhesion Molecule-1*), VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) e E-selectina che modulano la chemiotassi e l'uptake dei leucociti. Produce, inoltre, fattori chemiotattici per monociti e piastrine (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*, MCP-1 e *Platelet Activating Factor*, PAF) e alcune citochine (IL-1, IL-6 e IL-8). In condizioni di insulino-resistenza, la disfunzione endoteliale conseguente può contribuire allo stato proinfiammatorio che si osserva nella sindrome metabolica (Fig. 1).

È stato riportato inoltre che l'iperinsulinemia cronica è associata con lo sviluppo di diversi tipi di neoplasie (carcinoma colon-rettale, carcinoma del pancreas, carcinoma endometriale e carcinoma mammario). Si ipotizza che il legame tra carcinogenesi e obesità sia legato allo stato infiammatorio, allo stress ossidativo e all'insulino-resistenza caratteristiche dell'obesità.

Bibliografia di riferimento

Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. *Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1419-22.

Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. *The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study.* Diabetes 2001;50:2384-9.

Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A. *Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9.* Diabetes Care 2003;26:3310-4.

Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, et al. *Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect?* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3257-65.

Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. *Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease.* N Engl J Med 1996;334:952-7.

Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al.; Atherosclerosis Risk in

- Communities Study. *Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. Diabetes 2003;52:1799-805.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. *Are oxidative stress activated signalling pathways mediators of insulin resistance and B-cell dysfunction?* Diabetes 2003;52:1-8.
- Fearnley GR, Vincent CT, Chakrabarti R. *Reduction of blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus by insulin*. Lancet 1959;2:1067.
- Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. *Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates*. J Biol Chem 1993;268:26055-8.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. *Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study*. Diabetes 2002;51:1131-7.
- Folsom AR, Qamhi HT, Wing RR, Jeffery RW, Stinson VL, Kuller LH, et al. *Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults*. Arterioscler Thromb 1993;13:162-9.
- Ford ES. *Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults*. Am J Epidemiol 2002;155:57-64.
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al.; West of Scotland Coronary Prevention Study. *C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. Diabetes 2002;51:1596-1600.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. *Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid*. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:847-50.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. Science 2005;307:426-30.
- Ghanim H, Mohanty P, Aljada A, Chowhan S, Tripathy D, Dandona P. *Insulin reduces the pro-inflammatory transcription factor, activation protein-1 (AP-1), in mononuclear cells (MNC) and plasma matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) concentration*. Diabetes 2001;50(Suppl.2):A408.
- Giovannucci E. *Insulin and colon cancer*. Cancer Causes Control 1995;6:164-74.
- Grace CS, Goldrick RB. *Fibrinolysis and body build. Interrelationships between blood fibrinolysis, body composition and parameters of lipid and carbohydrate metabolism*. J Atheroscler Res 1968;8:705-19.
- Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. *Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance*. Diabetes 2005;54:1566-72.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. *Cardiovascular risk factors in confirmed pre-diabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?* JAMA 1990;263:2893-8.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. *Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. Circulation 2001;104:2673-8.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor- α direct role in obesity-linked insulin resistance*. Science 1993;259:87-91.
- Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE. *PAI-1, obesity and insulin resistance*. In: Reaven G, Laws A, eds. Contemporary endocrinology: insulin resistance. Totowa (NJ): Humana Press Inc 1999: 317-32.
- Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. *Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis*. Diabetologia 1991;34:457-62.
- Juhan-Vague I, Morange PE, Renucci JF, Alessi MC. *Fibrinogen, obesity and insulin resistance*. Blood Coagulation Fibrinolysis 1999;10(Suppl.1):25-8.
- Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. *Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:1531-43.
- Kahan SE. *The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes*. Diabetologia 2003;46:3-19.

- Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. *Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity*. J Clin Invest 2001;108:1533-40.
- Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. *Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects*. Diabetes 2000;49:633-9.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. JAMA 2002;288:2709-16.
- Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. *Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of A-lipoic acid*. Diabetes 2001;50:404-10.
- Maechler P, Jornot L, Wolheim CB. *Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells*. J Biol Chem 1999;274:27905-13.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Miles JM, Katz D, Yudkin JS, et al. *Human subcutaneous adipose tissue secretes interleukin-6 but not tumour necrosis factor alpha in vivo*. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4196-200.
- Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tataru K. *White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men*. Diabetologia 2002;45:42-8.
- Ogston D, McAndrew GM. *Fibrinolysis in obesity*. Lancet 1964;14:1205-7.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2001;286:327-34.
- Prince RL, Larkins RG, Alford FP. *The effect of acetylsalicylic acid on plasma glucose and the response of glucose regulatory hormones to intravenous glucose and arginine in insulin treated diabetics and normal subjects*. Metabolism 1981;30:293-8.
- Ross R. *Atherosclerosis: an inflammatory disease*. N Engl J Med 1999;340:115-26.
- Rudich A, Tirosch A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. *Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes*. Diabetes 1998;47:1562-9.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes*. J Biol Chem 1995;270:26746-9.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. *Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study*. Lancet 1999;353:1649-52.
- Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity*. Nat Med 1996;2:800-3.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. *Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity*. N Engl J Med 2002;346:802-10.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. *Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study*. Diabetes 2003;52:812-7.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature 2001;409:307-12.
- Stern MP. *Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis*. Diabetes 1995;44:369-74.
- Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. *Initiation of insulin therapy reduces serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes*. Metabolism 2004;53:693-9.
- Tataranni PA, Ortega E. *A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of over nutrition on type 2 diabetes?* Diabetes 2005;54:917-27.
- Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. *Relation between antioxidant enzyme gene expression and anti-oxidative defense status of insulin producing cells*. Diabetes 1997;46:1733-42.
- Tracy RP. *Inflammation in cardiovascular disease*. Circulation 1998;97:2000-2.
- Voarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. *High white blood cell count is*

associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:455-61.

Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vaino H, Porta M, Kauppinen T, et al. *Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer*. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:165-74.

Westerbacka J, Yki-Jarvinen H, Turpeinen A, Rissanen A, Vehkavaara S, Syrjala M, et al. *Inhibition of platelet-collagen interaction and in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:167-72.

Williamson JR, Cooper RH. *Regulation of the citric acid cycle in mammalian systems*. *FEBS Lett* 1980;117:K73-85.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature* 1994;372:425-32.

Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. *Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year*. *Circulation* 2002;105:9075-6.

Alterazioni lipidiche, ipertensione e metabolismo glicidico negli stati di insulino-resistenza e nella sindrome metabolica

Roberta Assaloni

Unità Operativa del Piede Diabetico, Foot & Ankle Clinic, Presidio Ospedaliero di Abano Terme

L'insulino-resistenza è strettamente associata con lo sviluppo di aterosclerosi e con il conseguente aumentato rischio cardiovascolare, dovuto alla coesistenza di disordini proaterogeni. I disordini proaterogeni legati alla sindrome metabolica includono dislipidemia, elevati livelli di pressione e di glucosio ed elevata circonferenza vita.

Conseguenze metaboliche in corso di insulino-resistenza

La ridotta tolleranza al glucosio e/o il diabete tipo 2 costituiscono una delle espressioni metaboliche più importanti e frequenti della sindrome metabolica. In condizioni normali l'insulina si lega al recettore di superficie, causando autofosforilazione della tiroxina e conseguente trasmissione intracellulare del segnale. La traslocazione del trasportatore del glucosio in superficie permette l'ingresso del glucosio. In condizioni di insulino-resistenza, l'attività del recettore insulinico è alterata a causa della difettosa attività della protein-kinasi legata a esso, responsabile della fosforilazione dello stesso recettore.

Gli acidi grassi (FA) costituiscono il carburante alternativo in alcuni tessuti. L'utilizzo del glucosio perciò è strettamente correlato con l'utilizzazione degli acidi grassi, che vengono liberati dal tessuto adiposo a opera della lipasi ormono-sensibile. Per contro la lipasi viene attivata quando l'attività dell'insulina è bassa, come accade in condizioni di insulino-resistenza. L'insulino-resistenza aumenta quindi la lipolisi e i livelli plasmatici di acidi grassi. L'aumento degli acidi grassi ha profondi effetti su fegato e muscolo scheletrico. A livello epatico aumenta l'ossidazione degli acidi grassi, stimolando la gluconeogenesi. A livello muscolare l'utilizzazione del glucosio viene inibita come l'ossidazione lipidica a causa degli aumentati livelli di acidi grassi. Boden et al. hanno dimostrato che elevati livelli di FA alterano l'utilizzazione del glucosio, mentre Santomauro et al. hanno visto che la riduzione degli FA la migliora. Si è ipotizzato che gli acidi grassi riducano la traslocazione di membrana del GLUT-4. Alla riduzione di captazione di glucosio da parte del muscolo corrisponde un aumento di gluconeogenesi e produzione epatica di glucosio che a sua volta stimola la secrezione pancreatica di insulina. In soggetti predisposti allo sviluppo di diabete, la continua richiesta di insulina porta poi al suo sviluppo. Inoltre l'apoptosi β -cellulare, che si può verificare, sarebbe anche legata agli FA stessi o al loro metabolismo all'interno delle cellule β . Un possibile meccanismo di morte cellulare è che il surplus di FA o acetyl-CoA sia responsabile dell'aumento della produzione di nitrossido, quindi della disfunzione cellulare e dell'eventuale morte cellulare.

Alterazioni del metabolismo lipidico

La dislipidemia che si riscontra in condizioni di insulino-resistenza può essere caratterizzata dalla presenza di basse HDL ed elevati trigliceridi (TG). Le LDL possono essere

normali o moderatamente elevate. Le particelle di LDL sono piccole dense e più aterogene.

Responsabile di queste alterazioni è la perdita di un adeguato *signalling* dell'insulina responsabile, soprattutto a livello dei tessuti periferici come le cellule adipose, di anormalità del metabolismo lipidico. I livelli di acidi grassi circolanti aumentano molto prima di quando si verificano le alterazioni del metabolismo glucidico. L'alterazione del *signalling* insulinico fa venir meno la soppressione della lipolisi (un processo G protein-legato mediato da enzima di recente scoperta diverso dalla lipasi ormono-sensibile) e forse è anche responsabile dell'alterato immagazzinamento degli acidi grassi negli adipociti. L'eccessiva disponibilità di lipidi di varia origine (acidi grassi circolanti derivanti dal grasso, endocitosi di lipoproteine ricche in trigliceridi e litogenesi *de novo*) è responsabile di una stabilizzazione delle ApoB, le principali apolipoproteine delle VLDL, che aumentano quindi l'assemblaggio e la secrezione delle VLDL. Il *signalling* insulinico operato attraverso la via PI3K-dipendente promuove la degradazione delle ApoB, meccanismo che risulta meno efficace in corso di insulino-resistenza. Si ottiene pertanto una combinazione di eccessivo rilascio e limitata degradazione delle ApoB responsabili dell'ipertrigliceridemia caratteristica dell'insulino-resistenza. L'insulino-resistenza riduce l'attività della lipoprotein-

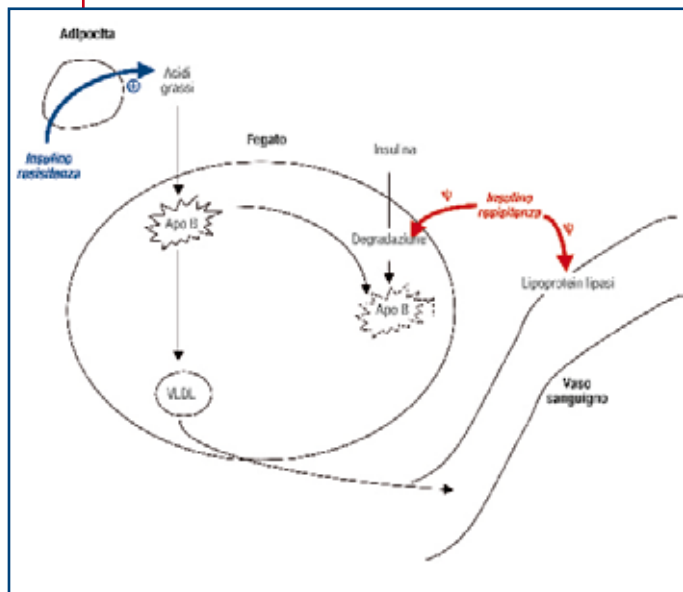


Fig. 1. Alterazioni lipidiche conseguenti all'insulino-resistenza. Precocemente nel corso dell'insulino-resistenza, gli acidi grassi liberi (FFA) aumentano a causa della perdita della soppressione della lipolisi a livello degli adipociti operata abitualmente dall'insulina. Gli FFA vengono trasportati al fegato dove la disponibilità di lipidi stabilizza le ApoB. La mancata degradazione delle ApoB operata dal deficit di azione dell'insulina contribuisce ulteriormente alla formazione delle VLDL. Anche l'attività della lipoprotein lipasi endoteliale è ridotta in corso di insulino-resistenza. L'ipertrigliceridemia deriva quindi da una combinazione di aumentata produzione e ridotta *clearance* delle VLDL. Modificata da Semenkovich CF. *Insulin resistance and atherosclerosis*. J Clin Inv 2006;116:1813-22.

lipasi, il maggior mediatore della *clearance* delle VLDL. Le VLDL vengono metabolizzate a *remnant* e LDL, entrambe strettamente associate al rischio aterosclerotico. I livelli di colesterolo LDL generalmente non sono elevati in corso di insulino-resistenza, ma i *remnants* sono elevati e la composizione delle LDL è alterata. L'aumentata concentrazione di VLDL ricche di trigliceridi contribuisce al metabolismo anomalo delle HDL presente nell'insulino-resistenza. La presenza di aumentati trigliceridi rende le HDL ricche di un ottimo substrato per la lipasi epatica, la cui attività può essere aumentata in corso di insulino-resistenza: la conseguenza è una riduzione delle HDL a causa dell'aumentato metabolismo. Un numero consistente di evidenze riconosce un coinvolgimento del fenotipo elevati trigliceridi e basse HDL nella patogenesi dell'aterosclerosi. L'accelerata aterosclerosi presente in corso di insulino-resistenza può essere conseguenza diretta dell'ingresso a livello endoteliale delle VLDL o della ridotta disponibilità di HDL alla dismissione del colesterolo dalla parete vasale (Fig. 1).

Ipertensione

Ferranini et al. hanno analizzato la relazione tra insulino-sensibilità e pressione arteriosa e hanno visto che la sensibilità insulinica contribuisce alla variabilità pressoria. Per ogni aumento di 10 U di insulino-resistenza si osservava un aumento di 1,7 mmHg di pressione sistolica e di 2,3 di diastolica. È noto che un aumento di 2 mmHg predice un aumento di rischio di *stroke* del 17% e di malattia coronaria del 10%. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'aumentata rigidità vasale è associata con aumentato rischio di *stroke*, cardiopatia ischemica, risultante in un aumentato rischio cardiovascolare globale. L'insulino-resistenza (IR) è responsabile degli elevati valori pressori attraverso multipli meccanismi, come l'aumento del tono simpatico, dell'assorbimento renale di sodio, della riduzione della vasodilatazione endotelio-indotta dovuta alla disfunzione endoteliale e dell'aumento dell'attivazione del sistema renina-angiotensina, responsabile di rimodellamento vascolare. Nell'*Atherosclerosis Risk in Communities Study* i livelli insulinici a digiuno erano positivamente correlati con gli indici di rigidità arteriosa e la relazione era indipendente dall'età, dal fumo, dal colesterolo, suggerendo che l'insulino-resistenza può contribuire all'irrigidimento arterioso dei grossi vasi. Inoltre, si è visto che l'IR è associata con la rigidità delle arterie nei soggetti con sindrome metabolica e nelle donne sane di mezza età non diabetiche.

Alterazione del sistema nervoso autonomo

Negli animali da laboratorio, l'introito di cibo aumenta l'attività simpatica e il digiuno la riduce. Simili modificazioni dell'attività simpatica si registrano nell'uomo. L'aumentato introito calorico chiamato in causa è principalmente legato al consumo di carboidrati e grassi. Un fattore coinvolto nella relazione tra dieta e sistema nervoso simpatico è l'insulina, che stimola l'introduzione e il metabolismo del glucosio a livello delle cellule anatomicamente collegate con il nucleo ventro-mediale dell'ipotalamo.

La captazione e il metabolismo del glucosio in questi neuroni sopprimono una via inibente sui centri bulbari. La conseguenza è una disinibizione dei centri regolatori dell'attività simpatica con aumento dell'attività simpatica stessa.

Ritenzione renale di sodio

Su volontari sani sottoposti a *clamp* insulinico euglicemico è stato dimostrato che dopo 30-60 minuti dall'incremento fisiologico delle concentrazioni plasmatiche di insulina si osserva un progressivo declino dell'escrezione renale di sodio che raggiunge fino al 50% dei valori basali. Evidenze dirette e indirette sembrerebbero indicare che il segmento spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle sia la sede principale dell'azione dell'insulina nel ridurre la secrezione renale di sodio.

Sistema renina-angiotensina

Sia l'iperglicemia sia l'insulina attivano il sistema renina-angiotensina, aumentando l'espressione dell'angiotensinogeno, dell'angiotensina II e dei recettori AT I, che assieme contribuiscono allo sviluppo dell'ipertensione nei soggetti insulino-resistenti. È ragionevole pensare che l'insulino-resistenza sia correlata all'iperfunzione dell'AT II, probabilmente attraverso l'aumentata espressione dei recettori AT I e all'aumentata affinità per gli agonisti.

Insieme di queste alterazioni sembra essere responsabile degli elevati valori pressori che

si evidenziano in corso di insulino-resistenza e che a loro volta condizionano l'aumentato rischio cardiovascolare.

Alterazioni del metabolismo glucidico

Inizialmente l'insulino-resistenza è compensata dall'iperinsulinemia, che mantiene una normale tolleranza al glucosio. Il peggioramento verso l'intolleranza al glucosio (IGT) avviene quando l'insulino-resistenza aumenta ulteriormente, oppure quando diminuisce la secrezione compensatoria di insulina. Un aumento dell'insulina, degli acidi grassi liberi e/o del glucosio può incrementare la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e lo stress ossidativo. Questo evento può peggiorare l'azione e la secrezione dell'insulina, accelerando la progressione del diabete tipo 2 manifesto. L'IGT, caratterizzato da iperglicemia post-prandiale e normale glicemia a digiuno, è un fattore di rischio cardiovascolare. Molti studi dimostrano che la glicemia post-prandiale è associata a generazione di stress ossidativo. Nei soggetti con alterato metabolismo glucidico la perdita nella fase precoce di secrezione insulinica è un evento comune. Questa alterazione potrebbe non essere solamente un *marker* del rischio di sviluppare diabete, ma, soprattutto, un importante meccanismo patogenetico che causa un'eccessiva glicemia post-prandiale. In soggetti non diabetici la perdita della fase precoce di secrezione insulinica è determinante per lo sviluppo di diabete e l'aumento delle concentrazioni insuliniche plasmatiche migliora la tolleranza glucidica. Lo stress ossidativo contribuisce *in vivo* ad alterare specificatamente la fase precoce della secrezione insulinica, ed è stato proposto che un'aumentata produzione di radicali liberi possa essere un meccanismo potenzialmente responsabile dell'alterazione della prima fase di secrezione insulinica.

Le evidenze indicano che l'iperglicemia post-prandiale è direttamente implicata nello sviluppo delle malattie cardiovascolari, mentre il legame tra glicemia a digiuno e complicanze del diabete non è ancora stato definito. Inoltre, in molti studi la glicemia post-prandiale risulta il migliore predittore del rischio cardiovascolare rispetto all'emoglobina glicosilata, che riflette i livelli della glicemia a digiuno e post-prandiale. La glicemia post-prandiale potrebbe essere direttamente coinvolta nelle complicanze del diabete attraverso un effetto tossico sull'endotelio vascolare, mediato dallo stress ossidativo, effetto aterogenico indipendente da altri fattori di rischio come l'iperlipidemia.

La tossicità del glucosio e dei lipidi induce il danno graduale, tempo-dipendente e irreversibile delle componenti cellulari della produzione di insulina e, quindi, del contenuto e della secrezione dell'insulina stessa. Pertanto, lo stress ossidativo è probabilmente il mediatore di tale danno. Recenti studi in animali resi diabetici tipo 2 riportano che la riduzione progressiva delle cellule insulari è associata a eccessivo stress ossidativo. In questi modelli animali, quando l'iperglicemia viene prolungata, l'insorgenza di gluco-tossicità altera la secrezione insulinica e causa alterazioni cellulari fatali, accelerando la perdita cellulare. In accordo con questi riscontri, in pazienti diabetici giapponesi tipo 2 è stata messa in relazione la riduzione della massa cellulare con l'aumento del danno tissutale indotto da stress ossidativo.

Bibliografia di riferimento

- Arner P. *Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids*. Diabetes Metab Res Rev 2002;18(Suppl.2):S5-9.
- Bast A, Wolf G, Oberbaumer I, Walther R. *Oxidative and nitrosative stress induces peroxiredoxins in pancreatic beta cells*. Diabetologia 2002;45:867-76.
- Boden G, Chen X, Capulong E, Mozzoli M. *Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and autoregulation of glucose production in type 2 diabetes*. Diabetes 2001;50:810-6.
- Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. *Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake*. J Clin Invest 1994;93:2438-46.

- Caro JF, Sinha MK, Raju SM, Ittoop O, Pories WJ, Flickinger EG, et al. *Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes*. J Clin Invest 1987;79:1330-7.
- Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. *Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation. Effects of short- and long-term simvastatin treatment*. Circulation 2002;106:1211-8.
- Ceriello A. *The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications*. Diabetologia 2003;46:M9-16.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. *Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview*. Diabetes Care 1992;15:318-68.
- Del Prato S. *Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia*. Diabetologia 2003;46:M2-8.
- Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. *Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol 1999;33:951-8.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. *Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and B-cell dysfunction?* Diabetes 2003;52:1-8.
- Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. *Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity*. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension 1997;30:1144-9.
- Foley JE. *Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus*. Diabetes Care 1992;15:773-84.
- Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. *Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study*. Circulation 1997;96:308-15.
- Ginsberg HN. *Review: efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:383-92.
- Hall JE, Coleman TG, Mizelle HI, Smith MJ. *Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation*. Am J Physiol 1990;258:F722-31.
- 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.
- Kaufman LN, Young JB, Landsberg L. *Effect of protein on sympathetic nervous system activity in the rat: evidence for nutrient-specific responses*. J Clin Invest 1986;77:551-8.
- Krentz AJ. *Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2003;5(Suppl.1):S19-27.
- Landsberg L, Young JB. *Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity*. Int J Obes 1985;9(Suppl.2):63-8.
- Landsberg L, Young JB. *The influence of diet on the sympathetic nervous system*. In: Müller EE, MacLeod RM, Frohman LA, eds. *Neuroendocrine perspectives*. Vol. 4. Amsterdam: Elsevier Science 1985: 191-218.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension*. Stroke 2003;34:1203-6.
- Malhotra A, Kang BP, Cheung S, Opawumi D, Mepps LG. *Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I*. Diabetes 2001;50:1918-26.
- Mostaza JM, Vega GL, Snell P, Grundy SM. *Abnormal metabolism of free fatty acids in hypertriglyceridaemic men: apparent insulin resistance in adipose tissue*. J Intern Med 1998;243:265-74.
- Nickenig G, Røling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. *Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms*. Circulation 1998;98:2453-60.
- Paolisso G, Giugliano D. *Oxidative stress and insulin action. Is there a relationship?* Diabetologia 1996;39:357-63.

- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. *The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus*. Lancet 1963;1:785-9.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. *Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system*. N Engl J Med 1996;334:374-81.
- Safar ME. *Systolic hypertension in the elderly: arterial wall mechanical properties and the renin-angiotensin-aldosterone system*. J Hypertens 2005;23:673-81.
- Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. *Noninsulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes - the ARIC Study*. Circulation 1995;91:1432-43.
- Santomauro AT, Boden G, Silva ME, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, et al. *Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects*. Diabetes 1999;48:1836-41.
- Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pagkalos EM, Hitoglou-Makedou AD, Pliakos CI, et al. *Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase*. J Hypertens 2004;22:1769-77.
- Schwartz JH, Young JB, Landsberg L. *Effect of dietary fat on sympathetic nervous system activity in the rat*. J Clin Invest 1983;72:361-70.
- Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. *Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness*. J Am Coll Cardiol 2004;43:1388-95.
- Shulman GI. *Cellular mechanisms of insulin resistance*. J Clin Invest 2000;106:171-6.
- Skott P, Hother-Nilsen O, Bruun NE, Giese J, Nielsen MD, Beck-Nielsen H, et al. *Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects*. Diabetologia 1989;55:845-55.
- Szapary PO, Rader DJ. *The triglyceride-high-density lipoprotein axis: an important target of therapy?* Am Heart J 2004;148:211-21.
- Unger RH, Zhou YT. *Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover*. Diabetes 2001;50(Suppl.1):S118-21.
- van Poppel NM, Westendorp IC, Bots ML, Reneman RS, Hoeks AP, Hofman A, et al. *Variables of the insulin resistance syndrome are associated with reduced arterial distensibility in healthy non-diabetic middle-aged women*. Diabetologia 2000;43:665-72.
- Villena JA, Roy S, Sarkadi-Nagy E, Kim KH, Sul HS. *Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patratin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis*. J Biol Chem 2004;279:47066-75.
- Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development*. Diabetes Care 2001;24:89-94.
- Williamson JR, Kreisberg RA, Felts PW. *Mechanism for the stimulation of gluconeogenesis by fatty acids in perfused rat liver*. Proc Natl Acad Sci USA 1966;56:247-54.
- Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, Gulniza Z, Takata Y, Koji Y, et al. *Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure*. Hypertens Res 2004;27:625-31.
- Young JB, Landsberg L. *Impaired suppression of sympathetic activity during fasting in the gold thioglucose-treated mouse*. J Clin Invest 1980;65:1086-94.
- Young JB, Landsberg L. *Stimulation of the sympathetic nervous system during sucrose feeding*. Nature 1977;269:615-7.
- Young JB, Landsberg L. *Suppression of sympathetic nervous system during fasting*. Science 1977;196:1473-5.
- Young JB, Saville E, Rothwell NJ, Stock MJ, Landsberg L. *Effect of diet and cold exposure on norepinephrine turnover in brown adipose tissue of the rat*. J Clin Invest 1982;69:1061-71.

Alterazioni metaboliche e neoplasie

Giacomo Zoppini

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Sezione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Verona
Ospedale Civile Maggiore, Verona*

Le alterazioni metaboliche più comuni, obesità e diabete tipo 2 (da ora indicato come obesità/diabete), e il cancro sono malattie complesse nelle quali esiste una forte interazione tra genoma (malattie per lo più poligeniche) e fattori ambientali. Queste patologie spesso condividono gli stessi fattori di rischio ambientali.

L'aumento di incidenza di obesità/diabete ha mostrato un andamento nel tempo parallelo all'aumento di incidenza di alcuni tumori e attualmente si stima che all'obesità/diabete si possa attribuire la responsabilità per il 16-20% delle morti per tumore tra le donne e il 14% tra gli uomini.

Una consensus recente sulla prevenzione dei tumori sottolineava come, evitando l'aumento di peso, non la perdita volontaria di peso, si potesse ridurre il rischio di sviluppare tumori del colon, del seno, dell'endometrio, del rene e dell'esofago. Nel corso degli ultimi anni la relazione tra obesità/diabete e tumori ha ricevuto molta attenzione sia sul piano epidemiologico sia per quanto riguarda i meccanismi fisiopatologici e molecolari che potrebbero sottendere a queste condizioni. Oltre alle alterazioni metaboliche tipiche dell'obesità/diabete, un ruolo di primo piano sta emergendo a carico dell'attività endocrina del tessuto adiposo e proprio nelle alterazioni endocrine indotte dall'eccesso di questo tessuto si pensa si celino i meccanismi che dalla proliferazione cellulare conducono al tumore.

La relazione tra diabete e tumori ha attirato l'attenzione dei ricercatori sin dall'inizio del secolo scorso. Tuttavia, l'interesse è di fatto iniziato dopo l'introduzione della terapia ipoglicemizzante che, prolungando la sopravvivenza, ha determinato un aumento della prevalenza dei tumori. Sin dai primi studi autoptici era emerso un aumento della prevalenza di alcuni tipi di tumore nei soggetti diabetici, ma solo con l'avvento di studi osservazionali prospettici e caso-controllo è stato possibile indagare questo specifico aspetto in maniera più sistematica. Nel corso degli anni, numerosi studi epidemiologici hanno analizzato la relazione tra obesità/diabete e tumori. La maggior parte di questi non ha rilevato una differenza significativa tra diabetici e non diabetici per quanto riguarda la mortalità complessiva per tumori; tuttavia, alcuni hanno riportato un aumento, mentre altri, addirittura, una riduzione.

Uno studio effettuato recentemente in Danimarca, che ha coinvolto 110.000 soggetti diabetici, ha riportato un lieve ma significativo aumento dell'incidenza di tumori in questi pazienti.

In generale, la relazione tra obesità/diabete e tumori, in particolare la mortalità, dovrebbe essere analizzata considerando popolazioni (diabetica e non-diabetica) che vivono nella stessa area geografica per eliminare l'effetto confondente dell'esposizione a diversi fattori ambientali. Lo studio di Verona è stato eseguito nell'area geografica della città stessa, ed è stata effettuata un'analisi della mortalità complessiva per tumori e per tumori sede specifica in diabetici tipo 2 rispetto alla popolazione non-diabetica. In particolare, la valutazione della mortalità per tumori sede specifica è stata possibile grazie alla numerosità della coorte (7042 diabetici tipo 2) e alla lunghezza del follow-up (10 anni); comunque, in alcune forme di tumore più rare non è stata raggiunta una potenza statistica adeguata per effettuare un'analisi definitiva. L'attribuzione delle specifiche sedi dei tumori è stata ricavata dai codici riportati nei certificati di morte (ICD-9, 140-208).

Al termine dei 10 anni di follow-up 641 diabetici tipo 2 risultavano deceduti per la causa tumore e ciò spiegava il 22,1% delle morti totali (2896), secondo solo alle morti per malattia cardiovascolare. La mortalità per tumori era leggermente, ma significativamente, aumentata nelle donne (morti osservate/morti attese = 1,16, IC 95% 1,02-1,30: $p = 0,019$) rispetto alla popolazione generale femminile dell'area di Verona, mentre negli uomini il rapporto standardizzato di mortalità non differiva (morti osservate/morti attese = 1,07, IC 95% 0,97-1,19: $p = 0,163$).

Inoltre, si osservava un aumento significativo della mortalità per tumori dell'apparato digerente e una tendenza alla significatività per i tumori dell'apparato riproduttivo nelle donne.

Mortalità per tumori sede-specifica

La letteratura scientifica riporta nei pazienti diabetici una maggiore mortalità per cancro epatico e pancreatico. Nel *Verona Diabetes Study* (VDS) è stato rilevato un aumento della mortalità per cancro del fegato in entrambi i sessi (rapporto standardizzato di mortalità = 1,86, IC 95% 1,44-2,38), e un aumento di mortalità per cancro del pancreas, che è risultato significativamente aumentato solo nelle donne (osservati/attesi = 1,78, IC 95% 1,13-2,67). La relazione tra diabete e tumore pancreatico è stata dibattuta a lungo, soprattutto per quanto riguarda la relazione temporale. Infatti, il diabete può essere conseguente al tumore pancreatico, come anche recentemente proposto, e non antecedente l'insorgenza della neoplasia. D'altronde, processi infiammatori cronici del pancreas possono essere il terreno comune da cui originano sia il diabete sia la neoplasia.

La letteratura corrente riporta un aumento della mortalità per tumore del grosso intestino nei pazienti diabetici. Questo aumento della mortalità non è stato osservato nei pazienti di Verona, nonostante un'adeguata potenza statistica (decessi attesi = 65,4). Va tuttavia rilevato che nel VDS l'età media dei pazienti diabetici era piuttosto elevata, 63 anni per gli uomini e 69 per le donne, a differenza di altri studi nei quali l'età media era compresa tra 45 e 57 anni.

In base alla letteratura corrente, il rischio di morte per cancro della mammella è aumentato nelle donne con diabete tipo 2 dopo la menopausa, ma non nelle donne più giovani.

Anche nel *Verona Diabetes Study* si è rilevato un aumento di mortalità per tumore del seno e, in linea con la letteratura, l'età media piuttosto elevata delle donne diabetiche ($69,2 \pm 10,7$) lasciava presumere che la quasi totalità di esse fosse nel periodo post-menopausale.

Infine, i pazienti diabetici presentano un aumento della mortalità per cancro del rene e dell'endometrio. Tuttavia, in quest'ultimo caso l'associazione sembra condizionata più dall'obesità delle pazienti che non dal diabete di per sé. Queste ultime evidenze non trovano conferma nel VDS. Tuttavia, va notato che la potenza statistica in questi tipi di tumore era piuttosto bassa. In tali situazioni, come nel caso delle malattie rare, gli studi caso-controllo sono più indicati degli studi di coorte.

Nei pazienti diabetici, alcuni studi hanno riportato una riduzione della mortalità per alcuni tipi di cancro, in particolare per il cancro prostatico e per il tumore polmonare. È possibile, forse più nel caso del tumore polmonare, che tale riduzione sia dovuta a interventi di educazione sanitaria e a una più forte motivazione a modificare i comportamenti. È stato riportato che in soggetti affetti già da una patologia, cronica nel caso del diabete, la cessazione del fumo è più spesso definitiva. Nel VDS è stato osservato un dimezzamento della mortalità per cancro della laringe, che tuttavia non raggiungeva la significatività statistica ($p = 0,080$), forse per la bassa potenza dello studio, essendo i decessi attesi pari a 11,66.

Ma quali sono i meccanismi che potrebbero sottendere alla relazione osservata tra obesità/diabete e alcuni tumori?

Ipotesi patogenetiche

Per cercare di spiegare la relazione tra obesità/diabete e neoplasie, di cui alcune ormono-sensibili come il tumore del seno, sono state avanzate varie ipotesi.

Alcuni studi hanno riportato che il cancro e l'obesità/diabete hanno in comune alcuni fattori di rischio, tra i quali i più diffusi sono sicuramente la dieta e la vita sedentaria. In particolare, è emerso che soprattutto il contenuto di grassi della dieta può svolgere questo ruolo di fattore di rischio. Infatti, è stato rilevato che un elevato consumo di grassi rappresenta un fattore di rischio per il cancro del colon, del pancreas, della prostata, della mammella, dell'ovaio e dell'endometrio. Gli acidi grassi poli-insaturi omega-6 sembrano favorire l'insorgenza del cancro del colon e della mammella, mentre gli acidi grassi poli-insaturi omega-3, abbondanti nel pesce, sembrano svolgere un effetto protettivo. È noto che l'esercizio fisico riduce il rischio di insorgenza di obesità/diabete, ma è stato osservato che è in grado di svolgere questo effetto benefico anche su alcuni tipi di cancro, in particolare del colon, della mammella e dell'endometrio. Del resto è un dato acquisito che l'eccesso ponderale e l'obesità sono risultati fattori di rischio per diverse neoplasie, tra cui quelle che colpiscono l'intestino, il seno, l'endometrio, l'ovaio e la prostata.

I meccanismi con cui una dieta ricca di grassi, l'obesità e la vita sedentaria favoriscono l'insorgenza del cancro sembrano coinvolgere i livelli ematici di alcuni ormoni. Tra essi, particolare rilievo è stato attribuito all'insulina e agli estrogeni.

Una vita sedentaria e una dieta ipercalorica, iperlipidica e povera di fibre favoriscono l'insorgenza di resistenza insulinica e di iperinsulinemia che a sua volta sembra favorire la trasformazione neoplastica. Anche l'obesità, attraverso la sua attività aromatasica responsabile degli aumentati livelli di estrogeni nelle donne obese in post-menopausa, può favorire l'insorgenza di tumori ormono-sensibili quali il cancro del seno. E da ultimo, non per importanza, è il consumo di alcol. L'alcol è un fattore di rischio per la cirrosi epatica e per il cancro del fegato. Un elevato consumo di alcol può far innalzare la glicemia e i pazienti con epatopatia alcolica hanno spesso una ridotta tolleranza al glucosio. Inoltre, è stato riportato che tra i diabetici si registra un'elevata mortalità per malattie legate al consumo di alcol.

Un elemento importante nella relazione tra obesità/diabete e tumori sembra pertanto risiedere nell'attività endocrina del tessuto adiposo, che è capace di influenzare la fisiologia di molti tessuti. La lista delle sostanze prodotte dal tessuto adiposo è in continua crescita. Tra le alterazioni indotte dall'eccesso di adiposità, quelle che al momento sembrano più connesse all'insorgenza di tumori sono l'iperinsulinemia, l'aumentata biodisponibilità di IGF-1 (Fig. 1) e l'aumentata sintesi di estrogeni endogeni (Fig. 2). L'eccesso di tessuto adiposo tramite

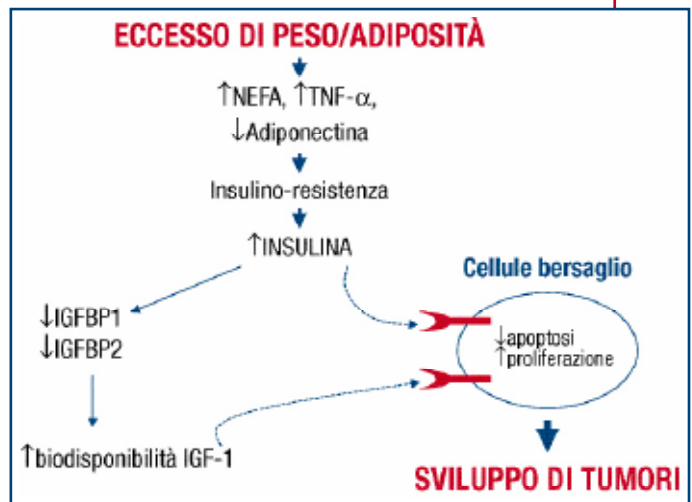


Fig. 1. Effetto dell'obesità sui fattori di crescita. L'aumentato rilascio da parte del tessuto adiposo di acidi grassi liberi (*Non Esterified Fatty Acids*, NEFA), di TNF- α e la ridotta sintesi di adiponectina inducono insulino-resistenza con conseguente iperinsulinemia cronica. Gli elevati livelli di insulina determinano un'aumentata biodisponibilità di IGF-1 ed entrambi questi fattori possono promuovere la proliferazione cellulare e ridurre l'apoptosi dopo legame ai rispettivi recettori nei tessuti bersaglio.

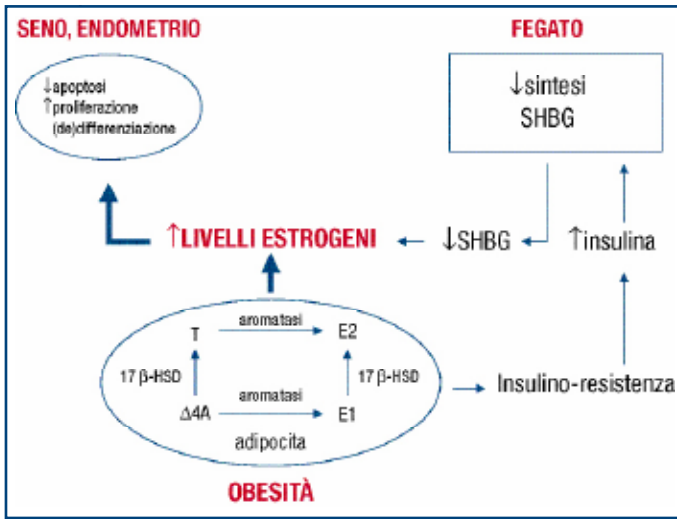


Fig. 2. Effetto dell'obesità sulla produzione di estrogeni. Il tessuto adiposo esprime l'aromatasi e la 17β-idrossisteroido-deidrogenasi (17β-HSD). Nell'obesità aumenta la conversione degli androgeni Δ4-androstenedione (Δ4-A) e testosterone a estrogeni, estrone (E1) ed estradiolo (E2) rispettivamente (aromatasi). La 17β-idrossisteroido-deidrogenasi converte gli ormoni meno attivi Δ4-androstenedione ed E1 nei più attivi testosterone ed E2. Parallela mente l'obesità porta a iperinsulinemia che riduce la produzione epatica di proteina legante gli ormoni sessuali (SHBG) con aumentata biodisponibilità di estrogeni. Nei tessuti bersaglio, essi possono legarsi al proprio recettore e promuovere delle azioni biologiche che possono favorire lo sviluppo di tumori.

peso e rischio di tumore del seno nelle donne in post-menopausa e dell'endometrio nelle donne sia in pre- sia in post-menopausa. Comunque, negli ultimi anni è emerso che i rapporti tra metabolismo e proliferazione cellulare sono più complessi e presenti a diversi livelli. Infatti, dal 2002 lo studio di sindromi tumorali familiari, alcune a cadenza autosomica dominante, ha evidenziato che il difetto genetico risiedeva in mutazioni inattivanti (*loss of function*) a carico dei geni di enzimi del ciclo degli acidi tricarbossilici. In particolare, le mutazioni interessavano gli enzimi fumarato-idratasi e succinato-deidrogenasi. Entrambe le mutazioni portano all'attivazione del fattore inducibile dall'ipossia (*Hypoxia-Inducible Factor*, HIF), che sembra implicato nella trasformazione neoplastica. Altri studi, inoltre, hanno trovato diverse intersezioni tra le vie post-recettoriali che traducono segnali metabolici con quelle che favoriscono la crescita cellulare. Tra esse di notevole interesse è quella che fa capo alla chinasi AKT, implicata sia nella traduzione del segnale insulinico sia nella regolazione di molecole attive sulla crescita cellulare. Anche in questo caso l'associazione è stata descritta in malattie genetiche caratterizzate dalla perdita di funzione di molecole soppressori tumorali come la sindrome di Cowden, il complesso sclerosi tuberosa e la sindrome di Peutz-Jegher.

un'aumentata sintesi di acidi grassi liberi (FFA), di TNF-α e una ridotta produzione di adiponectina porta a uno stato di insulino-resistenza con conseguente aumento dei livelli circolanti di insulina e di IGF-1. Questi ultimi possono agire di concerto sui tessuti sensibili e determinare una riduzione dei meccanismi di apoptosi a scapito di quelli che promuovono la proliferazione cellulare. Aumentati livelli di insulina e di IGF-1 sono stati correlati all'aumentato rischio di sviluppare alcuni tumori quali colon, seno, endometrio e pancreas. D'altro canto è dimostrato che l'obesità si associa a uno stato di iperestrogenismo. Quest'ultimo è la conseguenza da un lato della riduzione della proteina legante gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG), dovuta all'iperinsulinemia, e dall'altro dell'attività aromatasica propria del tessuto adiposo. Alcuni studi epidemiologici hanno fornito evidenze sostanziali che le alterazioni obesità-indotte dei livelli circolanti di estrogeni possano spiegare l'associazione osservata tra

Conclusioni

In conclusione, sulla base della letteratura corrente possiamo affermare che i pazienti diabetici presentano:

1. un aumento importante della mortalità per cancro del fegato;
2. un aumento della mortalità per tumore del pancreas e del seno nelle donne;
3. un aumento lieve della mortalità per cancro del colon-retto e del rene;
4. una riduzione della mortalità per cancro del polmone e della prostata.

In considerazione dell'enorme aumento nella popolazione delle patologie metaboliche, diviene importante comprendere i meccanismi che portano da esse al tumore per ridurne l'incidenza. Nei prossimi anni lo studio dell'attività endocrina del tessuto adiposo e delle vie post-recettoriali potrà fornire risposte e probabilmente svelare nuovi bersagli per la terapia.

Bibliografia di riferimento

- Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. *Obesity and cancer*. J Med 2002;33:73-86.
- Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, et al. *Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus*. J Natl Cancer Inst 1996;88:1472-7.
- Adlerberth AM, Rosengren A, Wilhelmsen L. *Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-aged Swedish men. A general population study*. Diabetes Care 1998;21:539-45.
- Balkau B, Eschwege E, Ducimetiere P, Richard J-L, Warnet J-M. *The high risk of death by alcohol related diseases in subjects diagnosed as diabetic and impaired glucose tolerant: the Paris prospective study after 15 years of follow-up*. J Clin Epidemiol 1991;44:465-74.
- Braga C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. *Attributable risks for hepatocellular carcinoma in northern Italy*. Eur J Cancer 1997;33:629-34.
- Bruno G, Merletti F, Boffetti P, Cavallo-Perin P, Bargerò G, Gallone G, et al. *Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus*. Diabetologia 1999;42:297-301.
- Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW Jr. *Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults*. Cancer Causes Control 1998;9:403-10.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun J. *Overweight, obesity, and mortality from cancer prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med 2003;348:1625-38.
- Calle EE, Thun MJ. *Obesity and cancer*. Oncogene 2004;23:6365-78.
- Colditz GA, Sellers TA, Trapido E. *Epidemiology - identifying the causes and preventability of cancer?* Nature Rev Cancer 2006;6:75-83.
- Czyzyk A, Szczepanik Z. *Diabetes mellitus and cancer*. Eur J Intern Med 2000;11:245-52.
- de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. *Cause-specific mortality in Type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study*. Diabetes Care 1999;22:756-61.
- Esteban MA, Maxwell PH. *HIF, a missing link between metabolism and cancer*. Nat Med 2005;11:1047-8.
- Flood A, Velie ME, Sinha R, Chatterjee N, Lacey VJ Jr, Schairer C, et al. *Meat, fat, and their subtypes as risk factors for colorectal cancer in a prospective cohort of women*. Am J Epidemiol 2003;158:59-68.
- Flototto T, Djahansouzi S, Glaser M, Hanstein B, Niederacher D, Brumm C, et al. *Hormones and hormone antagonists: mechanisms of action in carcinogenesis of endometrial and breast cancer*. Horm Metab Res 2001;33:451-7.
- Fuller JH, Eloff J, Goldblatt P, Adelstein AM. *Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem*. Diabetologia 1983;24:336-41.
- Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. *Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality*. JAMA 2000;283:2552-8.
- Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, et al. *A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:345-9.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. *Diabetes mellitus and risk of prostate cancer (United States)*. Cancer Causes Control 1998;9:3-9.
- Gullo L. *Diabetes and the risk of pancreatic cancer*. Ann Oncol 1999;10(Suppl.4):79-81.

- Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, et al. *Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women*. J Natl Cancer Inst 1999;91:542-7.
- Iwase H. *Molecular action of the estrogen receptor and hormone dependency in breast cancer*. Breast Cancer 2003;10:89-96.
- Kim YI. *Diet, lifestyle, and colorectal cancer: is hyperinsulinemia the missing link?* Nutr Rev 1998;56:275-9.
- La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. *Diabetes mellitus and colorectal cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:1007-10.
- Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, et al. *The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer*. Diabetologia 1999;42:107-12.
- Manning BD. *Balancing Akt with S6K: implications for both metabolic diseases and tumorigenesis*. J Cell Biol 2004;187:399-403.
- Mink PJ, Shahar E, Rosamond DW, Alberg AJ, Folsom AR. *Serum insulin and glucose level and breast cancer incidence. The atherosclerosis risk in communities study*. Am J Epidemiol 2002;156:349-52.
- Moss SE, Klein R, Klein BEK. *Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes*. Am J Public Health 1991;81:1158-62.
- Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. *Body Mass Index and colon cancer mortality in a large prospective study*. Am J Epidemiol 2000;152:847-54.
- Piasecki TM, Fiore MC, McCarthy DE, Baker TB. *Have we lost our way? The need for dynamic formulations of smoking relapse proneness*. Addiction 2002;97:1093-108.
- Polednak A. *Trends in incidence rates for obesity-related cancers in the US*. Cancer Detect Prev 2003;27:415-21.
- Santen RJ, Leszczynski D, Tilson-Mallet N, Feil PD, Wright C, Manni A, et al. *Enzymatic control of estrogen production in human breast cancer: relative significance of aromatase versus sulfatase pathways*. Ann NY Acad Sci 1986;464:126-37.
- Sasaki A, Uehara M, Horiuchi N, Hasegawa K, Shimizu T. *A 15 year follow-up study of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Osaka, Japan. Long-term prognosis and causes of death*. Diabetes Res Clin Pract 1996;34:47-55.
- Schernhammer ES, Holly MJ, Hunter DJ, Pollak MN, Hankinson SE. *Insulin-like growth factor-I, its binding proteins (IGFBP-1 and IGFBP-3), and growth hormone and breast cancer risk in The Nurses Health Study II*. Endocr Relat Cancer 2006;13:583-92.
- Seidell JC. *Obesity, insulin resistance and diabetes - a worldwide epidemic*. Br J Nutr 2000;83:S5-8.
- Shoff SM, Newcomb PA. *Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer*. Am J Epidemiol 1998;148:234-40.
- Singh PN, Lindsted KD, Fraser GE. *Body weight and mortality among adults who never smoked*. Am J Epidemiol 1999;150:1152-64.
- Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, et al. *Physical activity and colorectal cancer*. Am J Epidemiol 2003;158:214-24.
- Steindorf K, Schimidt M, Kropp S, Chang-Claude J. *Case-control study of physical activity and breast cancer risk among premenopausal women in Germany*. Am J Epidemiol 2003;157:121-30.
- Talamini R, Franceschi S, Favero A, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. *Selected medical conditions and risk of breast cancer*. Br J Cancer 1997;75:1699-703.
- Thomas HV, Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, et al. *Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status*. J Natl Cancer Inst 1997;89:396-8.
- Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, Bonfrer JM, Koenig KL, Lukanova A, et al. *Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer*. Int J Cancer 2000;88:828-32.
- Travis RC, Key TJ. *Oestrogen exposure and breast cancer risk*. Breast Cancer Res 2003;5:239-47.
- Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. *Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona*. Diabetes Care 2003;26:1047-51.
- Waugh NR, Dallas JH, Jung RT, Newton RW. *Mortality in a cohort of diabetic patients: causes and relative risks*. Diabetologia 1989;32:103-4.

Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS . *Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study*. J Natl Cancer Inst 2005;97:1688-94.

Wideroff L, Gridley G, Mellekjaer L, Chow W-H, Linet M, Keehn S, et al. *Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark*. J Natl Cancer Inst 1997;89:1360-5.

Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. *Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus?* Am J Epidemiol 1998;147:816-25.

Wong JSK, Pearson DWM, Murchison LE, Williams MJ, Narajan V. *Mortality in diabetes mellitus: experience of a geographically defined population*. Diabet Med 1991;8:135-9.

La sindrome metabolica: i pro e i contro di uno strumento di prevenzione globale

Carlo B. Giorda

Servizio Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL 8 Regione Piemonte
Centro Studi e Ricerche dell'Associazione Medici Diabetologi

La sindrome metabolica: il perché di un interesse così grande

A tutto agosto 2006 sono rinvenibili in letteratura medica 12.348 lavori e 4620 review in qualche modo correlati con la sindrome metabolica, a riprova del grande interesse che l'argomento suscita.

Per capire come si sia arrivati alla definizione della sindrome metabolica è necessario ripercorrere l'evoluzione culturale che ha subito il concetto di rischio cardiovascolare negli ultimi 15 anni; a ben vedere si tratta di un mutamento culturale così rapido che non è stato ancora del tutto assimilato da molti medici pratici. Alla fine degli anni '80 vigeva ancora il concetto di rischio relativo, per cui un soggetto caratterizzato da elevati livelli di un fattore di rischio (colesterolo, ipertensione) veniva definito a maggior rischio di malattia, ma sempre considerando un solo fattore per volta. Un esempio di questo genere è la correlazione lineare tra milligrammi di colesterolo totale e percentili di cardiopatia ischemica dello studio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*). Successivamente si è affermato il concetto di rischio globale, secondo cui la coesistenza di fattori di rischio multipli è in grado di aumentare nettamente il valore predittivo dei singoli fattori. In questa fase sono comparse le formule per il calcolo del rischio cardiovascolare come quella di Framingham o di Procain. Ci si è poi resi conto che alcune categorie di pazienti avevano un livello di rischio così elevato che era inutile il calcolo del rischio e si poteva *tout court* considerarle equivalenti di rischio cardiovascolare, ovvero assimilarle a soggetti in prevenzione secondaria. Il diabete, la presenza di lesioni aterosclerotiche in altri distretti sono esempi in tale senso. In ultimo, di fronte alla sempre più sentita necessità di individuare pazienti a rischio in epoca precoce, si è giunti all'attuale definizione di sindrome metabolica. Essa trova la sua ragione d'essere nel tentativo di individuare facilmente, con il rilievo di alcune variabili cliniche di uso corrente, soggetti a elevato rischio di malattia cardiovascolare e/o di sviluppo di diabete di tipo 2 e/o aumentata mortalità generale. Va pertanto considerata uno strumento pratico da offrire al medico di famiglia e al clinico per identificare nella popolazione generale pazienti su cui concentrare l'azione di prevenzione e di trattamento precoce. Allo stesso tempo può essere considerata la naturale evoluzione del concetto di rischio globale, dove il valore predittivo di un fattore di rischio viene superato dalla forza predittiva di un raggruppamento (*cluster*).

In realtà l'attuale sindrome metabolica è il punto di arrivo di quanto in passato è stato definito come sindrome plurimetabolica, sindrome X o sindrome dell'insulino-resistenza o quartetto mortale (*deadly quartet*). Si presenta con diverse manifestazioni cliniche quali ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glicidico e insulinico, distribuzione addominale del grasso, dislipidemia, alterazioni dello stato coagulativo.

Esistono attualmente quattro definizioni di sindrome metabolica, quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) quella dell'EGIR (Gruppo di Studio della *European Association for the Study of Diabetes*), quella americana del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Educa-*

Tab. I. Sindrome metabolica: nuova definizione (IDF 2005).

Obesità centro-addominale: circonferenza vita > 94 cm per uomini europei e > 80 cm per donne europee (valori specifici in base all'etnia per gli altri gruppi)

più altri due dei quattro fattori seguenti

- Trigliceridemia: > 150 mg/dl, o cura specifica per questa alterazione lipidica
- Colesterolo HDL: < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne, o cura specifica per questa alterazione lipidica
- Pressione sanguigna: pressione sistolica > 130 mm Hg o pressione diastolica > 85 mm Hg, o cura per precedente diagnosi di ipertensione
- Glicemia a digiuno > 100 mg/dl, o precedente diagnosi di diabete tipo 2

tion Program - Adult Treatment Panel III) e quella dell'AACE (American Association Clinical Endocrinologist). Nell'aprile 2005, l'International Diabetes Federation (IDF) ha proposto una sua definizione (Tab. I), la quinta, che tuttavia contiene solo alcune piccole ma sostanziali modifiche.

La novità fondamentale della definizione IDF consiste nel dare al criterio della circonferenza addominale un valore assoluto in quanto diventa necessario, anche se non sufficiente, per la diagnosi. Non vi può pertanto essere sindrome metabolica senza obesità viscerale.

L'altra importante novità proposta da questa definizione sta nel differenziare i *cut-off* diagnostici della circonferenza addominale, a seconda dell'etnia di appartenenza. Per gli europei sono proposti livelli più severi rispetto alla popolazione americana, con un prevedibile aumento della percentuale di soggetti che rientrano nella diagnosi.

L'IDF ha cercato nella sua diagnosi di discostarsi il meno possibile dalla precedente definizione dell'ATP III e di mantenere invariati i criteri dei lipidi e dell'ipertensione. Sulla base di evidenze epidemiologiche, che porterebbero a concludere che le complicanze macrovascolari iniziano per livelli superiori a 100 mg/dl, viene proposta questa soglia di glicemia.

La prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione generale è elevata. Recenti dati epidemiologici italiani (Brunico, Lucca) evidenziano che la prevalenza di tale sindrome risulta del 34,1% e del 17,8%, a seconda che si adottino criteri diagnostici proposti rispettivamente dall'OMS o dal NCEP-ATP III. Il picco massimo si ha nella fascia d'età tra 65 e 74 anni. Nei diabetici di tipo 2 si arriva all'80-90% di soggetti, con ipertensione e sovrappeso viscerale quali criteri maggiormente rappresentati.

La malattia cardiovascolare e tutte le cause di mortalità sono percentualmente incrementate nel soggetto con sindrome metabolica, persino alcune neoplastiche, indipendentemente da cardiopatia ischemica o diabete mellito alla valutazione di base.

I pro e i contro della sindrome metabolica: le polemiche più recenti

Nel giugno 2005 vi è stata un'importante presa di posizione congiunta dell'European Association Study Diabetes (EASD) e dell'American Diabetes Association (ADA) che ha sollevato rilevanti perplessità sul valore predittivo delle definizioni che vengono attualmente utilizzate per la sindrome metabolica, soprattutto a carico di quella dell'ATP III (Fig. 1).

La bassa specificità della sindrome, ovvero la percentuale elevata di falsi positivi individuata, è uno dei limiti maggiormente evidenziati. In alcune stime di prevalenza nella popolazione, anche italiane (area fiorentina), la definizione dell'IDF induce a considerare affetto da sindrome metabolica sino al 40% dei soggetti, con punte del 70% negli anziani. Sono state mosse critiche anche alla scelta stessa del termine sindrome, che dovrebbe designare un insieme di segni o sintomi che denotano una malattia: vi è il rischio che, pur con il maggior rigore

diagnostico possibile, si attribuisca un'etichetta di malattia al 25-30% della popolazione generale.

Per migliorare la specificità, ovvero per individuare meglio soggetti che sono a effettivo rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, si ipotizza l'introduzione di nuovi fattori che riportiamo nella Figura 2. La proteina C reattiva HS (alta sensibilità), in particolare, è un indice di infiammazione che, se affiancato alla definizione dell'IDF, raddoppierebbe la capacità predittiva della sindrome metabolica. Come per l'adiponectina, esiste tuttavia il limite che si tratta di un dosaggio complesso, non di routine, improponibile in medicina generale. Importante è la riflessione sulla correzione per l'età, soprattutto quella geriatrica, epoca in cui la definizione di sindrome metabolica sembra perdere efficacia per la sua elevata diffusione.

Viene altresì messo in dubbio uno dei dogmi su cui poggia la definizione di sindrome metabolica: la

correlazione con la resistenza insulinica, misurata con metodiche come il *clamp* euglicemico o l'*H*omeostasis Model Assessment (HOMA), non sarebbe poi così forte. Una percentuale non trascurabile di soggetti con sindrome metabolica in realtà non sarebbe insulino-resistente.

Molto importante è poi il valore predittivo in termini di evento della sindrome metabolica se raffrontato a quello delle carte attualmente usate, come ad esempio quella di Framingham, che includono variabili diverse. I risultati in questo senso sono assai discordanti, ma sostanzialmente sembrerebbe che le carte del rischio di Framingham, come dimostrato nel *San Antonio Heart Study*, presentino una maggior sensibilità nella predizione di eventi. In particolare l'ipotetico fattore in più che attribuisce un 30% di rischio cardiovascolare ai soggetti con sindrome metabolica, proposto soprattutto dalla scuola epidemiologica finlandese, non sarebbe confermato in molte casistiche. Infine l'aspetto terapeutico. Dai trial degli ultimi anni abbiamo forti evidenze che il trattamento di fattori di rischio isolati come l'iperglicemia, la pressione o la dislipidemia sia efficace nel ridurre considerevolmente il rischio dei pazienti. Non abbiamo ad oggi nessuno studio che ci dimostri che trattare la sindrome metabolica "di per sé" abbia un impatto maggiore in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari.

Un punto su cui convergono molte opinioni di dissenso è il mantenimento del diabete nella sindrome metabolica. In realtà, tutta la filosofia che sta dietro questa definizione sarebbe proprio quella di prevenire il peggioramento della resistenza insulinica sino alla comparsa del diabete di tipo 2. Il diabete è poi una condizione nota, studiata, la cui evoluzione è ben definita: con la sua potenza predittiva, la sua presenza "oscura" tutte le altre componenti della sindrome e non aggiunge nulla di nuovo in termini di rischio. È probabile che una definizio-

SM: Il dibattito in corso	
PUNTI DI DEBOLEZZA	1) Non vi è consenso generale sulla definizione. La specificità è bassa
	2) I criteri individuati e i cut-off sono opinioni di esperti autorevoli ma non sono al momento basati su evidenze certe
	3) Vi sono combinazioni di criteri più predittive di altre?
	4) Non esistono evidenze di nessun genere che il trattamento globale della SM sia più efficace del trattamento di uno solo dei fattori costituenti

Fig. 1. Alcune delle principali critiche mosse al concetto di sindrome metabolica.

SM: Il dibattito in corso	
AGGIUNGERE NUOVI ELEMENTI?	1) Proteina C reattiva HS
	2) Adiponectina
	3) Correggere per l'età

Fig. 2. Fattori correttivi proposti per migliorare la specificità della sindrome metabolica.

ne aggiornata della sindrome escluda il diabete in quanto si tratta di una condizione di rischio ormai troppo avanzata.

A queste critiche sono seguiti due articoli che in parte hanno chiarito alcuni punti contestati, ma che hanno anche fatto ammenda di alcune imprecisioni. Il primo è dell'*American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute* comparso su *Circulation* nel dicembre 2005; il secondo è un editoriale di Scott M. Grundy pubblicato sul *Journal of American College of Cardiology* (JACC).

La posizione dei cardiologi americani, basata su quanto è stato pubblicato sino a marzo 2006, è che esistono fattori che sottendono la sindrome metabolica (*underlying risk factor*), quali la resistenza insulinica e l'obesità viscerale, e fattori metabolici (*metabolic risk factor*), che originano da questi, quali la dislipidemia aterogena, l'iperglicemia e l'ipertensione, che contribuiscono allo sviluppo della malattia vascolare. Si insiste sul temine di sindrome sottolineando come non necessariamente vi debba essere un unico momento patogenetico alla base del tutto; anche sedentarietà e alimentazioni ipercaloriche potrebbero di per sé generare situazioni simili. Ma le critiche alla vaghezza di alcune definizioni hanno colto nel segno, in quanto nella versione del dicembre 2005 si chiarisce che il criterio della pressione può essere soddisfatto dalla sola diastolica o sistolica, o dal trattamento antipertensivo in atto. Il trattamento in atto è altresì valido per le alterazioni lipidiche e glicemiche. Non viene invece accettata l'impostazione IDF per cui l'obesità viscerale è un criterio irrinunciabile per la diagnosi.

Molto interessante e attuale è la riflessione del citato editoriale di JACC sulla possibilità che la sindrome metabolica possa essere "usurpata" dall'industria farmaceutica: variazioni anche minime del confine tra malati e sani hanno rilevanti ricadute assistenziali e di consumo di farmaci. Anche se il cardine del trattamento è dato dalle modificazioni dello stile di vita, sempre di più si accumulano evidenze che in alcuni soggetti si possa intervenire con nuove molecole. Come sempre è compito delle società scientifiche porre dei limiti etici, basati su evidenze scientifiche, all'intervento con farmaci.

I punti di forza della sindrome metabolica

Le critiche sollevate dalla presa di posizione EASD-ADA sono senz'altro appropriate e sicuramente costruttive per riconsiderare il senso della sindrome metabolica e il suo impatto in termini di rischio cardiovascolare; tuttavia, è bene stare attenti a non passare da un estremo all'altro, ovvero a non gettare via insieme all'acqua sporca anche il bambino. Vi è un razionale forte per continuare a considerare utile la sindrome metabolica, pur sforzandosi di migliorarne la specificità (Fig. 3). La sindrome metabolica offre un semplice concetto di salute pubblica e un punto di partenza facilmente identificabile per interventi clinici capaci di ridurre il rischio dell'epidemia montante di diabete tipo 2 correlato all'obesità, patologia cardiovascolare e, secondo recenti ipotesi, cancro. Questo è un aspetto che non può non suscitare un grande interesse per il medico pratico. La possibilità di individuare soggetti ad alto rischio soltanto con un metro da sarto, i valori pressori e tre esami di routine ha (o avrebbe) dei vantaggi enormi. Un valore che non viene messo in discussione è la capacità della sindrome metabolica di predire lo sviluppo di diabete di tipo 2; infatti, fino al 50% dei soggetti a rischio cardiometabolico sviluppa il diabete nel giro di 10 anni. Non è poi così rilevante che questo sia attribuibile al fatto che molti pazienti sono affetti da stati

SM: Il dibattito in corso	
PUNTI DI FORZA	Strumento clinico semplice, di predizione globale, che supera l'attuale concetto di rischio cardiovascolare globale
	Evita l'uso del computer o di carte per il calcolo del rischio cardiovascolare

Fig. 3. Elementi a favore della diffusione del concetto di sindrome metabolica.

suscitare un grande interesse per il medico pratico. La possibilità di individuare soggetti ad alto rischio soltanto con un metro da sarto, i valori pressori e tre esami di routine ha (o avrebbe) dei vantaggi enormi. Un valore che non viene messo in discussione è la capacità della sindrome metabolica di predire lo sviluppo di diabete di tipo 2; infatti, fino al 50% dei soggetti a rischio cardiometabolico sviluppa il diabete nel giro di 10 anni. Non è poi così rilevante che questo sia attribuibile al fatto che molti pazienti sono affetti da stati

di pre-diabete (IFG e IGT): la possibilità di individuare il soggetto a rischio con una modalità ancora più semplice della curva da carico è un'opportunità che non va trascurata. Se da un lato ha poco senso utilizzare la sindrome metabolica nel diabete conclamato, dove non aggiunge nulla in termini di predizione cardiovascolare, è indiscutibile che il soggetto con sindrome metabolica sia il principale bersaglio del medico di famiglia sensibile alla prevenzione del diabete di tipo 2.

Come uscire da questo *impasse* in cui si trova attualmente la sindrome metabolica? Vi è un modo solo: dimostrare in modo ineccepibile che alcune definizioni, al momento basate su assunti di esperti, poggiano su dati scientifici inoppugnabili. Sono necessari studi prospettici, che ci confermino che questi raggruppamenti di fattori determinano nel tempo una prognosi peggiore, e studi di intervento (*clinical trials*) sui fattori di rischio multipli, che ci dimostrino l'efficacia dell'intervento terapeutico su questa ampia fetta di popolazione.

Il rischio cardiometabolico

Nel giugno 2006 l'ADA, sulla scia dell'acceso dibattito innescato dalla sindrome metabolica, ha proposto di sostituire il termine con quello di "rischio cardiometabolico". Per promuovere tale concetto ha lanciato la *Cardiometabolic Risk Initiative*, iniziativa prevalentemente educativa e mediatica che si rivolge ai medici e ai pazienti. Il termine descrive una serie di fattori di rischio che quando raggruppati nella stessa persona la espongono a elevata probabilità di sviluppare diabete di tipo 2 o malattia cardiovascolare. Obesità, ipertensione, elevati valori di LDL o ridotti di HDL, fumo e inattività fisica sono i fattori che tutti i medici e l'opinione pubblica devono imparare a contrastare come elementi che inevitabilmente compromettono a medio e lungo termine lo stato di salute. Risulta evidente come questo passo ulteriore sia allo stesso tempo un tentativo di cogliere il rischio negli stadi più precoci e di agire sinergicamente, in campo diabetologico e cardiovascolare. Cercando di superare alcune imprecisioni

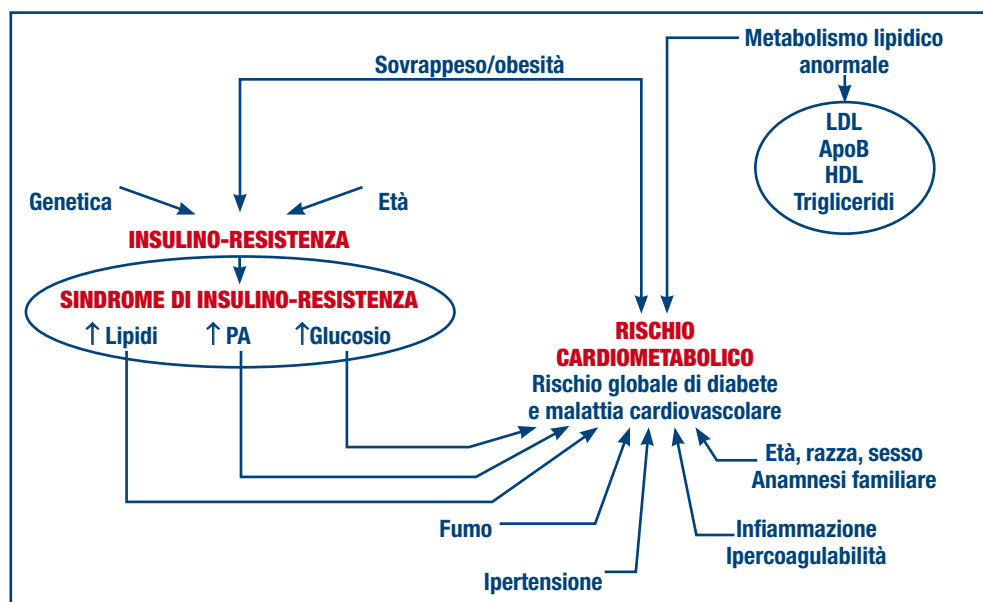


Fig. 4. Il rischio cardiometabolico.

epidemiologiche, e puntando tutto sulla semplicità del messaggio da lanciare, viene proposta non una sindrome o una malattia, ma una condizione di rischio globale in cui convergono alterazioni multiple e complesse (Fig. 4).

Clinica della sindrome metabolica (o delle condizioni di rischio cardiometabolico)

Non vi è dubbio che il trattamento precoce e aggressivo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare che concorrono con la loro presenza a definire il quadro della sindrome metabolica appare una strategia obbligata nell'ottica di minimizzare l'elevato rischio di malattia cardiovascolare a essa associato. Tuttavia, al di là di questa affermazione di carattere generale, e come tale ampiamente condivisibile, non esiste alcuna codifica su quali siano i target ottimali da perseguire nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, della dislipidemia e degli altri componenti la sindrome metabolica nei pazienti che ne risultano affetti. In realtà, il presupposto ineludibile alla stesura delle linee guida specifiche e condivise sul trattamento della sindrome metabolica risiede nella precisa quantificazione del rischio di eventi avversi cardiovascolari a essa associato. È oggetto di ampio dibattito se la sindrome metabolica debba o meno essere considerata una condizione equivalente alla malattia cardiovascolare documentata o al diabete mellito franco nel definire il rischio cardiovascolare globale dei pazienti e se, pertanto, la sua eventuale presenza debba indurre a perseguire obiettivi terapeutici particolarmente ambiziosi; purtroppo su questo punto non vi sono certezze né consenso. Ne deriva che il trattamento dei pazienti con sindrome metabolica deve fare riferimento a quelle che sono le indicazioni ufficiali per il trattamento delle sue singole componenti, in funzione di profili di rischio globale stimati e sulla base degli algoritmi attualmente in uso.

Tuttavia, almeno su un punto le raccomandazioni sono chiare e l'accordo è generale: la terapia di prima linea è rappresentata dall'introduzione di opportune modificazioni nello stile di vita, in considerazione del fatto che una dieta ipercalorica e/o sbilanciata, l'eccesso ponderale e la ridotta attività fisica sono le condizioni di partenza che più frequentemente predispongono al successivo sviluppo della sindrome metabolica. Per quanto riguarda i provvedimenti dietetici, la raccomandazione generale è quella di un adeguato apporto di frutta, verdura e cereali integrali; i migliori risultati si ottengono mediante una riduzione modesta dell'apporto calorico (500 calorie/die), con l'obiettivo di ottenere una riduzione del peso corporeo del 7-10% nell'arco di 6-12 mesi. Un altro aspetto ampiamente evidenziato è la necessità di associare a un appropriato regime dietetico anche una regolare attività fisica (di tipo aerobico e di moderata intensità e durata), in quanto essa può contribuire in modo significativo al calo ponderale nelle fasi iniziali e al mantenimento di un peso adeguato nel lungo termine.

Recentemente, due studi hanno evidenziato quale possa essere l'impatto prognostico e, quindi, la valenza terapeutica di interventi finalizzati a modificare lo stile di vita. Nel primo caso si tratta dello studio multicentrico europeo HALE (*Healthy Ageing: a Longitudinal Study in Europe*), che ha valutato l'effetto di dieta mediterranea, attività fisica, astinenza dal fumo, limitato consumo di alcol sul rischio di mortalità a 10 anni in 1507 maschi e 832 femmine di età compresa tra 70 e 90 anni. L'aderenza a questo modello di stile di vita è il risultato associato, indipendentemente da altre variabili (che includevano anche età, sesso e BMI), a una riduzione altamente significativa della mortalità totale e cardiovascolare, con evidenza di beneficio anche analizzando l'effetto dei singoli componenti il *pattern*. Nel secondo caso si tratta di uno studio condotto in Italia che ha randomizzato 180 pazienti affetti da sindrome metabolica ad aderire in singolo-cieco a una dieta di tipo mediterraneo (90 pazienti) o a una dieta alternativa (90 pazienti). A due anni di follow-up, la dieta mediterranea è risultata associata a una riduzione dell'insulino-resistenza e a

una più frequente regressione del quadro di sindrome metabolica, altamente significativa sul piano statistico.

In conclusione, possiamo asserire che le modifiche dello stile di vita sono ormai riconosciute come strategia primaria per la gestione di tutte le singole componenti della sindrome metabolica. Esse, in ultima analisi, sono gli elementi che più influenzano rischio cardiovascolare e mortalità: ipertensione, iperglicemia, dislipidemia e obesità addominale. I risultati dello studio epidemiologico NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) mostrano che circa il 4% degli adolescenti e quasi il 30% degli adolescenti obesi negli USA soddisfano i criteri per la sindrome metabolica; nel nostro Paese la situazione non è poi molto diversa. Di certo non occorre aspettare il chiarimento di tutti i fattori patogenetici in gioco per promuovere l'adozione di stili di vita salutari per tutti gli individui, affetti o meno da sindrome metabolica.

È più che sufficiente l'evidenza scientifica che disponiamo per convincersi che cambiamenti salutari degli stili di vita possono non solo prevenire l'insorgenza della sindrome metabolica, ma anche contrastarla quando già instaurata. Le nostre conoscenze circa la relazione tra stili di vita e stato di salute sono destinate a essere continuamente perfezionate, ma quello che sappiamo oggi è già abbastanza per passare all'azione: ci sono molti dati per far pressione sull'opinione pubblica con campagne sempre più incisive che spingano i cittadini a cambiare il loro stile di vita, se non adeguato. Nelle società a economia avanzata, che consumano risorse economiche ingenti per il trattamento delle malattie croniche, in modo particolare quelle cardiovascolari, sarebbe di grande utilità sociale investire in misure di prevenzione primaria promuovendo uno stile di vita più sano fin dall'adolescenza.

Bibliografia di riferimento

- Aude YW, Mego P, Metha JL. *Metabolic syndrome: dietary interventions*. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:473-9.
- Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. *Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity*. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:572-90.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. *Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1283-9.
- Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD, et al. *Efficacy and safety of low carbohydrate diets: a systematic review*. *JAMA* 2003;289:1837-50.
- Carroll S, Dudfield M. *What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of metabolic syndrome*. *Sports Med* 2004;34:371-418.
- Costacou T, Mayer-Davis EJ. *Nutrition and prevention of type 2 diabetes*. *Ann Nutr Metab* 2004;1:12.
- Davidson MH. *Emerging therapeutic strategies for the management of dyslipidemia in patients with the metabolic syndrome*. *Am J Cardiol* 2004;93:C3-11.
- 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.
- Eyre H, Kahn R, Robertson RM; for ACS/ADA/AHA Collaborative Writing Committee. *Preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes. A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association*. *Circulation* 2004;109:3244-55.
- Grundy SM, Abate N, Chandalia M. *Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake?* *Am J Med* 2002;113(Suppl.9B):S25-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome. AHA/NHLBI Scientific Statement*. *Circulation* 2005;113:1-18.
- Grundy SM. *Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes world*. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1093-100.
- 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.

Kaplan NM. *The deadly quartet: upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension*. *Arch Int Med* 1989;149:1515-20.

Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart Study*. *Diabetes Care* 2003;26:3153-9.

Meigs JB. *Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002*. *Am J Manag Care* 2002;8(Suppl.11):S283-92.

Raven GM. *Role of insuline-resistence in human disease*. *Diabetes* 1988;37:1495-507.

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.

Vinacor F, Bowman B. *The metabolic syndrome: the emperor needs some consistent clothes (Letter)*. *Diabetes Care* 2004;27:1243.

Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. *Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players*. *Ann NY Acad Sci* 1999;829:25-44.

Trattamenti farmacologici e prevenzione globale

Carlo B. Giorda

Servizio Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL 8 Regione Piemonte
Centro Studi e Ricerche dell'Associazione Medici Diabetologi

L'intervento con un farmaco cardiovascolare in un paziente ad alto rischio, o che già ha avuto un evento aterosclerotico è generalmente vissuto dal medico come un intervento ben mirato su fattori di rischio classico, come l'ipertensione o il colesterolo. Per semplificare si tende a considerare l'azione di un farmaco in maniera molto circoscritta e parcellare. In realtà, la ripetitività dei meccanismi patogenetici, come l'ossidazione e la produzione di radicali liberi, e la diffusione di alcune vie metaboliche in organi e tessuti diversi, fanno sì che gli effetti del farmaco, desiderati e non, abbiano ricadute in vari organi e apparati. La conoscenza di questi effetti incrociati, che ha un grande interesse di tipo culturale e consente al medico di riflettere in modo consapevole sul proprio operato, apre spesso la strada a utilizzi inaspettati di molecole.

Uno degli esempi che può risultare più immediato è l'utilizzo di farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina (*Renin-Angiotensin System*, RAS) quali gli ACE-inibitori e i sartanici: l'effetto antipertensivo è solo una delle loro azioni; la loro attività si esplica con pari intensità sulla prevenzione del danno glomerulare e sulla secrezione di microalbuminuria e sui meccanismi di dilatazione e crescita miocardica. Pertanto nel momento in cui si inizia una terapia di tale genere si deve tener conto degli effetti, in questo caso ampiamente positivi, su altri fattori di rischio cardiovascolare e di nefropatia.

Non vi sono certezze su quale sia il meccanismo che sta alla base di tale fenomeno, tuttavia un'azione di tipo antiossidante dell'ACE-inibitore, che si esplica soprattutto a livello dell'endotelio, unitamente a una riduzione della resistenza insulinica, è l'ipotesi più accreditata.

Uno dei settori in cui vi sono più osservazioni epidemiologiche di interazione tra effetti metabolici e cardiovascolari è quello della glicemia postprandiale, tema che dà anche luogo ad aspettative per terapie future. Studi sulla glicemia alla seconda ora della curva da carico glicemico hanno messo in evidenza come questo sia il valore che meglio correla con la mortalità cardiovascolare a medio termine. In altre autorevoli casistiche come il *Framingham Offspring Study*, il *Diabetes Intervention Study* tedesco e l'*Hoorn Study*, la glicemia postprandiale si è rivelata più affidabile della glicemia a digiuno come variabile predittiva cardiovascolare, persino nella popolazione non diabetica. Recentemente sul *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* un gruppo italiano ha pubblicato l'interessante analisi da cui emerge che la glicemia post pranzo, che nella realtà italiana è notoriamente

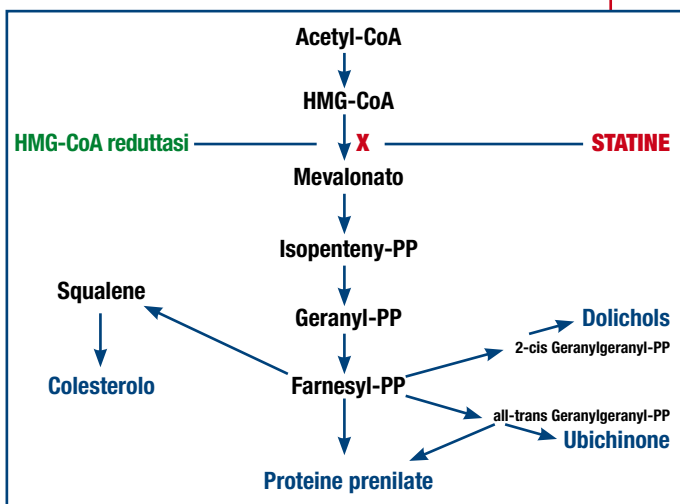


Fig. 1. Il ciclo del mevalonato.

il pasto più sostanzioso, è il miglior predittore di eventi cardiovascolari a 5 anni. È quindi chiaro che (anche se attualmente non unanimemente accettato dalla comunità scientifica) il picco iperglicemico postprandiale pare avere un ruolo determinante nella genesi delle complicanze cardiovascolari del diabete. In questo settore un'importante analisi *post-hoc* dello studio STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*), con l'inibitore dell' α -glucosidasi acarbose, ci fornisce un esempio di prevenzione globale. Nei soggetti trattati con il farmaco, che agisce selettivamente riducendo l'elevazione glicemica postprandiale e che nel disegno dello studio era stato somministrato per prevenire la conversione da IGT a diabete franco, si è inaspettatamente ottenuta una riduzione del 30% di eventi cardiovascolari, in particolare di infarto miocardico. Questo dato, rilevante per le implicazioni che solleva, è un esempio significativo di come vi possa essere un effetto incrociato tra terapie in un'ottica di prevenzione globale.

Uno scenario di effetti incrociati tra prevenzione cardiovascolare, metabolica e oncologica è fornito dalle statine. I cosiddetti effetti ancillari o pleiotropici di questa categoria di farmaci hanno suscitato un grande interesse in generale e molte sono le pubblicazioni comparse in letteratura negli ultimi cinque anni. Anche se in modo del tutto speculativo si riesce ad avere un'idea delle potenziali azioni degli inibitori dell'idrossi-metil-glutaril-CoA reductasi avendo in mente il ciclo del mevalonato: tale via metabolica biochimica porta alla sintesi non solo del colesterolo ma anche di alcune proteine composite (prenilate) quali le geranyl-geranylproteine e le farnesil proteine e di ubiquinone, composto chiave nel trasporto mitocondriale di elettroni (Fig. 1). Se si considera il dato che le proteine prenilate sono molto diffuse, arrivando sino all'1% delle proteine cellulari, si intuisce come l'azione di blocco del sistema delle statine possa, almeno a livello di ipotesi, avere ripercussioni notevoli in molti cicli biochimici.

Gli aspetti oncologici delle statine sono uno dei settori in cui le osservazioni sono più interessanti e le potenzialità di applicazione maggiormente sondate. Negli studi di intervento, e in quelli osservazionali *post marketing*, queste molecole sono state attentamente monitorate sin dall'inizio per un temuto effetto cancerogenico. In realtà molte osservazioni sembrano andare in senso opposto, tranne una, quella dello studio PROSPER. In questo trial i soggetti anziani trattati per 4 anni con pravastatina hanno evidenziato un aumento del 25% di mortalità per tumore. Si tratta dell'unico studio che fornisce un dato in tale senso; tuttavia, sebbene sia da considerare attentamente nella valutazione complessiva, è stato oggetto di non poche critiche, soprattutto metodologiche, in quanto in una popolazione anziana la riduzione di mortalità cardiovascolare può sfociare in un aumento di quella per neoplasie non necessariamente sostenuta dalla pravastatina. Per contro, dati di studi caso-controllo, e di ampie casistiche di farmacovigilanza, indicherebbero un netto, seppur modesto, effetto antitumorale di tali composti (Tab. I). Metanalisi sui *clinical trials* danno per ora (ma il tempo di osservazione di uno studio di intervento cardiovascolare è troppo breve per valutare il rischio oncologico) un'evidente neutralità. Anche in 10 anni di osservazione dello studio 4S, vi è un persistente *trend* di riduzione dell'incidenza di cancro in soggetti trattati *ab initio* con simvastatina, tendenza che si mantiene evidente anche dopo la fine dello studio.

Il tema è affascinante e in continuo divenire. Quali sono le spiegazioni possibili, oggetto di future discussioni, a sostegno di un'attività anticancro degli inibitori dell'idrossi-metil-glutaril-CoA reductasi? Di ipotesi ne sono state formulate molte.

Le statine possiedono una spiccata azione antiossidante che potrebbe proteggere gli enzimi endocellulari di riparazione del DNA, notoriamente vulnerabili all'azione perossidativa di molti agenti lesivi (glucosio, lipidi e lipoproteine, radicali liberi).

Oppure, l'abbassamento della colesterolemia di per sé potrebbe avere un ruolo determinante: alcuni lavori, infatti, hanno evidenziato come il colesterolo sia un fattore di crescita per i tumori.

In ambito oncologico, studi *in vitro* e su animali hanno evidenziato bene una serie di azioni che spiegherebbero l'inibizione della crescita neoplastica (Tab. II).

Per completezza di analisi non può essere escluso che sia la modificazione dello stile di vita che accompagna il rilievo di un'ipercolesterolemia (l'alimentazione più corretta o la riduzione del peso) a incidere positivamente: rimane tuttavia da spiegare come mai l'effetto protettivo non emerga con altri trattamenti cardiovascolari.

La robustezza statistica di alcune osservazioni ha aperto la strada a studi di intervento in fase I e II sulle statine come farmaci antitumore. Lo stato dell'arte attuale è che vi è la possibilità che alcune statine possano essere studiate in futuro come complemento aggiuntivo a terapie chemioterapiche consolidate per aumentarne l'efficacia.

Sul piano applicativo queste evidenze, e queste sperimentazioni, non hanno attualmente nessuna ricaduta pratica e per il clinico hanno un valore puramente culturale. Tuttavia esse supportano un messaggio chiaro e fondamentale, ovvero l'intervento cardiovascolare con le statine risulta in linea di massima più che sicuro. D'altro canto, va sempre ricordato che le metanalisi sull'utilizzo di inibitori dell'idrossi-metil-glutaril-CoA reductasi provano che essi riducono non solo la mortalità cardiovascolare, ma anche quella totale. E un dato come questo lascia spazio a pochi dubbi sulla loro sicurezza.

Dati molto meno solidi sostengono l'ipotesi che il trattamento con alcune statine prevenga il diabete o la demenza tipo Alzheimer.

Dati retrospettivi del *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) avrebbero rivelato una riduzione di sviluppo del diabete nel gruppo trattato con pravastatina, non correlata

Tab. I. Studi caso-controllo e meta-analisi di trial con statine per valutare l'incidenza di cancro nei pazienti che hanno utilizzato una statina.

Tipo di tumore	Pazienti/controlli	Odds ratio (OR) 95% (CI)	Commenti
CASI STUDIO-CONTROLLO			
Seno	1132/1331	1,5 (1,0-2,3)	
Prostata	1009/1387	1,2 (0,8-1,7)	
Seno	224/1009	1,0 (0,6-1,6)	
Seno	975/1007	0,9 (0,7-1,2)	Donne in post-menopausa; con più di 5 anni di statine 0,7 (0,4-1,0)
Tutti	3129/16976	0,8 (0,66-0,96)	Controlli che fanno uso di farmaci
Colon-retto	1608/1734	0,46 (0,35-0,60)	
Tutti	542/5420	0,72 (0,57-0,92)	Controlli che usano resine
META-ANALISI DI TRIAL CON STATINA CONTROLLATI CON PLACEBO (INCIDENZA DI QUALSIASI TIPO DI CANCRO)			
Casi nel gruppo trattato (casi/totale)	Casi nel gruppo placebo (casi/totale)	OR (95% IC)	
2082/29.424	2041/29.410	1,02 (0,96-1,09)	
1510/18.742	1523/18.698	0,99 (0,9-1,07)	
95% IC: 95% intervallo di confidenza			

Tab. II. Elenco dei meccanismi d'azione attraverso cui potrebbe espletarsi l'azione antitumorale delle statine.

Tipologia di meccanismo di azione	Azione dimostrata delle statine
Inibizione della crescita del tumore	Arresto del ciclo della cellula Induzione di apoptosi
Inibizione dell'angiogenesi	Riduzione dei fattori a favore dell'angiogenesi Inibizione della crescita della cellula endoteliale Alterazione della capacità di adesione della cellula endoteliale
Attenuazione del potenziale metastatico	Riduzione delle molecole di adesione Inibizione dei fattori di migrazione delle cellule tumorali migranti
Stimolo dell'immunità cellulare	Attenuazione dei meccanismi di resistenza

a un effetto sui lipidi plasmatici. Anche se questi dati non sono ulteriormente confermati da studi successivi, le statine potrebbero influenzare l'azione dell'insulina mediante il sistema NOS (ossido nitrico sintasi), attraverso cui l'ormone incrementa la perfusione muscolare e il trasporto di substrati. Inoltre, le statine attivano sistemi di chinasi comuni con le vie del trasporto di glucosio (AKT ma anche fosfoinositol-3-chinasi), potendo quindi avere un ruolo anche nell'*uptake* del glucosio. In ogni caso è questo uno degli aspetti dell'azione delle statine meno definito e che necessita di conferme sia *in vitro* sia *in vivo*.

Per quanto riguarda le demenze alcuni lavori di analisi trasversale dei primi anni 2000 avevano suggerito che i pazienti trattati con statine andassero incontro a una netta riduzione dello sviluppo di demenza di tipo Alzheimer. Vista la rilevanza del dato, e le sue implicazioni pratiche, sono stati avviati due studi di intervento sulla funzione cognitiva che hanno dato risultati negativi. Anche altri studi osservazionali longitudinali non hanno confermato il fenomeno protettivo, e l'autorevole *Canadian Study of Health and Aging* ha fornito risultati non dirimenti. La critica maggiore che viene mossa ai primi studi trasversali, rei di aver sovrastimato il fenomeno, è di non aver tenuto conto che i soggetti che presentano anche un minimo scadimento intellettivo hanno di per sé minor probabilità di essere trattati con statine. Lo stato dell'arte attuale è che se esiste un effetto protettivo delle statine sulla demenza di tipo Alzheimer, è di scarsa rilevanza.

Infine, un ulteriore elemento di conferma che la prevenzione cardiovascolare non sia soltanto minore mortalità cardiovascolare, ma minore mortalità totale (ovvero la conferma che effetti indesiderati, ammesso e non concesso che esistano, non influiscono sul risultato finale) proviene da un'interessante analisi osservazionale pubblicata nel 2005 sul *British Medical Journal*. Si tratta di uno studio prospettico, in aperto, con analisi di caso-controllo annidata (*nested*). L'obiettivo del lavoro era studiare gli effetti sulla mortalità totale di diverse combinazioni fisse di farmaci (statina/aspirina/ β -bloccante/ACE-inibitore) in pazienti con precedenti coronarici proprio per dare una risposta alla domanda se associare farmaci cardiovascolari potesse nascondere effetti inaspettati. La casistica, considerevole, è stata di 13.029 pazienti con prima diagnosi di infarto del miocardio formulata tra il 1° gennaio 1996 e il 17 dicembre 2003. Nella Tabella III si riportano i principali risultati. Le riduzioni più marcate in termini di mortalità totale sono state ottenute con le associazioni: statina, aspirina e β -bloccante (-83%), statina, aspirina e ACE-inibitore (-71%). Pertanto, un'associazione di statina/aspirina/ β -bloccante determina un notevole incremento della sopravvivenza in pazienti ad alto rischio con malattia cardiovascolare. Le statine sembrano essere la classe di farmaci in grado di fornire il contributo maggiore alle riduzioni di mortalità totale determinate dalle associazioni esaminate nello studio. Pertanto il messaggio chiave che si ricava da questo lavoro è che l'associazione di farmaci cardiovascolari di uso corrente va nel senso della prevenzione

Tab. III. Associazioni di farmaci. Riduzione della mortalità totale in prevenzione secondaria.

Risultati sulla mortalità totale in base al diverso tipo di associazioni utilizzate				
Uso corrente di farmaci studiati*	Casi (n = 2266)	Controlli (n = 9064)	Odds ratio univariato (95% CI)	Odds ratio multivariato (95% CI)
Nessuno	677 (29,9)	1738 (19,2)	1,00	1,00
Solo statine	26 (1,1)	117 (1,3)	0,48 (0,31-0,74)	0,53 (0,33-0,86)
ACE-inibitori	211 (9,3)	474 (5,2)	1,14 (0,94-1,37)	0,80 (0,65-0,99)
Solo aspirina	420 (18,5)	1830 (20,2)	0,58 (0,51-0,67)	0,59 (0,50-0,68)
Solo β -bloccanti	109 (4,8)	440 (4,9)	0,63 (0,50-0,79)	0,81 (0,63-1,04)
Statine o ACE-inibitori	35 (1,5)	65 (0,7)	1,14 (0,74-1,75)	0,69 (0,43-1,12)
Statine e aspirina	72 (3,2)	424 (4,7)	0,37 (0,28-0,48)	0,39 (0,29-0,52)
Statine e β -bloccanti	20 (0,9)	92 (1,0)	0,48 (0,29-0,79)	0,46 (0,26-0,82)
ACE-inibitori e aspirina	256 (11,3)	852 (9,4)	0,76 (0,64-0,90)	0,54 (0,45-0,66)
ACE-inibitori e β -bloccanti	45 (2,0)	144 (1,6)	0,75 (0,53-1,06)	0,64 (0,43-0,94)
Aspirina e β -bloccanti	151 (6,7)	1087 (12,0)	0,33 (0,27-0,41)	0,38 (0,21-0,47)
Statine, ACE-inibitori e aspirina	60 (2,6)	319 (3,5)	0,41 (0,31-0,56)	0,29 (0,21-0,41)
Statine, ACE-inibitori e β -bloccanti	11 (0,5)	34 (0,4)	0,68 (0,34-1,37)	0,67 (0,30-1,51)
Statine, aspirina e β -bloccanti	45 (2,0)	622 (6,9)	0,16 (0,11-0,22)	0,17 (0,12-0,23)
ACE-inibitori, aspirina e β -bloccanti	71 (3,1)	420 (4,6)	0,41 (0,31-0,54)	0,34 (0,26-0,46)
Statine, ACE-inibitori, aspirina e β -bloccanti	57 (2,5)	406 (4,5)	0,31 (0,23-0,42)	0,25 (0,18-0,35)

* Ultima prescrizione del farmaco nei 90 giorni prima della data di riferimento.
 Da Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all-cause mortality in patients with ischaemic heart disease. Nested case control analysis. *BMJ* 2005;330:1059-63.

globale, aumentando la speranza di vita dei pazienti trattati. In ogni caso, vista la scarsità di dati su questo argomento, le evidenze preliminari sugli effetti protettivi delle associazioni di farmaci emerse da quest'analisi indiretta su larga scala andrebbero ulteriormente confermate da studi diretti di lungo termine.

Bibliografia di riferimento

Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S, HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112:1339-46.

Canadian Study of Health and Aging (www.csha.ca): ultimo accesso 7 settembre 2006.

Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL, et al.; Women's Health Initiative Research Group. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:700-7.

Friis S, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Fryzek JP, Dal ton SO, et al. Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005;165:2264-71.

Hippisley-Cox J, Coupland C. *Effect of combinations of drugs on all-cause mortality in patients with ischaemic heart disease. Nested case-control analysis.* BMJ 2005;330:1059-63.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia.* N Eng J Med 1995;333:1301-7.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme-inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* N Engl J Med 2000;342:145-53.

La traduzione pratica della prevenzione nel rischio cardiovascolare: formazione del medico e del paziente ai trattamenti e strategie di miglioramento

Gerardo Medea

Area metabolica, SIMG Brescia

*Qual è il miglior governo?
Quello che c'insegna a governare da soli*
J.W. Goethe

Introduzione

Le organizzazioni sanitarie sono oggi chiamate ad affrontare la sfida dei pazienti con problemi cronici, tra i quali possiamo inserire a pieno titolo anche quello del rischio cardiovascolare (RCV). È in netto aumento, infatti, la prevalenza delle patologie croniche che assorbono quote sempre più consistenti di risorse umane e sanitarie, a causa della più ampia disponibilità di farmaci curativi, della maggiore sopravvivenza e dell'invecchiamento della popolazione. I riflessi negli ambulatori dei medici (e in particolare di quelli di medicina generale) sono tangibili.

In questi ultimi anni, i medici di medicina generale (MMG) hanno sistematicamente registrato, per esempio, un sensibile incremento dell'attività, fino quasi a un raddoppio del numero degli accessi ambulatoriali negli ultimi 10 anni.

Il problema del RCV, in particolare, è letteralmente "esploso" negli ambulatori medici a causa di una combinazione di più fattori:

- la crescente attenzione da parte dei cittadini, dei mass-media e delle istituzioni;
- il passaggio dal concetto di "valore soglia" per il trattamento di ciascun fattore di rischio a quello di "rischio globale", che ha costretto i sanitari a un approccio nuovo e "sistematico" nella valutazione del rischio;
- l'ampia disponibilità di farmaci in grado di ridurre morbilità e mortalità per le patologie cardiovascolari;
- la presenza di norme regolatorie relative la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di alcuni di questi farmaci (nota 13 AIFA);
- la dimostrazione che nei soggetti ad alto rischio il raggiungimento di determinati goal terapeutici (es. per il colesterolo LDL e la pressione arteriosa) riduce sensibilmente gli eventi cardiovascolari;
- la presenza di solide evidenze circa l'efficacia di stili di vita sani (e quindi della prevenzione primaria) nel ridurre l'incidenza di diabete mellito tipo 2, della sindrome metabolica, dell'obesità, dell'ipertensione e delle dislipidemie (non familiari).

Tutto ciò ha come conseguenze:

- la necessità di stratificare il RCV nella maggior parte dei soggetti adulti;
- il dovere per gli operatori sanitari di informare i pazienti sull'importanza di stili di vita sani e di motivarli a eventuali cambiamenti, se necessari;

- l'inevitabilità di multi-terapie farmacologiche nel trattamento del RCV soprattutto nei soggetti con più fattori di rischio associati;
- la valutazione periodica dei soggetti in trattamento, per verificare la *compliance* e il raggiungimento dei target terapeutici;
- e, infine, più in generale, la necessità di un approccio nuovo e "olistico" al paziente con un problema di RCV, anche al fine di adottare strategie efficaci di prevenzione e aumentare la *compliance* ai trattamenti.

Partendo da queste considerazioni, il presente capitolo si pone i seguenti obiettivi di lettura:

- definire ruolo e attività dei medici (e, in particolare, quelli di medicina generale) nella prevenzione (primaria e secondaria) nell'ambito delle malattie cardiovascolari, con particolare riguardo alla valutazione opportunistica del RCV;
- individuare le problematiche e le difficoltà del paziente che possono rendere meno efficace l'intervento preventivo e terapeutico;
- proporre soluzioni praticabili e indicare alcune semplici strategie che possono favorire una maggiore *compliance* ai trattamenti (farmacologici e stili di vita) e stimolare i medici ad attuare interventi motivazionali sui pazienti.

Cosa possono fare i medici nella prevenzione primaria e secondaria del RCV

Prevenzione primaria (interventi sui soggetti sani)

È sempre più evidente la necessità di un approccio educativo teso a promuovere stili di vita sani, capaci di ridurre il RCV complessivo della popolazione e l'incidenza/prevalenza della sindrome metabolica. Inoltre, la pura pluriprescrizione di farmaci tesa a correggere individualmente ciascuno dei diversi disordini, senza essere accompagnata da un valido programma educativo sullo stile di vita (alimentazione, attività fisica ecc.), può essere poco costo-efficace o poco efficace in assoluto.

La prevenzione primaria è una peculiarità della medicina generale. I MMG, infatti, si trovano in una posizione privilegiata, poiché hanno contatti con una vastissima parte della popolazione generale e possono somministrare ai propri pazienti un alto numero di mini-informazioni educative (*minimal advices*) con il doppio vantaggio di poter rinforzare periodicamente i messaggi e di verificare i risultati.

Anche se le evidenze disponibili dimostrano un'efficacia dubbia o poco rilevante per i consigli su dieta e attività fisica (al contrario del fumo, che ha un ottimo NNT [*Number Needed to Treat*] = 35, vale a dire per ogni 35 fumatori trattati/anno, almeno uno decide di smettere) è indubbia l'importanza di tali interventi educativi distribuiti su fasce così ampie della popolazione. Infatti, attraverso l'abbassamento del livello medio dei fattori di rischio si sposta l'intera curva di distribuzione di tali fattori verso una direzione più favorevole, permettendo di ottenere risultati positivi per la popolazione nel suo insieme. Dai dati, per esempio, dello studio di Framingham con una riduzione di 10 mmHg nell'intera distribuzione della pressione arteriosa (risultato ottenibile con stili di vita sani) si ottiene una riduzione di circa il 30% della mortalità totale per cardiopatia coronaria.

Per avere un'idea della portata numerica di tali interventi, se ogni MMG elargisse "soltanto" 10 *minimal advices* al giorno (in pratica a circa 1/4 dei contatti giornalieri), la quantità di tale attività assommerebbe in un anno a quasi 140 milioni di messaggi, con un impegno di tempo veramente "minimo".

Ogni medico, pertanto, dovrebbe considerare che se gli effetti a livello del gruppo di pazienti personalmente assistiti possono sembrare scarsi, quelli sulla popolazione di un'intera città (o regione, nazione) possono essere, invece, rilevanti.

Presupposti e rationale della prevenzione primaria del RCV

- Il rischio cardiovascolare globale assoluto è molto basso tra i 40 e i 49 anni, ma si alza significativamente nella decade successiva.
- Gli interventi di prevenzione primaria devono essere intrapresi già intorno ai 40 anni e mantenuti nel tempo, per sortire un reale effetto sulla successiva riduzione del rischio.
- Gli eventi cardiovascolari sono più frequenti nella numerosa popolazione a rischio cardiovascolare globale basso-intermedio, piuttosto che nei (relativamente pochi) soggetti ad alto rischio.
- L'azione preventiva è efficace a livello di popolazione se coinvolge la maggior parte degli assistiti di un MMG (in Italia la media di pazienti per ogni MMG è di 1200-1300).

Cosa fare in pratica

- Somministrare appena possibile, e al maggior numero di pazienti che accedono in studio per qualsiasi motivo (metodo opportunistico), *minimal advices* su stili di vita sani (cessazione del fumo, aumento attività fisica, calo di peso, dieta a basso contenuto di sodio e di colesterolo) (Tab. I). Verificare nelle visite successive se il paziente (in sequenza):
- si ricorda del messaggio;
- lo ha compreso;
- richiede un approfondimento;
- lo ha messo in pratica (e in quale misura).

Tab. I. Modificazioni stili di vita. *Minimal advice*.

Incremento graduale dell'attività fisica (almeno 4 giorni/settimana, meglio tutti i giorni):

- 30 minuti di passeggiata o lavoro domestico
- 20 minuti camminata a passo svelto o bicicletta o danza
- due brevi passeggiate di 15-20 minuti l'una-
- 10 minuti di corsa lenta o salita scale (nei soggetti allenati)
- incrementare le normali attività-

Dieta-calo di peso (sufficiente meno 5-7% rispetto al basale)

Fumo: smettere

Prevenzione secondaria (identificazione precoce e trattamento dei soggetti a rischio)

Presupposti e rationale della prevenzione secondaria del RCV

I medici (e anche in questo caso in particolare quelli di medicina generale) hanno un ruolo molto importante nella stratificazione del RCV. Interventi sistematici di questo tipo, infatti, oltre a essere un segnale (per i pazienti e le istituzioni) di buona pratica clinica, permettono anche di:

- valutare nel tempo i risultati e osservare gli esiti (essendo il metodo standardizzato con carta del rischio);
- ridurre o ritardare la comparsa di eventi cardiovascolari invalidanti per il paziente, che incidono pesantemente sul lavoro dei medici e sui costi per la salute;
- identificare soggetti ad alto RCV;
- identificare ipertesi e/o diabetici tipo 2 non noti;
- sospettare e identificare casi di dislipidemia familiare.

Cosa fare in pratica

- Stratificare il RCV con le carte del rischio ISS-CUORE in tutti i soggetti di 35-69 anni di età (dati necessari: età, sesso, colesterolo totale, C-HDL, pressione arteriosa, fumo, diabete).

- Sospendere e identificare soggetti con sindrome metabolica; le categorie di soggetti a rischio (oltre ovviamente ai diabetici tipo 2) sono:
 - gli obesi/sovrappeso o quelli con aumento (osservata anche solo “a occhio”) della circonferenza addominale;
 - i dislipidemici;
 - gli ipertesi;
 - i sedentari;
 - i soggetti con alterata glicemia a digiuno (100-125 mg/dl).
 Per coloro che utilizzano una cartella clinica elettronica, questi dati possono essere facilmente e rapidamente ricercati durante la visita stessa. La misurazione della circonferenza addominale (*cut-off*: 94 cm nei maschi, 80 cm nelle femmine) può ovviamente dare successiva conferma al sospetto diagnostico.
- Nei soggetti a rischio elevato (> 20%), se non già prima inquadrati, identificare altri eventuali fattori di RCV (familiarità per malattie cardiovascolari precoci, obesità, sedentarietà, microalbuminuria) e valutare eventuali danni d'organo.
- Somministrare a tutti *minimal advices* su stili di vita positivi (vedi paragrafo precedente).
- Rivalutare il rischio:
 - ogni sei mesi se il rischio è alto (> 20%);
 - ogni anno nei soggetti con rischio intermedio (5-20%);
 - ogni 5 anni se il rischio è basso (< 5%).

Individuare le problematiche e le difficoltà del paziente che possono rendere meno efficace l'intervento preventivo e terapeutico e proporre possibili soluzioni

Le criticità nel trattamento del RCV

I pazienti con multipli fattori di RCV richiedono spesso, oltre che radicali modificazioni dello stile di vita, anche multi-terapie farmacologiche. Le evidenze, inoltre, hanno dimostrato che solo il raggiungimento di precisi target terapeutici (in genere molto severi) permette di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari.

Le criticità che, in tal senso, più spesso s'incontrano nella gestione di questi pazienti sono:

- il mancato raggiungimento dei *gold standard* terapeutici;
- l'inappropriato trattamento dei fattori di RCV (in genere “in difetto”);
- la scarsa *compliance* dei pazienti al follow-up e ai trattamenti farmacologici e agli stili di vita sani.

Mancato raggiungimento dei gold standard terapeutici e inappropriato trattamento dei fattori di RCV

Numerosi studi osservazionali dimostrano che non è facile raggiungere i gold standard terapeutici nel trattamento dei diversi fattori di RCV, fenomeno spesso associato a un inappropriato trattamento farmacologico degli stessi.

Lo studio EUROASPIRE II, per esempio, ha dimostrato che solo il 51% dei pazienti trattati con ipolipemizzanti raggiunge il goal terapeutico < 5 mmol/l (190 mg/dl) di colesterolo totale (Fig. 1).

Dati estratti nel 2003 da un database della medicina generale italiana (che concentra le cartelle cliniche di circa un milione di pazienti) evidenziano che le statine sono prescritte solo nel 2% dei diabetici senza eventi cardiovascolari e nel 40% dei soggetti con un precedente infarto (Figg. 2 e 3).

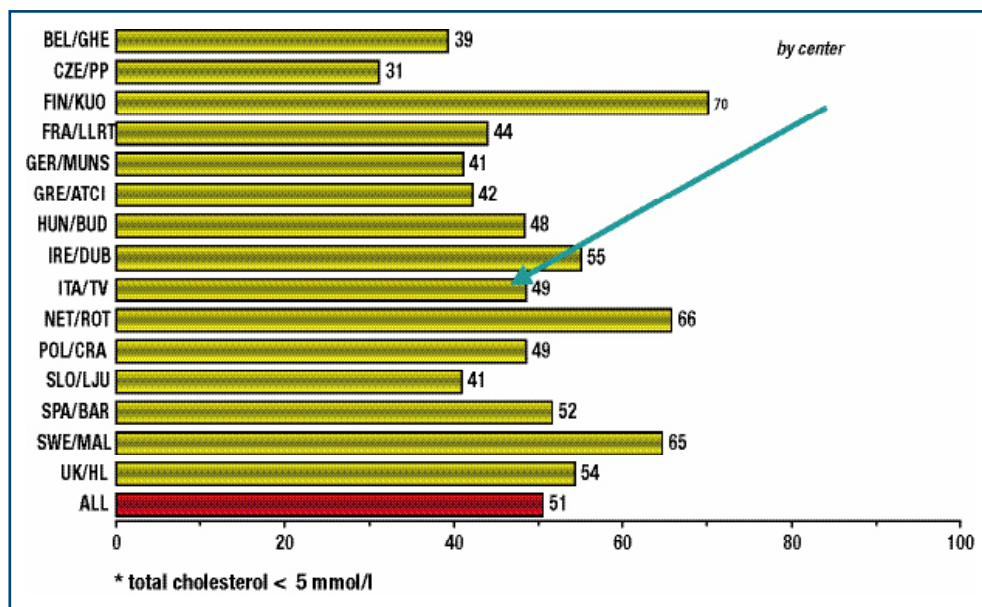


Fig. 1. EUROASPIRE II: solo il 51% dei pazienti in trattamento con ipolipemizzanti raggiunge il goal terapeutico. Da European Society of Cardiology (ESC). EUROASPIRE II Study Group. *Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme.* Eur Heart J 2001;22:554-72.

Scarsa compliance dei pazienti ai trattamenti farmacologici e non farmacologici

La politerapia nei soggetti con fattori di RCV è molto spesso una necessità: solo per raggiungere il goal terapeutico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa è necessaria, per esempio, l'associazione di almeno tre farmaci.

Forse, anche per questo motivo, è purtroppo frequente il fenomeno dell'abbandono e/o della discontinuità terapeutica. Ciò si è dimostrato vero non solo nel corso di studi sperimentali (ALLHAT [The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial], JAMA 2003), ma anche nella reale pratica clinica. Per esempio, in uno studio osservazionale in medicina generale si è rilevato che il 65% dei soggetti con una prima prescrizione di antiipertensivi interrompe la terapia,

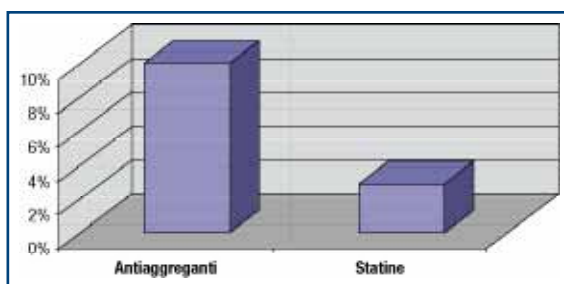


Fig. 2. Prescrizione di statine e antiaggreganti nel diabete tipo 2. Dati Health Search 2003 (23.238 pazienti).

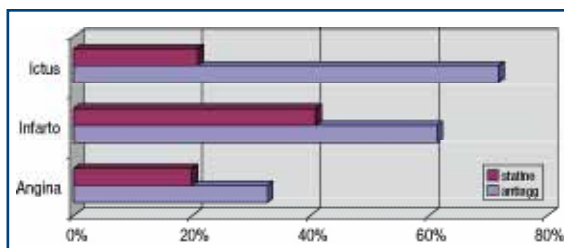


Fig. 3. Prescrizione di antiaggreganti e statine in pazienti diabetici con angina pectoris, infarto miocardico, ictus/attacco ischemico transitorio. Dati Health Search 2003.

come pure i dati del database *Health Search* evidenziano che il 42% dei soggetti con nuova diagnosi d'ipertensione arteriosa assume la terapia in modo discontinuo. Alcune diffuse convinzioni in merito alla *compliance*, tuttavia, non hanno sempre trovato riscontro negli studi; ad esempio non vi è conferma che l'incremento dell'età e/o la pluriterapia siano di per sé correlate a una riduzione della *compliance*.

Scarsa compliance dei pazienti al follow-up

Dati provenienti da diversi studi osservazionali dimostrano che i malati cronici seguono con difficoltà il follow-up che la loro malattia richiede. È invece dimostrato che controlli regolari migliorano la prognosi e la qualità di vita. Per esempio, è provato che i pazienti diabetici che seguono un regolare programma di follow-up hanno un migliore controllo metabolico e di conseguenza una più bassa incidenza di complicanze micro- e macrovascolari. Inoltre, è dimostrato che i pazienti diabetici che sono coinvolti in programmi strutturati di educazione sanitaria per la cura del piede diabetico vanno meno frequentemente incontro a complicanze acute (ulcere e amputazioni).

Strategie di miglioramento

Diverse strategie possono essere messe in atto per risolvere le criticità discusse nel paragrafo precedente.

Coinvolgere il paziente nella (auto) gestione della malattia

Il paziente deve diventare parte attiva del processo terapeutico. È una maturazione complessa, che richiede tempo, specifiche competenze e risorse umane ed economiche e quindi non alla portata di tutti i medici e in particolare dei MMG (infatti, di solito per i pazienti diabetici esso è un compito demandato al centro diabetologico).

In ogni caso, alcune semplici strategie educative possono essere attuate da qualsiasi medico. Innanzitutto è necessario condividere con il paziente alcune conoscenze mediche relative alla malattia cronica di cui è affetto e al trattamento. Bisogna inoltre educarlo gradualmente al "saper fare" affinché egli possa autogestire alcune situazioni critiche (tipicamente l'ipoglicemia nel paziente diabetico).

Migliorare la comunicazione

Per ottenere il massimo della collaborazione e il coinvolgimento da parte del paziente è necessario adottare alcune regole di buona ed efficace comunicazione:

- comunicare in modo rispettoso;
- ascoltare e considerare i punti vista del paziente;
- non utilizzare minacce;
- riconoscere e discutere le paure del paziente;
- dimostrarsi partecipi;
- garantire al paziente la possibilità di sbagliare o di trasgredire;
- informare sugli effetti collaterali dei farmaci;
- motivare le proposte terapeutiche in modo semplice, ma chiaro;
- fornire istruzioni chiare, scritte (leggibili per il paziente);
- chiedere l'opinione del paziente e facilitare la comunicazione di eventuali dubbi;
- porre l'accento sui risultati positivi;
- avere fiducia nel paziente;
- stipulare un "contratto terapeutico".

È una sorta di alleanza o di patto tra il medico curante e il suo paziente in cui, di comune accordo, entrambe le parti s'impegnano a rispettare diversi aspetti della terapia e il rag-

giungimento di alcuni obiettivi minimi del programma terapeutico, specificando, in caso di mancato rispetto del contratto, differenti strategie di ripiego e un intervento preciso da parte del medico.

Questa strategia potrebbe certamente migliorare la qualità del follow-up, rendere il rapporto tra medico e paziente più chiaro e offrire differenti soluzioni in caso di problemi nell'adesione alla terapia.

Il contratto terapeutico sembra particolarmente indicato per i pazienti che dubitano delle proprie capacità di seguire una terapia a lungo termine e che hanno bisogno di un controllo esterno, o per coloro che vivono con difficoltà la propria condizione di malato cronico.

Verificare periodicamente la compliance alla terapia e l'appropriatezza terapeutica

La registrazione puntuale del numero di confezioni di farmaco prescritte nella cartella clinica permette di verificare la regolarità dell'assunzione (mettendo in relazione il numero di confezioni, la posologia e il tempo trascorso tra una ricettazione e l'altra).

Alcune cartelle elettroniche, inoltre, sono dotate di avvisi automatici che segnalano eventuali incongruenze prescrittive di farmaci (ad esempio, se un medicinale marcato come "terapia continuativa" non è prescritto da più di un certo lasso di tempo) (Fig. 4).

Gli avvisi automatici, attivabili in alcune cartelle elettroniche, permettono di migliorare l'appropriatezza prescrittiva relativa a specifici aspetti della terapia. Per esempio, in uno studio condotto in medicina generale tra i ricercatori della rete *Health Search* (Tab. II), si è dimostrato che nel gruppo di medici per i quali un *reminder* segnalava la necessità di prescrivere l'aspirina nei soggetti diabetici con più di 30 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, la percentuale di diabetici in terapia con l'acido acetilsalicilico è aumentata (+59%) in modo statisticamente significativo ($p < 0,01$) rispetto al gruppo di controllo (+34%).

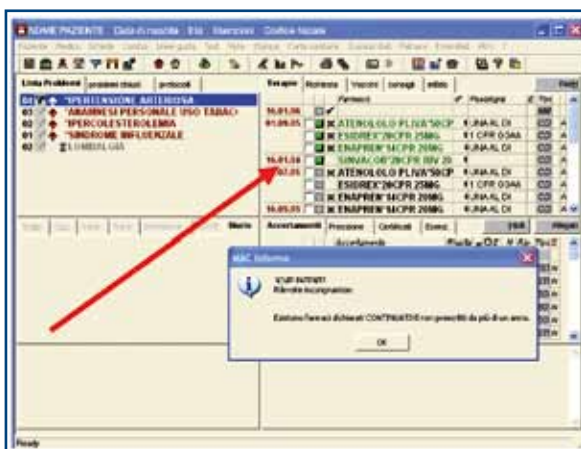


Fig. 4. Avvisi automatici.

Tab. II. Studio USALASA: effetto di un avviso automatico elettronico sulla prescrizione dell'acido acetilsalicilico nei pazienti diabetici in Medicina Generale.

	Prima	Dopo	Differenza	p < 0,01 B vs. A
A No <i>reminder</i>	1672	2242	+34%	
B Sì <i>reminder</i>	1886	3012	+59%	

Prescrizione dell'ASA nei pazienti diabetici

Da Filippi A, et al. Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behavior among Italian general practitioners in diabetic patients: an intervention trial. *Diabetes Care* 2003;26:1497-500.

Semplificare gli schemi terapeutici

La strategia che più di altre si è rivelata efficace nell'aumentare la compliance alla terapia è la semplificazione del regime terapeutico (ad esempio, riducendo il più possibile il numero di assunzioni giornaliere, usando associazioni precostituite e farmaci in monodose giornaliera).

È probabile che siano anche utili:

- l'aumento graduale del numero dei farmaci e dei dosaggi per limitare i possibili effetti indesiderati;
- l'utilizzo dei *dispenser*.

Gestire la motivazione al cambiamento in caso di stili di vita non sani (“modello di Prochaska”)

Il “modello di Prochaska” (Fig. 5) prevede sei stadi nel processo di cambiamento (es. smettere di fumare):

1. la *precontemplazione*: i pazienti in questo stadio non sono convinti di avere problemi e spesso hanno sviluppato forti difese allo scopo di nascondersi a loro stessi il problema;
2. la *contemplazione*: i pazienti riconoscono di avere il problema e iniziano a prenderne coscienza;
3. la *determinazione*: fase che precede il cambiamento comportamentale, in cui i pazienti rivalutano sé stessi in rapporto al loro problema;
4. l'*azione*: il cambiamento comportamentale è attuato ed è riconoscibile anche all'esterno;
5. il *mantenimento*: l'attenzione è sollecitata per evitare tentennamenti o ricadute;
6. la *ricaduta* (o fallimento): quando il paziente non riesce a mantenere il cambiamento.

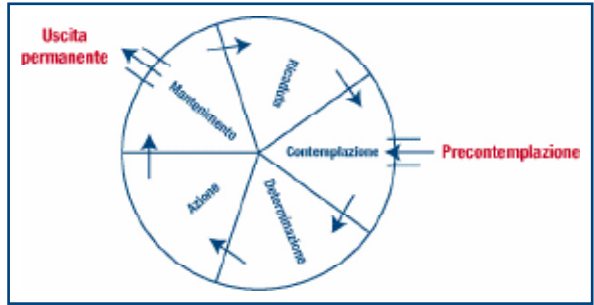


Fig. 5. La spirale del cambiamento (modello di Prochaska e Di Clemente).

Cosa deve fare il medico:

- Individuare lo stadio della motivazione al cambiamento in cui si trova il paziente e, quindi, modulare il suo intervento al fine di raggiungere l'obiettivo più adatto, ossia quello che ha maggiori possibilità di essere accolto e condiviso anche dal paziente. Scopo essenziale dell'intervento del professionista è, in genere, quello di consentire al paziente di passare allo stadio successivo, senza salti, ossia senza mirare a comportamenti eccessivamente “precoci” dal “modello di Prochaska”.
- Non insistere eccessivamente se il paziente si trova nella fase precontemplativa (è la situazione più frequente), poiché se ne ricava solo stress per il medico e insofferenza per il paziente. Tuttavia, è importante essere empatici, mantenere un “canale” di comunicazione aperto con il paziente e riconoscere il momento in cui egli apparirà più recettivo per intervenire opportunamente. Con il suo sostegno, il medico può favorire efficacemente questo passaggio indispensabile verso la determinazione e l'azione.
- Se il paziente ottiene buoni risultati (es. smette di fumare) aiutarlo a mantenere il cambiamento e complimentarsi con lui, rinforzandone la motivazione.
- In caso di ricaduta (fallimento) non colpevolizzare il paziente ed evitare giudizi troppo radicali, ma tentare di “normalizzare” l'evento, facilitando il riavvio del processo di contemplazione-determinazione-azione.

Coinvolgere la famiglia

La famiglia è un microambiente complesso che influenza con i suoi miti, riti, regole, abitudini e i complicati rapporti interpersonali la salute in ogni suo membro, favorendo sia i processi di malattia sia quelli di guarigione.

I familiari del paziente possono, pertanto, sia aiutarlo nella gestione della terapia e dei diversi

problemi connessi al RCV, sia sostenerlo nel percorso di modificazione al cambiamento degli stili di vita.

Il medico, pertanto, può:

- eseguire colloqui motivanti e informativi anche con i familiari;
- individuare, se necessario, un familiare del paziente, che possa essere opportunamente addestrato e responsabilizzato per assistere il paziente (*caregiver*).

Bibliografia di riferimento

Ashenden R, Silagy C, Weller D. *Systematic review of the effectiveness of promoting lifestyle change in general practice*. Fam Pract 1997;14:160-76.

Degli Esposti E, Sturani A, Degli Esposti L, Macini PL, Falasca P, Valpiani G et al. *Pharmacoutilization of antihypertensive drugs: a model of analysis*. Int J Clin Pharmacol Ther 2001;39:251-8.

EUROASPIRE II Study Group. *Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme*. Eur Heart J 2001;22:554-72.

Haynes R, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald H, et al. *Interventions to enhance medication adherence*. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD000011.

Levin ME. *Preventing amputation in the patient with diabetes*. Diabetes Care 1995;18:1383-94.

Weingarten SR, Menning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, et al. *Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness - which ones work? Meta-analysis of published reports*. BMJ 2002;325:1-8.

Nuove strategie farmacologiche per un controllo sempre più intensivo dell'assetto lipidico

Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano

Introduzione

Nel corso degli anni, vari studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato come elevate concentrazioni plasmatiche del colesterolo LDL (C-LDL) siano associate a un aumentato rischio di patologie cardiovascolari. L'effetto proaterogeno del C-LDL e quello antiaterogeno del C-HDL hanno contribuito a meglio definire meccanismi, effetti fisiopatologici e trattamento.

La terapia farmacologica delle ipercolesterolemie prevede soprattutto l'uso delle statine, farmaci in grado di inibire la sintesi epatica del colesterolo, di aumentare l'espressione dei recettori per le LDL e di ridurre le LDL plasmatiche. Studi clinici effettuati con statine hanno consentito riduzioni del C-LDL e benefici clinici mai raggiunti in precedenza, dimostrando come la relazione colesterolo-rischio cardiovascolare sia continua e graduale, ovvero senza un valore soglia al di sotto del quale il rischio si annulli. Tali risultati sono stati recepiti da numerose istituzioni internazionali (es. ATP III) che raccomandano riduzioni significative del C-LDL, specie in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Nonostante le terapie ipolipidemiche disponibili, non tutti i pazienti dislipidemicici sono trattati adeguatamente. Lo studio *Reality* conferma come il raggiungimento delle concentrazioni ottimali del C-LDL raccomandate dalle linee guida si verifichi solamente nel 40% dei pazienti trattati (principalmente con statine) e come, nonostante il mancato raggiungimento degli obiettivi, solo nel 6-16% dei casi il medico decida di aumentare il dosaggio del farmaco, al fine di migliorare la terapia. Scarsa adesione al trattamento, regime dietetico scorretto dei pazienti, errata posologia, terapie concomitanti o fattori geneticamente determinati (mutazioni del recettore per le LDL, dell'apoproteina B100, della *Cholesteryl Ester Transfer Protein* [CETP] ecc.) possono contribuire all'insuccesso del trattamento, suggerendo la necessità di interventi farmacologici diversi o combinati per un controllo più efficace della colesterolemia e per ridurre il rischio cardiovascolare del paziente.

Gli studi PROVE-IT (*The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*), A-to-Z, TNT (*Treating to New Targets*), IDEAL (*Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*), condotti con dosaggi elevati di statine in pazienti a rischio cardiovascolare, hanno dimostrato una riduzione più significativa degli eventi cardiovascolari rispetto a terapie con statine meno potenti o a dosaggi inferiori, confermando l'importanza di un approccio ipocolesterolemico aggressivo. Purtroppo, questi dosaggi si sono rivelati essere associati ad aumentato rischio di miopatie, epatopatie e mortalità non cardiovascolare. Dato che il raddoppio di una dose "convenzionale" di statina provoca solo un'ulteriore modesta riduzione del C-LDL (-6%), associata ad un incremento significativo della tossicità, ne consegue come una terapia combinata di una statina con un altro agente ipolipidizzante possa essere più favorevole in termini di efficacia e di minori effetti collaterali (Fig. 1). Va ricordato come questo approccio terapeutico non sia stato frequentemente utilizzato in passato, se non addirittura riservato ai soli pazienti refrattari alla monoterapia o con severe iperlipidemie genetiche, a causa della scarsa conoscenza

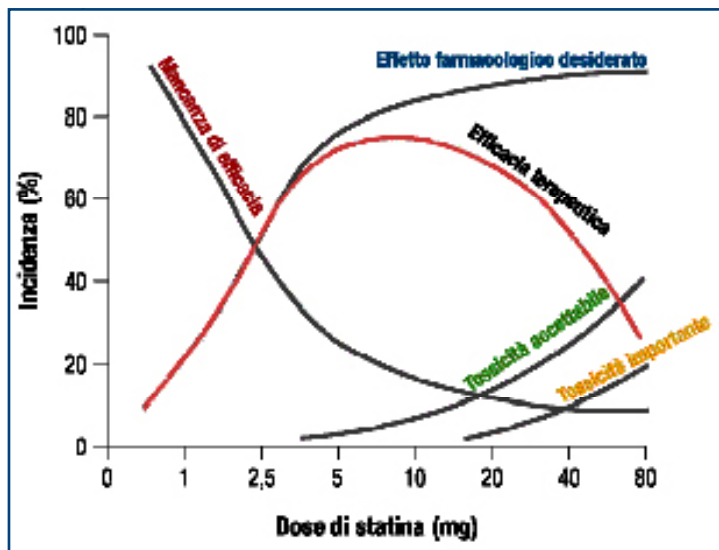


Fig. 1. Relazione dose-effetto delle comuni statine. Modificata da Rowland M, et al. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. 2nd edn. Philadelphia: Lea & Febiger 1989.

circa possibili interazioni farmacologiche.

Recentemente, grazie alle acquisizioni sulle interazioni tra farmaci e alla scoperta di nuove molecole, la terapia combinata sta assumendo un ruolo determinante. Infatti, l'intervento terapeutico mirato al controllo della sintesi endogena e dell'assorbimento intestinale del colesterolo risulta non solo il più efficace, ma soprattutto il più razionale, alla luce delle numerose evidenze epidemiologiche che correlano le concentrazioni del C-LDL con la percentuale di quello assorbito nell'intestino e grazie a una nuova classe di farmaci (vedi oltre) in grado di inibire l'assorbimento intestinale del colesterolo.

Omeostasi del colesterolo

Il contenuto medio di colesterolo in una persona adulta è 140 g, di cui solo 1,2 g soggetti a ricambio giornaliero. Come già ricordato, il colesterolo plasmatico, oltre che dalla biosintesi epatica deriva dall'assorbimento intestinale: ogni giorno assumiamo dalla dieta circa 300-700 mg di colesterolo che si assemblano con gli acidi biliari a circa 1000 mg di colesterolo biliare, formando micelle che ne permettono l'assorbimento intestinale. Circa il 50% del colesterolo nell'intestino tenue viene assorbito dalla mucosa, mentre il rimanente è escreto nelle feci. Una quota analoga di colesterolo viene sintetizzata dal fegato, evidenziando un contributo equipollente delle due vie di rifornimento quotidiano (Fig. 2).

Controllo farmacologico dell'assorbimento intestinale del colesterolo

Nuove importanti acquisizioni circa l'assorbimento intestinale del colesterolo, biliare e dietetico, si sono ottenute con l'identificazione della proteina trasportatrice *Niemann-Pick C1 Like 1* (NPC1L1), localizzata nell'orletto a spazzola delle cellule intestinali. Questa proteina, assieme ad altre, è coinvolta nella captazione e nel controllo dell'omeostasi del colesterolo nell'enterocita, dato che la sua espressione (e pertanto il flusso dello sterolo nella cellula) è aumentata in presenza di bassi contenuti in colesterolo e viceversa. Questo, trasferito dal lume intestinale all'enterocita, è esterificato e assemblato nei chilomicroni, i quali, soggetti a idrolisi enzimatiche dalle lipasi che li depletano in trigliceridi, sono trasformati in *remnants* e captati dal fegato. Il colesterolo in essi contenuto riduce la sua sintesi endogena e l'espressione dei recettori per le LDL, con potenziale aumento delle LDL circolanti. Pertanto, un ridotto assorbimento intestinale di colesterolo ne comporta una minore disponibilità epatica, un'aumentata captazione delle LDL e una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del C-LDL, ponendo le basi per un controllo farmacologico della proteina NPC1L1 (Fig. 2).

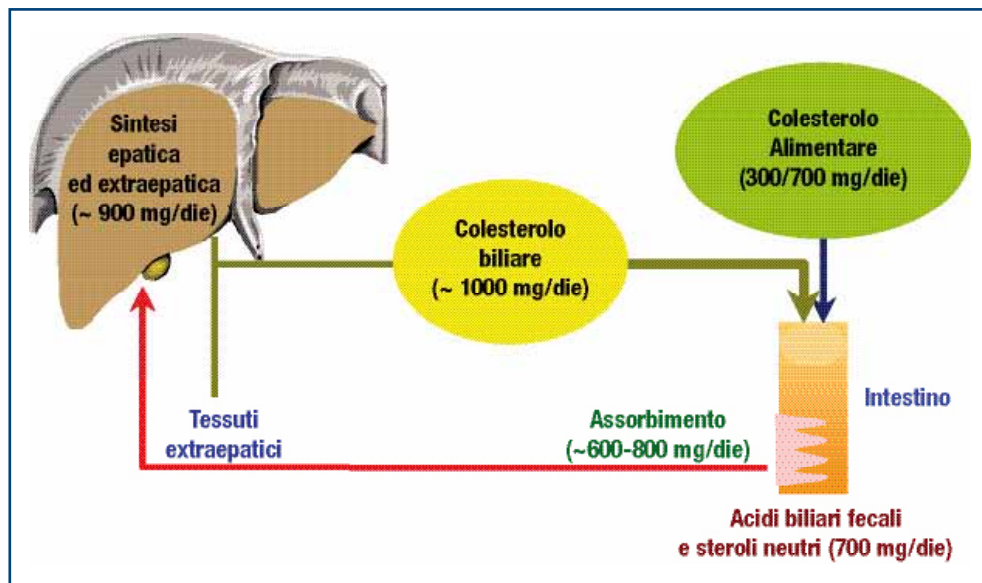


Fig. 2. Omeostasi del colesterolo. Modificata da Champe PC, Harvey RA, in *Biochemistry*. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Raven 1994; Glew RH, in *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th edn. New York: Wiley-Liss 2002: 728-37; Ginsberg HN, Goldberg IJ, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edn. New York: McGraw-Hill 1998: 2138-49; Shepherd J, in *Eur Heart J* 2001;3(Suppl.E):E2-5; Hopfer U, in *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th edn. New York: Wiley-Liss 2002: 1082-150; Bays H, in *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1587-604.

L'ezetimibe, inibitore della proteina NPC1L1: meccanismo di azione, farmacocinetica e interazioni

Il capostipite di questa nuova classe di farmaci, l'ezetimibe, inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo dietetico e biliare nell'orletto a spazzola delle cellule intestinali, agendo sulla proteina NPC1L1. Il farmaco si lega agli enterociti con elevate affinità e specificità; infatti tale legame non si instaura in topi in cui l'espressione della proteina NPC1L1 è stata soppressa. Questa specificità di azione è ribadita dal fatto che l'ezetimibe non inibisce l'attività di enzimi pancreatici, non sequestra acidi biliari e colesterolo, non influenza né l'attività di esterificazione né quella delle lipasi gastrointestinali e non interferisce con l'assorbimento di trigliceridi, estrogeni e progestinici, ma impedisce, in ultima analisi, il trasferimento del colesterolo dal lume intestinale all'enterocita, favorendo l'escrezione fecale (Fig. 2).

Nell'uomo, l'ezetimibe inibisce l'assorbimento del colesterolo del 54%, riduce il C-LDL (-20%), quello totale (-15%), i trigliceridi (-7%) e aumenta il C-HDL (2,7%). La minore diminuzione del C-LDL rispetto all'effetto indotto sull'assorbimento del colesterolo è dovuta a un aumento omeostatico della sintesi endogena del colesterolo.

L'ezetimibe, assunto per os, viene assorbito rapidamente, altrettanto rapidamente captato dalle cellule intestinali e glucuronidato dalle uridindiosfatoglucuronosiltrasferasi (UGT) 1A1 e 1A3. Il glucuronide è farmacologicamente attivo e rappresenta il 90% della concentrazione plasmatica totale dell'ezetimibe, valutata 30 minuti dopo la somministrazione. La concentrazione del glucuronide è massima (45-70 ng/ml) 1-2 ore dopo l'assunzione del principio attivo, che invece raggiunge il picco (4-5 ng/ml) 4-12 ore dopo la somministra-

zione. Il glucuronide è rilasciato al fegato dal sistema portale e riescreto tramite la bile nel lume intestinale, ove si lega alla parete: nell'enterocita esso rappresenta più del 95% della dose somministrata. Sia l'ezetimibe sia il glucuronide si legano avidamente alle proteine plasmatiche (99,7% e 88-92%, rispettivamente) e sono entrambi substrati della glicoproteina P (P-gp, ABCB1) e della *Multidrug Resistance Associated Protein 2* (MRP2, ABCC2) che, assieme alla UGT1A1, ne determinano di conseguenza gli effetti farmacologici. Dall'andamento temporale delle concentrazioni plasmatiche si evince come l'ezetimibe subisca un effetto di ricircolo enteroepatico, importante nel prolungarne l'effetto farmacodinamico. L'ezetimibe viene eliminato immodificato per via fecale (80%), o renale (10%) se in forma di glucuronide.

Situazioni fisiologiche e patologiche possono alterarne la farmacocinetica. Sebbene nell'anziano e nella donna le concentrazioni plasmatiche siano significativamente aumentate, l'effetto ipolipidemizzante è sovrapponibile a quello dell'adulto e non richiede aggiustamenti posologici. Questa attenzione è invece richiesta in casi di nefro- ed epatopatie, poiché le concentrazioni plasmatiche salgono fino a 6 volte oltre la norma. Studi di fase I hanno dimostrato come l'ezetimibe (10 mg) non interagisca con substrati specifici dei citocromi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 e con la N-acetiltrasferasi. Inoltre, non sono riportate interazioni con warfarina, digossina, cimetidina, contraccettivi orali e soprattutto con statine, le cui concentrazioni plasmatiche sono immutate nel caso di doppia terapia ezetimibe-statina. Sebbene due studi condotti con ezetimibe-gemfibrozil o fenofibrato abbiano mostrato un aumento del 50-80% delle concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe, d'altro canto la terapia ezetimibe/fenofibrato possiede un'efficacia complementare sul profilo lipidico in pazienti con dislipidemia mista; è infatti recente l'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) della combinazione ezetimibe-fenofibrato nel trattamento di questa forma di dislipidemia.

Interazioni di rilevanza clinica si verificano nelle combinazioni con ciclosporina o con colestiramina. Mentre nel primo caso si sconsiglia la cosomministrazione con l'immunosoppressore, specie nei pazienti soggetti a trapianto renale (per aumenti da 3 a 10 volte nella concentrazione dell'ezetimibe), nel secondo caso il farmaco deve essere somministrato o 2 ore prima o 4 ore dopo la colestiramina, onde evitarne la riduzione nell'assorbimento da parte della resina. A causa della recente introduzione sul mercato e quindi della mancanza di letteratura, si sconsiglia precauzionalmente l'utilizzo dell'ezetimibe in gravidanza e nei bambini. I suoi effetti avversi più comuni, seppure moderati, sono diarrea e dolori addominali, anche se il rischio di litogenesi non può ancora essere escluso.

L'associazione ezetimibe/statina: vantaggi e aspetti clinici della doppia inibizione

Dato che le concentrazioni plasmatiche del colesterolo sono determinate dalle componenti endogena ed esogena, l'approccio mirato al controllo di questi due contributi risulta non solo il più efficace, ma soprattutto il più razionale. Infatti il trattamento con statine determina un aumento dell'assorbimento del colesterolo, per una risposta omeostatica dell'organismo, mentre la monoterapia con ezetimibe, pur diminuendo l'assorbimento del colesterolo, ne aumenta la sintesi endogena. Per questi motivi, la doppia inibizione operata dall'ezetimibe nell'enterocita e dalla statina nell'epatocita esalta le proprietà farmacodinamiche e gli effetti ipolipidemizzanti dei due farmaci, mediante un meccanismo additivo e cooperativo rispetto alla monoterapia. La combinazione ezetimibe-statina, oltre a diminuire ulteriormente le concentrazioni del C-LDL, ottimizza l'effetto ipocolesterolemizzante e diminuisce i possibili effetti di tossicità. Per quanto riguarda sicurezza e tollerabilità, le percentuali di effetti collaterali dell'associazione

ezetimibe/statine sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle della monoterapia con statine dal momento che, come già indicato, l'ezetimibe non ne modifica la cinetica.

Vari studi clinici hanno riportato gli importanti benefici della duplice inibizione non solo sulla colesterolemia, ma anche su altri parametri, quali la funzionalità endoteliale e la proteina C reattiva, mentre altri sono in corso e saranno completati tra breve.

Nello studio EASE (*Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness*), condotto su 3.030 pazienti a diverso rischio cardiovascolare, con elevato C-LDL secondo le linee guida NCEP-ATP III e già in precedente trattamento con statina, si è valutato l'effetto additivo di un regime di 6 settimane con ezetimibe 10mg/die vs placebo. Nei 1.010 pazienti randomizzati a ricevere placebo (ma sempre in regime statinico), è stata ottenuta un'ulteriore riduzione del C-LDL del 2,7% rispetto all'inizio dello studio, mentre nei 2020 trattati con ezetimibe (aggiunta di ezetimibe alla terapia statinica in atto), la riduzione del C-LDL è stata del 25,8%. Le concentrazioni di C-LDL raccomandate dalle linee guida NCEP-ATP III sono state raggiunte nel 71% dei pazienti cui è stato aggiunto ezetimibe, rispetto al 21% del gruppo cui è stato somministrato statina e placebo. Nel gruppo a più alto rischio cardiovascolare tali percentuali si sono attestate rispettivamente al 69 ed al 17%.

Il confronto dell'efficacia dell'associazione ezetimibe/simvastatina rispetto alla monoterapia con atorvastatina è stato effettuato da Ballantyne et al. in due ampi studi clinici. Il primo, pubblicato nel 2004, è stato condotto su 788 pazienti adulti ipercolesterolemici, divisi in tre gruppi e trattati per 4 diversi periodi di sei settimane ciascuno, con questo schema:

- gruppo A, atorvastatina 10, 20, 40 e infine 80 mg;
- gruppo B, ezetimibe 10 mg (dose fissa)/simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg;
- gruppo C, ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, poi 10/40 per due periodi, e infine 10/80 mg.

Da questo lavoro risulta non solo come l'associazione ezetimibe-simvastatina sia più significativamente efficace nel ridurre il C-LDL rispetto alla monoterapia con atorvastatina (alle concentrazioni di statina corrispondenti) ma anche come aumenti in modo più consistente il C-HDL rispetto alla monoterapia (Fig. 3).

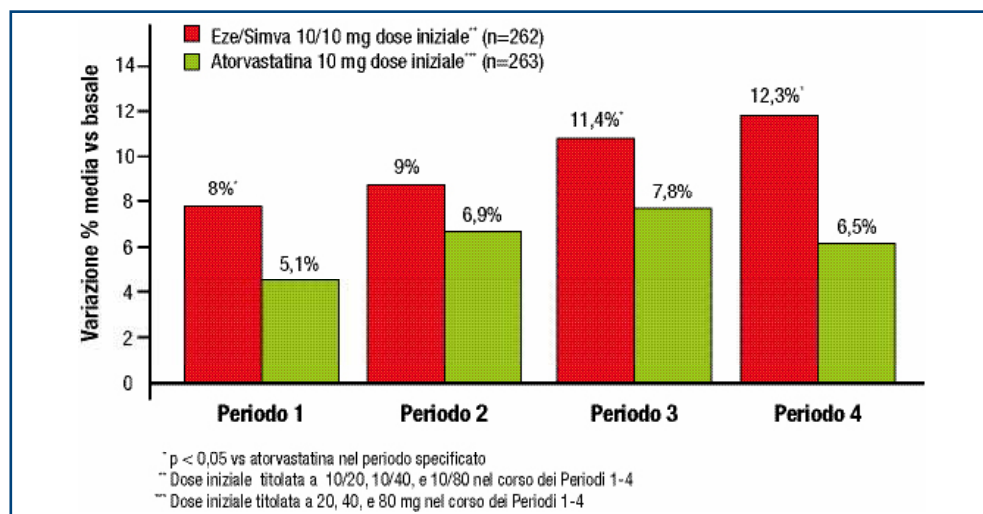


Fig. 3. Effetto dell'associazione ezetimibe/simvastatina vs atorvastatina sul C-HDL. Da Ballantyne CM, et al. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia*. Am J Cardiol 2004;93:1487-94.

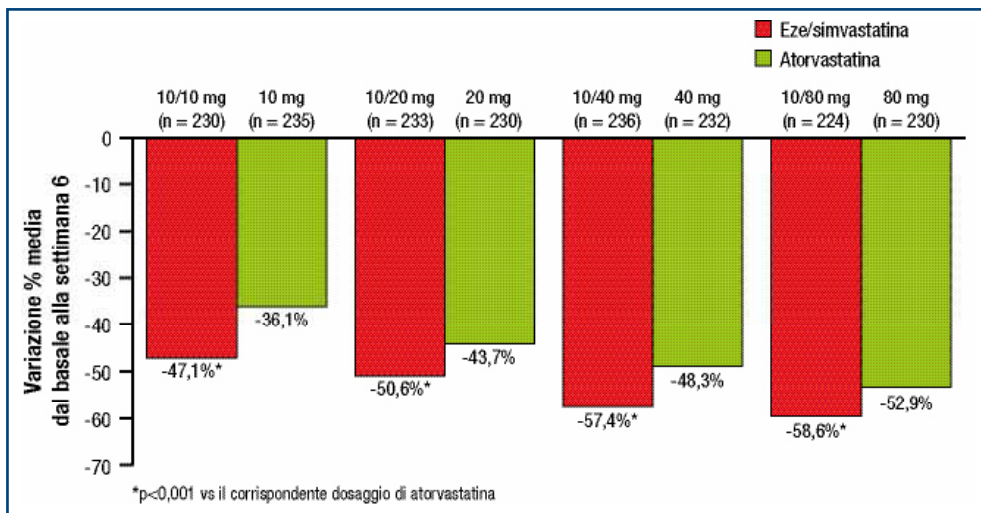


Fig. 4. Effetto dell'associazione ezetimibe/simvastatina vs. atorvastatina sul C-LDL. Da Ballantyne CM, et al. *Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study.* Am Heart J 2005;149:464-73.

Il secondo studio (pubblicato da Ballantyne et al. nel 2005, è stato effettuato su 1902 pazienti con valori di C-LDL superiori alla soglia raccomandata dalle linee guida NCEP-ATPIII, suddivisi in funzione del loro C-LDL basale in 8 bracci diversi e trattati per 6 settimane con atorvastatina (10, 20, 40, 80 mg/die) oppure con l'associazione ezetimibe 10 mg/die-simvastatina (10, 20 40 od 80 mg/die). L'associazione si è dimostrata, a parità di equivalenti

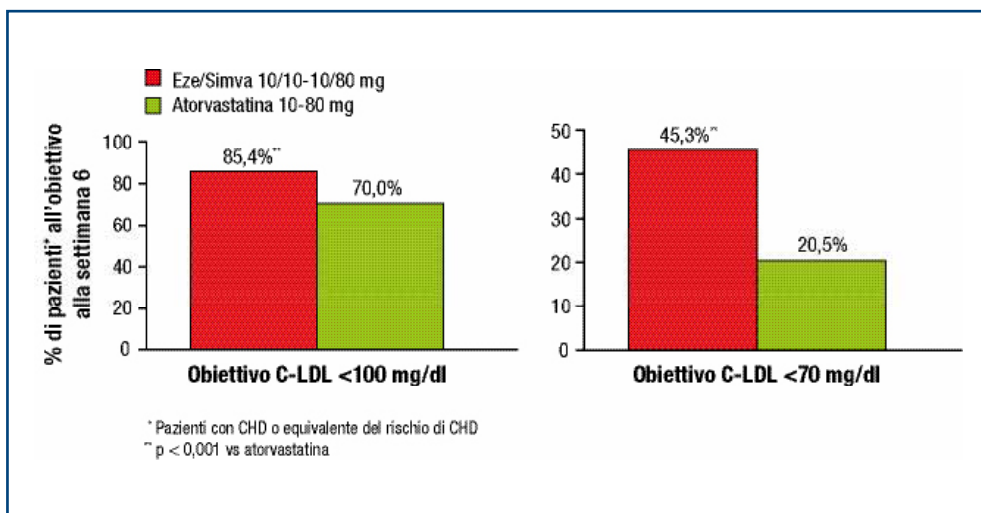


Fig. 5. L'associazione ezetimibe-simvastatina è più efficace della atorvastatina in monoterapia nel raggiungimento degli obiettivi NCEP-ATP III. Da Ballantyne CM, et al. *Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study.* Am Heart J 2005;149:464-73.

di statina utilizzati, sempre più efficace rispetto alla monoterapia non solo nel diminuire il C-LDL (Fig. 4), ma anche nel raggiungere gli obiettivi più restrittivi del C-LDL raccomandati dalle linee guida NCEP-ATPIII per quelle popolazioni a maggior rischio cardiovascolare, per le quali si auspicano valori di C-LDL <100 od addirittura < 70 mg/dl (a seconda del grado di rischio) (Fig. 5).

È stato recentemente completato da Goldberg et al., uno studio effettuato su 1229 pazienti (età 18-80 anni) affetti da diabete di tipo 2 ed ipercolesterolemia, (C-LDL > 100 mg/dl, TG < 400 mg/dl e HbA1c < 8,5%). Questa popolazione, considerata a rischio cardiovascolare anche a causa delle elevate concentrazioni di TG, C-LDL, LDL piccole e dense e delle basse di C-HDL, è stata selezionata per analizzare gli effetti di un intervento ipolipidemizzante aggressivo. Lo scopo dello studio è stato il confronto dell'efficacia e della sicurezza di sei settimane di trattamenti così strutturati:

- ezetimibe 10 mg/die-simvastatina 20 mg/die (dosaggio abituale raccomandato per l'associazione), rispetto alla atorvastatina in monoterapia (10 o 20 mg/die);
- ezetimibe 10 mg/die-simvastatina 40 mg/die (dosaggio immediatamente superiore), rispetto alla atorvastatina 40 mg/die in monoterapia.

L'obiettivo primario, ovvero la diminuzione del C-LDL rispetto ai valori basali, è stato raggiunto più significativamente nei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina 10-20 mg/die (-53,6%) rispetto a quelli in cura con la sola atorvastatina (10-20 mg/die, rispettivamente -38,3 e -44,6%; $p < 0,001$); lo stesso si è verificato anche ai dosaggi superiori (-57,6% con ezetimibe-simvastatina 10/40 mg/die, vs -50,9% con atorvastatina 40 mg), a dimostrazione dell'efficacia del trattamento combinato. Il raggiungimento delle concentrazioni di C-LDL < 70 mg/dl, raccomandate per i diabetici ad alto rischio cardiovascolare, è stato ottenuto nel 59,7% dei pazienti trattati con la dose inferiore di ezetimibe-simvastatina, mentre solo nel 21,5% e nel 35% di quelli trattati con atorvastatina 10 o 20 mg. La dose immediatamente superiore ha portato questa soglia al 74,4% nei pazienti trattati con l'associazione, rispetto al 55,4% in quelli cui è stata somministrata atorvastatina 40 mg. Il raggiungimento dell'obiettivo del C-LDL < 100 mg/dl (raccomandato in generale nei pazienti con diabete di tipo 2) è stato significativamente superiore solo (90,3%) nei pazienti con terapia di associazione alle dosi abituali, rispetto a quelli trattati con atorvastatina 10 e 20 mg/die (rispettivamente 70 e 82,1%). Nello studio, sono stati anche valutati gli effetti dei trattamenti sulle concentrazioni di colesterolo totale e non-HDL, dimostrando sempre una maggior efficacia da parte dell'associazione rispetto all'equivalente dosaggio di atorvastatina; invece, l'azione positiva sulle concentrazioni di proteina C altamente reattiva e sui trigliceridi è documentata solo alle concentrazioni abituali. Dal momento che questi benefici terapeutici sono ottenuti a parità di sicurezza e tollerabilità rispetto alla monoterapia con statina, l'utilizzo dell'associazione ezetimibe-simvastatina può essere esteso anche in questa categoria di pazienti.

Tra i numerosi studi in corso con *end-point* clinici, il ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*) ha lo scopo di valutare l'effetto dell'ezetimibe sulle lesioni vascolari tramite valutazione della regressione dello spessore medio-intimale carotideo in 725 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote trattati con simvastatina 80 mg/ezetimibe 10 mg o placebo mg o con la sola simvastatina ad un dosaggio di 80 mg.

Lo studio SEAS (*Simvastatin and the Ezetimibe in Aortic Stenosis*) prevede il coinvolgimento di 1400 pazienti a elevato rischio coronarico (stenosi aortica asintomatica), trattati con simvastatina 40 mg/ezetimibe 10 mg o placebo, per esaminare la progressione della stenosi e soprattutto la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Uno studio condotto in pazienti con insufficienza renale cronica (ad alto rischio di complicanze cardiovascolari) ha confermato il vantaggio di una terapia combinata simvastatina 20

mg/ezetimibe 10 mg nella riduzione delle LDL, ed è stato propedeutico per lo studio SHARP (*Study of Heart And Renal Protection*) in pazienti nefropatici cronici trattati con le stesse modalità, per valutare l'effetto della combinazione ezetimibe/simvastatina nei confronti di eventi cerebro- e cardiovascolari maggiori.

Nello studio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin/Inegy Efficacy International Trial*) si confronterà l'efficacia dell'associazione ezetimibe 10 mg/simvastatina 40 mg rispetto alla monoterapia con simvastatina 40 mg in 10.000 pazienti con sindrome coronarica acuta, nel ridurre morte, infarto del miocardio e riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta o rivascularizzazione.

Infine, l'associazione ezetimibe/simvastatina è stata contemplata anche in un braccio dello studio COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), effettuato in pazienti con ischemia miocardica e patologia coronarica conclamata, per valutare il potenziale effetto benefico su morte e infarto miocardico da parte di un intervento di *stent* coronarico in aggiunta a diversi trattamenti farmacologici.

Riassumendo, alla luce di queste evidenze cliniche e sperimentali, ne consegue come la combinazione di farmaci con meccanismi complementari, ovvero la "doppia inibizione" della sintesi e dell'assorbimento del colesterolo, rappresenti l'approccio terapeutico innovativo e ottimale per il controllo dell'ipercolesterolemia in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, compresi quelli con diabete mellito di tipo 2.

Bibliografia di riferimento

Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. *Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption*. *Science* 2004;303:1201-4.

Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. *Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia*. *Am J Cardiol* 2004;93:1487-94.

Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. *Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia*. *Int J Clin Pract* 2004;58:653-8.

Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia*. *Int J Clin Pract* 2004;58:746-55.

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.

Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. *The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132-7.

Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-9.

Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, et al. *Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study*. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1579-88.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation* 2004;110:227-39.

Kesaniemi YA, Miettinen TA. *Cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population*. *Eur J Clin Invest* 1987;17:391-5.

Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. *Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions*. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467-94.

Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. *A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial.* Mayo Clin Proc 2005;80:587-95.

Shepherd J. *Combined lipid lowering drug therapy for the effective treatment of hypercholesterolaemia.* Eur Heart J 2003;24:685-9.

Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. *Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans.* Circulation 2002;106:1943-8.

Finito di stampare nel mese di Giugno 2007
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacineditore.it



