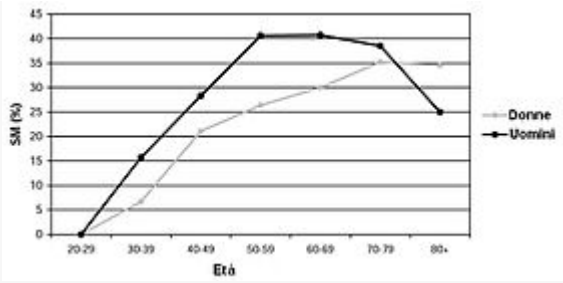
Per **sindrome metabolica** (detta anche **sindrome X**, **sindrome da insulino-resistenza**,**CHAOS**[1] o **sindrome di Reaven**) si intende, in ambito medico, una situazione clinica ad alto rischio cardiovascolare che comprende una serie di fattori di rischio[2] e di sintomi che si manifestano contemporaneamente nell'individuo. Questi sono spesso correlati allo stile di vita della persona (peso eccessivo, vita sedentaria) o a situazioni patologiche preesistenti (obesità,ipercolesterolemia - presenza di un elevato tasso di colesterolo nel sangue - ecc.). Colpisce un'elevata percentuale della popolazione a livello mondiale, principalmente d'età avanzata.

Gli studi svolti confermano che gli individui colpiti dalla sindrome metabolica, che non cambiano drasticamente il proprio stile di vita, hanno un elevato tasso di mortalità legato a problemi cardiovascolari.

La scoperta della sindrome



Sindrome metabolica: incidenza a seconda dell'età e del sesso

Il termine sindrome metabolica sembra risalire agli anni cinquanta, ma è divenuto di uso comune a partire dal 1970; tuttavia già nei primi anni venti erano stati constatati i legami presenti tra i fattori di rischio e il diabete.[4][5]

Il medico marsigliese Jean Vague, nel 1947, aveva fatto un'interessante scoperta sulle persone affette da obesità: aveva notato che esse erano predisposte a diabete, aterosclerosi, gozzo (ingrossamento della tiroide) e calcolosi urinaria.[6]Nella seconda metà degli anni sessanta Avogaro e Crepaldi con i loro collaboratori descrissero sei pazienti che presentavano moderati segni di obesità, ipercolesterolemia e una marcata ipertriglicemia; tali segni migliorarono con unadieta ipocalorica povera di carboidrati.[7] Nel 1977 Haller usò il termine "sindrome metabolica" per intendere un'associazione di obesità, diabete mellito e steatosiepatica, descrivendo in aggiunta i fattori di rischio dell'arterosclerosi.[8] Nello stesso anno Singer usò il termine per indicare una concomitanza di sintomi quali obesità, gozzo, diabete mellito e ipertensione arteriosa.[9]

Nel 1977-78 Gerald B. Phillips mise in discussione la tesi secondo cui i fattori di rischio all'origine dell'infarto del miocardio concorrano a formare una «costellazione di anormalità» e che questi non solo erano associate a malattie del cuore ma anche con obesità e altri fattori clinici, la cui identificazione avrebbe potuto prevenire le malattie cardiovascolari. Phillips ipotizzava che tale fattore avesse strette correlazioni con gli ormoni sessuali.[10][11]

Il nome della sindrome

Nel 1988 Gerald M. Reaven[12] ha definito *sindrome X* la manifestazione simultanea di insulino-resistenza, iperinsulinemia, stati pre-diabetici o diabete mellito di tipo 2 conclamato, dislipidemia, obesità centrale, iperuricemia (una concentrazione alta di acido urico nel sangue), e ipertensione arteriosa, considerandola una condizione clinica che precede lo sviluppo di complicanze vascolari. Ad essa si associa un'aumentata incidenza di cardiopatia ischemica, disfunzioni del ventricolo sinistro e scompenso cardiaco. Tutto ciò comporta un forte incremento del rischio di mortalità per cause cardiovascolari. Tale sindrome era conosciuta anche con il nome di Sindrome di Reaven, in suo onore.

Le stesse patologie cardiovascolari inducono, a loro volta, insulino-resistenza e aumentano la probabilità che si sviluppi nel tempo un diabete mellito di tipo 2. La sindrome X è stata definita anche *sindrome da insulino-resistenza* e successivamente *sindrome metabolica cardiovascolare*.

Attualmente la sindrome è stata rinominata *plurimetabolica* e comprende l'associazione di insulino-resistenza, iperinsulinemia, obesitàcentrale, intolleranza glucidica o diabete mellito di tipo 2, iperuricemia, dislipidemia e ipertensione arteriosa. Su quasi tutti i testi è ancora comune trovare la dicitura di *sindrome metabolica*, mentre in Australia tale sindrome è conosciuta con il nome di *CHAOS*.

Criteri per l'identificazione

Nel 2005 l' International Diabetes Federation[13] ha rivisto i criteri diagnostici, proponendo come metodo per identificare la patologia la presenza nello stesso paziente di 2 dei seguenti disordini:

- Glicemia a digiuno: oltre 100 mg/dl stadio IFG;
- Ipertensione arteriosa: oltre i 130/85 mm Hg o terapia ipotensivante;
- Ipertrigliceridemia: oltre i 150 mg/dl;
- Ridotto colesterolo HDL: 40 mg/dl nei maschi, 50 mg/dl nelle femmine o terapia ipolipemizzante,

associati a una circonferenza vita oltre i 94 cm nei maschi, 80 cm nelle femmine per i pazienti di etnia Europide (i parametri variano in base al gruppo etnico di appartenenza).

A questi si aggiunge un importante fattore di rischio, l'età, che è determinante a partire dai 45 anni negli uomini e dai 55 nelle donne.

Epidemiologia

Le differenti definizioni della sindrome hanno determinato la rilevazione di una serie di valori di prevalenza nella popolazione, variabili dallo 0,8 al 35,3%. Molti studi epidemiologici infatti hanno valutato i vari aspetti della sindrome metabolica valutandoli singolarmente, e solo alcuni di essi l'hanno considerata come un "cluster" (termine di derivazione inglese usato in campo scientifico per indicare un gruppo) di fattori di rischio e, in quanto tale, ne hanno stimato la prevalenza nella popolazione generale. Ciò rende ragione dell'ampio range di prevalenza dei valori che vengono riportati nella letteratura medica.

Studi svolti

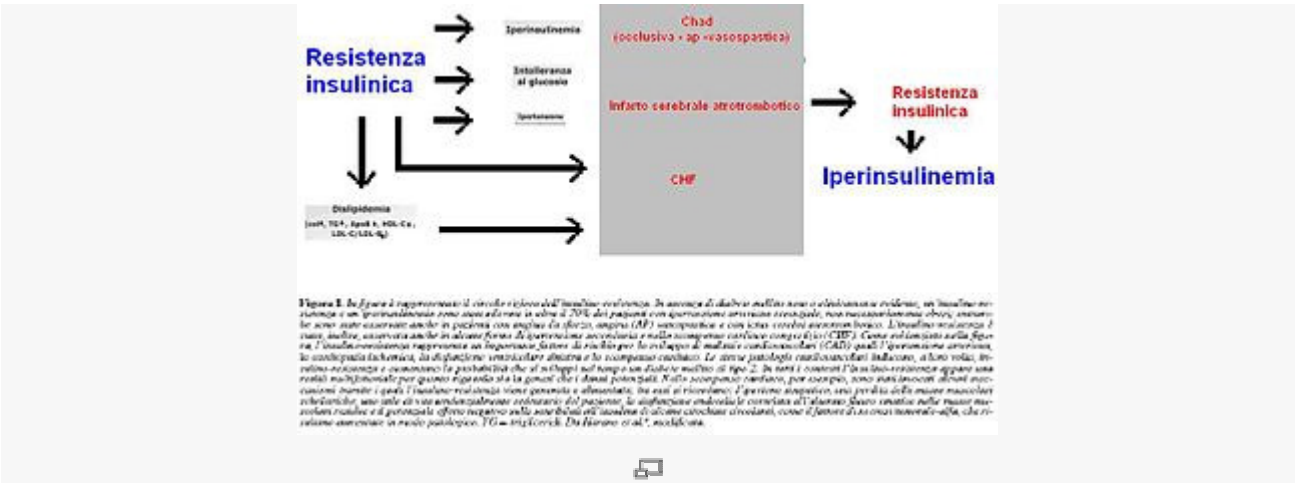
Secondo i dati di uno studio prospettico randomizzato[14] di un campione tratto dalla popolazione di Brunico, comune della Provincia di Bolzano, con età superiore a 40 anni, circa il 19% degli Italiani non diabetici di età superiore ai 45 anni potrebbe essere affetto da sindrome metabolica. Inoltre risulta che il soggetto non diabetico affetto da tale stato morboso non si differenzia in maniera sensibile da chi non ha la sindrome per quel che riguarda sesso, colesterolo-LDL e fumo, cioè 3 dei 5 fattori classici di rischio cardiovascolare (gli altri 2 sono età e pressione arteriosa). Chi invece è affetto da sindrome ha un indice di massa corporea, ovvero il rapporto tra massa ealtezza di un individuo con il quale si rileva il proprio peso forma, molto maggiore mentre minore è l'esercizio fisico svolto. Ad oggi abbiamo risposte certe circa la corrispondenza di esiti clinici infausti con la sindrome metabolica così individuata.

Nel primo studio prospettico, condotto in Finlandia, un campione di individui di sesso maschile di età media al di sotto della quinta decade manifestava, nelle persone affette da tale patologia, secondo i criteri individuati in accordo con un'organizzazione mondiale della salute (NCEP-ATP III) un rischio di mortalità totale e cardiovascolare entro i 10 anni più di 3 volte superiore di chi non era affetto da tale malattia. A questo primo studio sono seguiti almeno altre quattro ricerche su campioni della popolazione generale, in cui erano rappresentati entrambi i sessi. Di comune accordo la comunità medica ha riportato che la sindrome costituisce un fattore di rischioindipendente per quel che riguarda la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Sembra inoltre emergere che in termini proporzionali, ma non assoluti, la sindrome conferisca un rischio molto maggiore alle donne che agli uomini.

In Italia

In Italia, la sindrome metabolica interessa circa il 25% degli uomini e addirittura il 27% delle donne. Sono dei numeri altissimi, che equivalgono a circa 14 milioni di individui.[15]

Eziologia



Il circolo vizioso dell'insulino resistenza.

Insulino-resistenza

Secondo le ultime analisi l'insulino-resistenza riveste un ruolo centrale nella genesi della sindrome. L'iperinsulinemia, suo derivato, è risultata un fattore di rischio indipendente per la cardiopatia ischemica; contribuisce all'esordio precoce del diabete, nonché alla sua progressione, e concorre alla comparsa delle numerose altre condizioni patologiche associate che si traducono in fattori di rischiocardiovascolare.[15]

Definizione

Per insulino-resistenza si intende una condizione nella quale le quantità fisiologiche di insulina producono una risposta biologicaridotta, cioè una riduzione dell'azione precoce dell'insulina sul controllo glucidico dopo il pasto; ad esso è associata un'inadeguata soppressione insulinica durante il digiuno notturno, in presenza di una sintesi conservata. Ne segue un'alternanza tra insulino-resistenza e iperinsulinemia, verificabile con il riscontro di elevate concentrazioni insuliniche a digiuno e dopo i pasti.

Una ridotta soppressione dell'insulina durante il digiuno notturno si verifica anche in caso di iperinsulinemia e non è necessariamente associata a insulino-resistenza. L'insulino-resistenza, peraltro, non è sempre associata all'iperglicemia e non è dunque prerogativa esclusiva dei pazienti diabetici[15]. La dimostrazione del ruolo fondamentale dell'insulino-resistenza e dell'iperinsulinemia nel determinare le patologie cardiovascolari è documentata dagli studi clinici.

Studi effettuati

Nello studio di Despres[16] sono stati valutati alcuni parametri dalle analisi del sangue relativi al profilo lipidico (colesterolo totale,colesterolo HDL, trigliceridi, valori plasmatici di apolipoproteina B) e glucidico (valori ematici di insulina a digiuno) di 2103 soggetti di sesso maschile, di età compresa fra 45 e 76 anni, presi a campione della popolazione del Québec. L'analisi fu eseguita a partire dal 1973, lungo un periodo di cinque anni, per determinare l'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e cardiopatia ischemica nel corso di una lunga indagine.

N. pazienti : 26	%		discostamento
età	57.88	(media)	11.26
maschi	50.00		
ipeitsei	100.00		
diabetici	84.00		
ipertrigliceridemici	73.91		
ipercolesterolemici	80.77		
adiposità addominale	44.62		
familiarità coronaropatica	60.87		
fumatori	52.17		
altezza	164.86	(media)	11.12
peso	78	(media)	12.95
BMI	28.64		3.65
BMI < 25	14.29		
BMI fra 25 e 30	52.33		
BMI > 30	38.10		
WMSI base	1.10	(media)	0.22
WMSI picco	1.14	(media)	0.27
test dipiridamolo pos	26.92		
tes ergometrico pos	16.00		
modif ecg durante test	23.06		

Illustrazione di esami medici condotti su un campione di 26 pazienti affetti da sindrome metabolica

Durante lo studio è stata osservata un'insulinemia a digiuno decisamente più elevata ($p < 0,001$) nei pazienti in cui sono stati registrati eventi ischemici. L'associazione iperinsulinemia-cardiopatia aterosclerotica ha mantenuto questo tasso elevato anche dopo una correzione dei livelli di trigliceridi, apolipoproteina B, colesterolo LDL e colesterolo HDL. Perciò le elevate concentrazioni plasmatiche di insulina in soggetti non diabetici, e quindi classificabili come "insulino-resistenti", erano associate a un incremento della cardiopatia ischemica indipendentemente dal profilo lipidico (benché un'alterazione di quest'ultimo in senso pro-aterogeno abbia un effetto sinergico l'iperinsulinemia). Altri autori, fra cui Lehto et al.[17]), hanno valutato l'associazione tra i valori di insulinemia a digiuno, l'eventuale presenza contemporanea di altri fattori di rischio cardiovascolare e il rischio dimorte per cardiopatia ischemica in 510 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (253 uomini e 257 donne).

Nei soggetti di sesso maschile si è riscontrato un aumento significativo in termini statistici della mortalità per cause cardiovascolari se i valori di insulinemia erano superiori ai 140 pmol/l ($p = 0,006$); la stessa associazione non ha evidenziato però alcuna rilevanza statistica nelle donne ($p = 0,090$). Il valore predittivo dell'iperinsulinemia riguardo alla morte per cardiopatia ischemica è risultato indipendente dai convenzionali fattori di rischio cardiovascolare, ma non da quei fattori di rischio legati alla condizione patologica di insulino-resistenza/iperinsulinemia (obesità centrale, ipertrigliceridemia, ipocolesterolemia HDL), che sembrano piuttosto potenziarlo.

Oltre al ruolo svolto nel metabolismo glucidico, l'insulina contribuisce alla regolazione del metabolismo lipidico e proteico e della pressione arteriosa, interferendo con la funzione piastrinica e con l'equilibrio tra fattori protrombotici e modulatori della fibrinolisi endogena. Regola inoltre gli stimoli proliferativi sulle cellule muscolari lisce della parete vascolare e influenza la funzione endoteliale: tutto ciò spiega il possibile ruolo che l'insulino-resistenza esercita nel determinismo della sindrome metabolica.

Non sono ancora noti né i meccanismi con cui si instaura l'insulino-resistenza né i siti di interazione insulina-superficie cellulare-comparto intracellulare, nei quali la catena di segnali prodotti dall'ormone si interrompe, impedendo un adeguato utilizzo del glucosio circolante. L'insulino-resistenza si sviluppa quasi sicuramente molto prima della sindrome metabolica e di altre patologie cliniche più avanzate, come lo stesso diabete mellito di tipo 2 e l'arterosclerosi, apparendo in tutti i contesti come una realtà multifattoriale sia in merito alla genesi che ai danni potenziali.[15][18]

Stati pre-diabetici e intolleranza glucidica]

Gli stati pre-diabetici e il diabete mellito di tipo 2 conclamato sono essi stessi fattori di rischio cardiovascolare annoverati nell'ambito della sindrome metabolica. I pazienti con alterata tolleranza glucidica o con

iperglicemia a digiuno mostrano le caratteristiche cliniche della sindrome da insulino-resistenza, con un rischio relativo di sviluppare complicanze macrovascolari (e in particolare cardiopatia ischemica) di due-tre volte superiore a quello di soggetti sani di pari età.

Cause di morte

Nei pazienti diabetici la patologia cardiovascolare e cerebrovascolare è responsabile del 65% dei decessi e di questo 65%, il 40% è imputabile a cardiopatia ischemica, il 15% ad altre forme di cardiopatia e il 10% ad eventi cerebrovascolari[19].

Obesità [modifica]

Si definisce obeso un individuo la cui massa di tessuto adiposo sia eccessiva per la sua struttura corporea, costituisce, da solo, un fattore di rischio per la salute in genere.



Peso ideale per l'altezza

Uomini				Donne			
Altezza	peso	Altezza	Peso	Altezza	peso	Altezza	Peso
154	56.6	173	68.7	143	46.4	161	56.9
155	57.2	174	69.4	144	47	162	57.6
156	57.9	175	70.1	145	47.5	163	58.3
157	58.6	176	70.8	146	48	164	58.9
158	59.3	177	71.6	147	48.6	165	59.5
159	59.9	178	72.4	148	49.2	166	60.1
160	60.5	179	73.3	149	49.8	167	60.7
161	61.1	180	74.2	150	50.4	168	61.4
162	61.7	181	75	151	51	169	62.1
163	62.3	182	75.8	152	51.5		
164	62.9	183	76.5	153	52		
165	63.5	184	77.3	154	52.5		
166	64	185	78.1	155	53.1		
167	64.6	186	78.9	156	53.7		
168	65.2			157	54.3		
169	65.9			158	54.9		
170	66.6			159	55.5		
171	67.3			160	56.2		
172	68						

L'ingrandimento della cellula adiposa vede attivare una complessa risposta cellulare. Un ruolo primario è esercitato dalleadipochine (le molecole proteiche citochine, o molecole simil-citochiniche), la cui regolazione nell'adipocita risente della dimensione delle riserve energetiche cellulari. Fra esse, troviamo:

- Leptina, questo ormone, secreto dagli adipociti ha la caratteristica di inviare un segnale di sazietà all'ipotalamo, tale sensazione si diffonde a tutto l'individuo. Viene prodotto in base alla dimensione della cellula adiposa allo scopo di scongiurare l'incremento di volume cellulare. Esercita molteplici effetti favorevoli su dimensioni e distribuzione deltessuto adiposo, sulla fertilità femminile e regola alcuni processi infiammatori;

- TNF-alfa, (dove TNF è un acronimo di Tumour Necrosis Factor, fattore di necrosi tumorale) che viene prodotto dagli adipociti nelle condizioni di insulino-resistenza e di ipertrofia della cellula adiposa[20], provoca insulino-resistenza, questo perché altera la trasmissione del segnale insulinico mediante la repressione dell'espressione del genere di IRS1, uno dei fattori post-recettoriali responsabili dell'effetto intracellulare dell'insulina.

- Interleuchina-6, una molecola che induce la sensazione di stanchezza, che viene prodotta e rilasciata dal tessuto adiposo in quantità biologicamente significative; se ne riscontrano aumenti nell'obesità e negli stati di insulino-resistenza epatica[21], provocando l'attivazione di processi infiammatori[22];

- Adiponectina, che viene prodotta e rilasciata dal tessuto adiposo in quantità biologicamente significative; l'espressione è inibita negliadipociti nelle condizioni di insulino-resistenza e di ipertrofia della cellula adiposa[20][23]; ha azione diretta insulino-sensibilizzante sul fegato, è inversamente correlata all'insulino-sensibilità periferica e svolge azione anti-infiammatoria in antagonismo diretto rispetto a TNF-alfa e interleuchina-6.[24]

- Le adipocitochine, sono delle proteine "messaggere" di segnali importanti per i meccanismi dell'infiammazione.

Alterazioni del metabolismo lipidico

Le alterazioni del profilo lipidico che caratterizzano la sindrome metabolica sono verosimilmente secondarie all'insulino-resistenza, che modifica la fisiologica soppressione del rilascio di acidi grassi da parte del tessuto adiposo nella fase post-prandiale. La maggiore disponibilità di precursori condiziona un aumento della sintesi di C-LDL da parte del fegato e una maggiore disponibilità di trigliceridi nella circolazione sistemica.

L'insulino-resistenza si associa ad una ridotta attività delle lipoproteinlipasi di origine endoteliale che, in condizioni fisiologiche, contribuiscono alla sottrazione di trigliceridi dal flusso circolatorio e all'utilizzo dei prodotti del loro catabolismo come fonte energetica da parte dell'apparato muscolo-scheletrico. Anche le LDL sono più ricche di trigliceridi e assumono l'aspetto di particelle più piccole e dense di quelle presenti nei soggetti con normale sensibilità all'insulina, manifestando una maggiore aterogenicità.[15][25]

- Con il termine catabolismo s'intende l'insieme dei processi di eliminazione che hanno come prodotti finali sostanze più semplici e povere di energia, liberando quella in eccesso sotto forma di energia chimica ed energia termica.

Le modificazioni indotte dall'insulino-resistenza sul metabolismo lipidico favoriscono lo sviluppo di obesità, che nei pazienti con sindrome metabolica assume un aspetto centrale con distribuzione viscerale dell'adipe soprattutto a carico dell'addome (Borsa omentale e sottocutaneo). L'insulino-resistenza modifica l'equilibrio tra fattori protrombotici e regolatori della fibrinolisi endogena a favore dei primi, contribuendo anche attraverso questo meccanismo all'aterosclerosi precoce e all'instabilità delle placche ateromasiche.

L'iperinsulinemia e un'eventuale iperglicemia agiscono in modo sinergico con l'insulino-resistenza nel favorire una generica condizione di "trombofilia". Tra le anomalie più comuni del sistema emocoagulativo si segnalano l'iperattività piastrinica, l'incremento dei livelli plasmatici di alcuni precursori trombinici così come della stessa trombina e del D-dimero, e infine l'aumento di alcuni inibitori fisiologici della fibrinolisi come l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 e l'inibitore trombin-attivabile della fibrinolisi[26][27].

- Per trombofilia si intende una malattia ematologica, dovuta ad una coagulazione eccessiva del sangue, sviluppando di conseguenzatrombosi ed embolie, sia venose che arteriose.

A tutto questo si associa un'importante disfunzione endoteliale che si esprime principalmente con una riduzione dei vasodilatatori fisiologici (ossido nitrico, prostacicline) e con un aumento dei fattori ad azione pro-aggregante e vasocostrittrice (endotelina-1).[28].

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è una delle componenti cliniche costanti nella sindrome metabolica. Nel diabete mellito può essere una condizione clinica associata che si comporta come un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, o la conseguenza della nefropatia diabetica, la quale esordisce con la microalbuminuria e progredisce successivamente verso la sindrome nefrosica e l'insufficienza renale cronica.

- Si definisce nefropatia diabetica l'insieme di alterazioni che coinvolgono il rene.

L'insulino-resistenza come causa dell'ipertensione arteriosa

Valori dell' ipertensione arteriosa	
Diastolica	
< 80	ottimale
< 85	Normale
85-89	Moderata
> 89	primo stadio di ipertensione
Sistolica	
< 120	Ottimale
< 130	Normale
130-139	medio - elevata
> 139	primo stadio di ipertensione

Il ruolo dell'insulino-resistenza nella genesi dell'ipertensione arteriosa è documentato dall'osservazione che, in assenza di diabete mellito noto o clinicamente evidente, un'insulino-resistenza e un'iperinsulinemia sono state rilevate in oltre il 70% dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, non necessariamente obesi. La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con diabete mellito è circa doppia rispetto a quella della popolazione generale e tende ad aumentare in funzione dell'età, della durata della malattia diabetica, della presenza di obesità e di complicanze macro e microvascolari. La condizione di insulino-resistenza/iperinsulinemia si associa alla riduzione della vasodilatazione endotelio-dipendente.

L'aumento delle concentrazioni di insulina circolante favorisce il riassorbimento renale di sodio e di acqua, una maggiore risposta vasocostrittrice all'aldosterone e all'angiotensina II, una ridotta azione dell'ormone natriuretico atriale, la stimolazione dell'attività nervosa simpatica e la modificazione di fattori locali di regolazione del tono vascolare, con inevitabili ripercussioni sulla pressione arteriosa sistemica. Inoltre la stimolazione dei fattori di crescita mediata dall'iperinsulinemia, soprattutto di quelli che agiscono sulla muscolatura liscia vasale come l'*insulin-like growth factor-1*, contribuisce alla vasocostrizione periferica e quindi all'aumento delle resistenze vascolari periferiche totali.[29]

L'ipertensione arteriosa accelera la progressione dei danni microvascolari e macrovascolari indotti dal diabete e dagli altri fattori di rischio cardiovascolare e aumenta la probabilità di eventi clinici di tipo

ischemico, come dimostrato nello studio osservazionale UKPDS36 (UK Prospective Diabetes Study)[13]. Esiste una correlazione positiva tra valori progressivamente più elevati di pressione sistolica e la maggiore incidenza di infarto miocardico, che risulta peraltro di circa due volte più frequente per ciascun punto dipressione sistolica media nei pazienti diabetici.

Oltre ad accelerare i processi di aterosclerosi vascolare, l'ipertensione arteriosa danneggia anche il miocardio modificandone la struttura, la funzione diastolica e quella sistolica. Il risultato finale è il rimodellamento del ventricolo sinistro, fenomeno progressivo ed evolutivo verso l'insufficienza cardiaca. È stata dimostrata una stretta associazione tra diabete mellito e ipertensione arteriosa con lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, con un conseguente impatto maggiore del solo diabete sullo spessore della parete e dell'associazione diabete/ipertensione sulla massa ventricolare totale.[30]

La funzione ventricolare sinistra è compromessa sia nei pazienti affetti dalla sola ipertensione che in quelli affetti dal solo diabete, anche se l'entità della compromissione è decisamente più rilevante in coloro che presentano entrambe le patologie. Anche i fenomeni di morte cellulare programmata (apoptosi) vengono facilitati dalla coesistenza di ipertensione arteriosa e di diabete mellito attraverso l'aumento delle concentrazioni di angiotensina II secondario all'iperattivazione del sistema rennina-angiotensina.

D'altro canto l'aumento dello stress ossidativo secondario alla disfunzione endoteliale, associato all'insulino-resistenza, di per sé sembra facilitare il fenomeno dell'apoptosi a livello delle cellule miocardiche, che vanno incontro a necrosi, e contribuire in tal modo allo sviluppo della cardiomiopatia descritta nei pazienti diabetici.[31]

Conclusioni sul ruolo [modifica]

In definitiva i pazienti con sindrome metabolica presentano un rischio elevato di sviluppare precocemente l'aterosclerosi, una malattiacronica delle arterie, e le sue complicanze. Riconoscere tale condizione permette di identificare i soggetti il cui profilo di rischio impone drastiche misure di correzione dello stile di vita. Volendo raggiungere i normali valori del peso corporeo ideale, del profilo glico-lipidico e dei valori di pressione arteriosa, bisogna sia fare attività fisica e seguire una dieta equilibrata sia vietare comportamenti scorretti e nocivi (quali il fumo).

Relazioni con la cardiopatia ischemica

Il termine "fattore di rischio" apparve per la prima volta nel titolo di un articolo medico del 1963 e divenne successivamente ampiamente accettato anche per caratterizzare altre conseguenze dell'aterosclerosi, quali ictus e arteriopatia periferica. Il rischio cardiovascolare, così come definito da ampi studi osservazionali, non risulta in rapporto ad un solo determinante, ma appare correlato ad un ampio spettro di fattori di rischio che si manifestano in maniera diversa in ciascun individuo. Se un soggetto può presentare alcune di queste condizioni singolarmente espresse ad un livello elevato (per esempio grave ipercolesterolemia familiare, ovvero l'eccesso di colesterolo nel sangue o ipertensione arteriosa di grado severo), altri soggetti possono vedere accresciuto il loro rischio in quanto presentano una costellazione di caratteristiche solo lievemente alterate.

Se pure queste ultime non appaiono da sole capaci di influenzare l'incidenza di malattie cardiovascolari, esse si potenziano reciprocamente e il rischio che ne deriva diventa clinicamente significativo[32]. Si parla pertanto di «rischio cardiovascolare globale»: è chiaro che questa globalità è in funzione del tipo e del numero, oltre che del livello dei fattori di rischio considerati, e che potrà ulteriormente variare in funzione di condizioni non incluse o per valori dei fattori di rischio non considerati. Tutti i fattori implicati nella sindrome metabolica sono i principali fattori di rischio cardiovascolari.

Diabete e rischio cardiovascolare

Vari studi epidemiologici e patologici indicano il diabete come un fattore di rischio indipendente per le cardiopatie sia negli uomini sia nelle donne. La percentuale di morte delle persone affette da diabete per

colpa di malattie cardiovascolari si attesta al 65%. Il diabete mellito è inoltre un fattore prognostico negativo per tutti i pazienti con malattia coronarica e in particolare per i pazienti sottoposti ad interventi coronarici percutanei (PCI).

La restenosi, anomalia che si verifica quando si riformano placche aterosclerotiche nelle coronarie, in precedenza rimosse con un intervento chirurgico chiamato angioplastica, rappresenta il principale svantaggio degli interventi coronarici per via transcutanea da quando sono state utilizzate per la prima volta. A seguito del danno causato dalla restenosi le cellule muscolari lisce vascolari (VSMCs, acronimo di Vascular Smooth Muscle Cells) modificano il loro fenotipo, prima contrattile ora sintetico (dedifferenziazione), proliferando nella tonaca media e formando così la neointima. Altri studi hanno invece dimostrato che le cellule di midollo osseo circolanti originano la metà del tessuto neointimale.

- Per fenotipo si intende la totale manifestazione fisica di un organismo, ottenuti da una combinazione fra il patrimonio genetico e le condizioni ambientali in cui vive.

- La neointima è una nuova struttura organica creata dall'accumulo di cellule muscolari lisce nella tonaca intima, causata sempre da un qualche danno all'organismo provocato da un intervento sulla persona (angioplastica, catetere a palloncino)

Per prevenire la restenosi si utilizzano farmaci antiaggreganti (come l'aspirina), ipolipemizzanti (come le statine); si dovrebbe inoltre cessare il consumo di sigarette e similari e infine mantenere un corretto profilo glucidico (ridurre l'assunzione di carboirdati). L'NO (ovvero l'ossido nitrico) sembra svolgere un lavoro di "protezione" del sistema vascolare, inibendo l'attivazione delle piastrine, l'ispessimento della neointima, il reclutamento dei leucociti e l'ossidazione delle LDL. Di fatto, la perdita della vasodilatazione NO-dipendente è un aspetto importante nella disfunzione endoteliale caratterizzante il diabete, poiché inibisce l'attivazione delle piastrine, l'ispessimento della neointima, il reclutamento dei leucociti e l'ossidazione delle LDL. Si pensa che l'NO, con alcuni fattori di crescita, favorisca la proliferazione endoteliale, tanto nel corso del cambio endoteliale che nella creazione di nuovi vasi. Oltre al rischio concreto che corre una persona di sviluppare malattia aterosclerotica coronarica, esiste anche una cardiomiopatia diabetica che non si associa agli altri fattori di rischio cardiovascolare ma che deriva soltanto dalle alterazioni metaboliche della malattia diabetica.

Diverse alterazioni molecolari sono state riscontrate nel diabete mellito. Il tessuto muscolare diabetico, mostra una riduzione dell'attivazione indotta dall'insulina di PI3 kinase e di AKT. Nel miocardio di persone diabetiche è anche presente una alterazione della risposta angiogenetica in seguito ad ischemia, anomalia che si fonde con la riduzione delle capacità riparative.

Dislipidemie e rischio cardiovascolare

Per dislipidemia si intende un qualsiasi difetto del metabolismo delle lipoproteine. Tra i fattori di rischio cardiovascolare, un ruolo di primo piano è riconosciuto ai disordini del metabolismo lipidico. La maggior parte dei pazienti che presentano aterosclerosi precoce non sono affetti da iperlipemie gravi, piuttosto manifestano aumenti di grado moderato di colesterolo LDL e trigliceridi o una riduzione di colesterolo HDL. Un aumento della colesterolemia, e in particolare dei livelli di LDL, rappresenta un determinante principale di malattia coronarica, specialmente quando inserito nel contesto del profilo di rischio complessivo. L'aumento del grasso viscerale, la cosiddetta obesità addominale, una pressione arteriosa elevata e l'insulino-resistenza sono tutti fattori spesso associati ad un incremento dei livelli plasmatici di trigliceridi e ad una riduzione del colesterolo HDL.

La lipodistrofia di Dunnigan è un'anomalia genetica con caratteristiche che ricordano la sindrome metabolica.

Studi clinici

Studi clinici controllati hanno valutato l'effetto di varie strategie ipolipemizzanti, farmacologiche e non farmacologiche, sul profilo dei lipidi plasmatici in questi stessi soggetti, correlandone le modificazioni all'evolutività delle lesioni vascolari e alle caratteristiche degli eventi (Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)[33].

Le più recenti linee guida (in particolare il NCEP ATP III statunitense e la Third Joint Task Force Europea) hanno indicato l'opportunità di privilegiare il trattamento dei soggetti a maggior rischio cardiovascolare globale, in primo luogo dei soggetti con cardiopatia ischemica o un'altra manifestazione cardiovascolare o diabete, quindi di coloro che presentano più fattori di rischio raggruppati o espressi ad alto livello, infine degli altri soggetti. In questo ambito il trattamento delle dislipidemie, anche lievi, si è mostrato capace di ridurre l'incidenza di eventi e la mortalità cardiovascolare.

Ipertensione e rischio cardiovascolare

Livelli pressori preipertensivi (fra i 120/80 ed i 139/89 mmHg) sono associati ad aumento del rischio di malattie cardiovascolari. Il rischio risulta comunque abbastanza eterogeneo: alcuni soggetti preipertesi sono infatti maggiormente a rischio rispetto agli altri, come ad esempio anziani, obesi, diabetici ed afroamericani. Sembra che sia la pressione sistolica il fattore maggiormente predittivo di rischio cardiovascolare. Ciò è valido in un ampio range di età. Rispetto alla pressione sistolica, quella differenziale e la pressione arteriosa media non risultano altrettanto costantemente indicative come fattori predittivi del rischio cardiovascolare nelle varie fasce d'età.

Un'eccessiva riduzione della pressione diastolica dovrebbe essere evitata nei pazienti con coronaropatie. Bisogna comunque rimanere aggressivi nella riduzione della pressione, soprattutto di quella sistolica, ma clinicamente non si deve dimenticare che se la pressione diastolica scende sotto i 70 mmHg è possibile andare incontro a compromissione del flusso coronarico ed all'aumento del rischio di un evento negativo. La perfusione coronarica avviene infatti prevalentemente durante la diastole, in contrasto con quanto avviene in tutti gli altri settori della circolazione. Il minor rischio di esiti negativi si osserva per una pressione di 128/74 mmHg[34][35][36].

- La sistole è una fase del ciclo cardiaco in cui il muscolo cardiaco si contrae, la pressione sistolica si riferisce infatti al valore pressorio del sangue arterioso più alto raggiunto durante il battito cardiaco

- La diastole è il periodo di rilassamento del muscolo cardiaco dopo la contrazione (ovvero la sistole), la pressione diastolica si riferisce infatti al valore pressorio del sangue arterioso più basso raggiunto durante il battito cardiaco

Obesità e rischio cardiovascolare



Fabbisogno sostanziale umano

sostanza		abbrev.	quantità per dì	unità
Aria		O2	?	
Acqua		H2O	**1...1.2**	**gr/kcal**
Proteine, aminoacidi			**1...1.5**	**gr/kg p.c.***
- Arginina	(bimbi)	ARG	ca. 2.5	gr
- Istidina	(bimbi)	HIS	ca. 0.6	gr
- Isoleucina		ISO	ca. 1.8	gr
- Leucina		LEU	ca. 2.4	gr
- Lisina		LYS	ca. 1.7	gr
- Metionina		MET	ca. 0.8	gr
- Fenilalanina		PHE	ca. 1.5	gr
- Treonina		THR	ca. 1.4	gr
- Triptofane		TRY	ca. 0.4	gr
- Tirosina		TYR	ca. 1.1	gr
- Valina		VAL	ca. 2.1	gr
Lipidi			**0.8...1.2**	**gr/kg p.c.**
		omega-9	?	
		omega-6	ca. 1.5	gr
		omega-3	ca. 0.5	gr
- altri insaturi			?	
Glucidi			**100...150**	**gr**
Minerali				
- Sodio		Na	5...6	gr
- Cloro		Cl	4...5	gr
- Potassio		K	2...4	gr
- Fosforo		P	0.7...0.9	gr
- Zolfo		S	?	gr
- Calcio		Ca	0.8...1.2	gr
- Magnesio		Mg	0.3...0.4	gr
- Zinco		Zn	12...15	mg
- Ferro		Fe	10...15	mg
- Manganese		Mn	2...5	mg
- Vanadio		Va	ca. 2	mg
- Fluoro		F	1.5...4	mg
- Rame		Cu	1.5...3	mg
- Boro		B	1...2	mg
- Iodio		J	150...200	mcg
- Molibdeno		Mo	75...250	mcg
- Cromo		Cr	50...200	mcg
- Selenio		Se	20...100	mcg
- altri			?	
Vitamine				
- Retinolo		A	1...3	mg
oppure betacarotene		provit. A	2...6	mg
- Tiamina		B1	1...1.5	mg
- Riboflav.		B2	1.2...1.8	mg
- Niacina		PP, B3	13...20	mg
- Piridossina		B6	1.6...2	mg
- Cobolam.		B12	2...3	mcg
- Acido folico		M, B9	0.15...0.3	mg
- Biotina		H	30...100	mcg
- Acido pantotenico		B5	4...7	mg
- Acido ascorbinico		C	60...75	mg
- Colecalciferole		D	5...10	mcg
- Tocoferoli		E	8...12	mg
- Chinone		K	60...80	mcg
Altre sostanze				
- Fibre vegetali			?	
- Altre sostanze indigeribili (ballasto)			?	
- Acidi organici			?	
- Flavonoidi			?	
- Altre sostanze ormonesimili			?	
- Altre sostanze			?	

cc by P. Forster nd — * p.c.: Peso corporeo

Obesità: fabbisogno sostanziale

L'obesità è una situazione di accumulo anomalo o eccessivo di grasso nei tessuti adiposi del corpo che comporta rischi per la salute. La causa di fondo è un'eccedenza energetica che determina un aumento di peso; in altre parole le calorie introdotte sono superiori alle calorie bruciate.

L'IMC (un acronimo con il quale si indica l'indice di massa corporea) si calcola dividendo il peso espresso in chilogrammi per altezza espressa in metri al quadrato (kg/m2).

Normalmente l'IMC si dovrebbe attestare ad un valore che oscilla fra i 18,5 e i 25 ,superando il valore di 25 si entra nella fascia di rischio del soggetto, dove si possono riscontrare disturbi associati. Il rischio aumenta con l'aumentare del valore, diventando dapprima moderato fino a trasformarsi in alto[37].

- Una volta raggiunto il valore di 25 la persona viene definita come in soprappeso;
- Superato il valore di 30 si rientra nel termine “obeso”

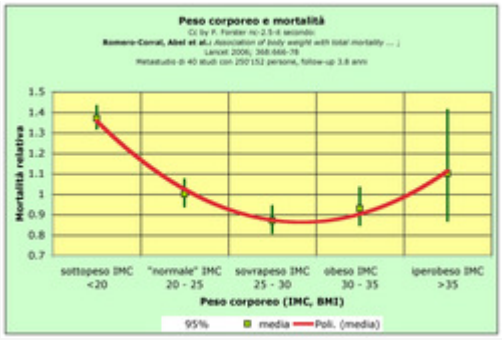
Sovrappeso e obesità sono influenzati da molti fattori tra cui la predisposizione ereditaria, fattori ambientali e comportamentali, invecchiamento e gravidanze[38]. Entrano in gioco anche fattori biologici come ormoni, genetica, stress, farmaci e invecchiamento. L'obesità predispone l'individuo ad una serie di fattori di rischio cardiovascolare tra cui il diabete, l'ipertensione e l'aumento del tasso di colesterolo nelsangue. Il diabete di tipo 2 è quello maggiormente legato all'obesità e al sovrappeso. In effetti, il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 aumenta già con un IMC nettamente al di sotto della soglia dell'obesità (IMC = 30). Il rischio di diabete di tipo 2 aumenta parallelamente all'IMC, soprattutto nei soggetti con una predisposizione genetica a questa malattia e cala parallelamente alla perdita di peso[39].

Le persone definite obese possono più facilmente riscontrare valori alti di trigliceridi (ovvero un tipo di grassi presenti nel sangue) e bassi valori di colesterolo HDL, il cosiddetto “colesterolo buono”, e di elevati valori di colesterolo LDL, definito anche come "colesterolo cattivo". Le persone obese con un forte accumulo di grasso endo addominale (la cosiddetta forma a “mela") sono più facilmente soggette a tale situazione metabolica, ed hanno un elevato rischio di malattie coronariche.

Con strumenti quali esercizio fisico e dieta e con conseguente diminuzione del peso, è prevedibile che la situazione lipidica nel sangue migliori

Sono stati effettuati molti studi approfonditi sullo stretto rapporto che lega l'ipertensione (ovvero la pressione arteriosa elevata) e obesità, e nei paesi sviluppati l'ipertensione causata dall'obesità è calcolata sul 30-65% (a seconda degli studi). Infatti all'aumento del valore dell'IMC si riscontra un aumento della pressione arteriosa, il rapporto è stato calcolato che ad ogni 10 kg corrisponda un aumento della pressione di 2-3 mm. Tale simbiosi la si riscontra anche quando il peso diminuisce, ed il rapporto in questo caso diventa che ad ogni 1% di peso complessivo perso corrisponda una diminuzione della pressione di 1-2 Hg

Vi è una predisposizione maggiore all'ipertensione nelle persone definite in soprappeso rispetto a quelle con peso normale. Tre volte superiore in genere e sei volte superiore per la fascia di età cha va dai 20 ai 44 anni.



Obesità: la mortalità del soggetto correlato al peso

Esami

Esami da laboratorio

Mentre per quanto riguarda la pressione come esame basta una normale visita medica, servono esami da laboratorio, possibili grazie ad un semplice prelievo di sanguedell'individuo, per l'indicazione degli altri fattori che costituiscono la sindrometabolica.

Tali esami sono:

- Glicemia, la misura della concentrazione di glucosio nel sangue. Il suo valore può essere misurato in mg/dl o in mmol/l: vengono considerati normali valori a digiunocompresi tra 70 mg/dl e 110 mg/dl, valori superiori a digiuno potrebbe essere sintomo di diabete;
- Colesterolo frazionato (HDL ed LDL) e totale;
- Trigliceridemia, (presenza di trigliceridi nel sangue.Il valore considerato normale è 40-170mg/dl);
- **MicroAlbuminuria**, misura della quota di Albumina escreta nelle urine, il cui valore non deve superare i 20mg nelle urine raccolte nelle 24h;
- Uricemia (presenza di acido urico nel sangue), il cui valore non deve essere superiore a 6,4 mg/dl (>380 micromol/L).

Risonanza magnetica cardiovascolare

Grazie all'alta definizione della risonanza magnetica cardiovascolare di perfusione, si è compreso per la prima volta che vi sono difetti di perfusione subendocardica. Raffrontando due risonanze, una di una persona normale l'altra di una persona affetta da sindrome metabolica si nota come il rapporto di riserva di perfusione miocardica fra endocardio ed epicardio è notevolmente inferiore mostrandone una ridotta riserva[40]

Ecocardiografia

L'ecocardiografia basale rappresenta un elemento insostituibile nella diagnosi delle cardiopatie. In particolare, nel campo della cardiopatia ischemica essa costituisce un elemento diagnostico, valutativo e prognostico di sempre crescente importanza. Spesso sostituisce il test ergometrico, in cui l'esercizio fisico è spesso poco tollerato dai pazienti. Inoltre il test ergometrico può presentare delle alterazioni patologiche elettrocardiografiche di base che ne inficiano l'interpretazione, e può mostrare numerosi artefatti dovuti al movimento durante il test. Numerosi studi hanno già messo in evidenza la maggiore specificità del test ecocardiografico al didipiridamolo rispetto al test elettrocardiografico al cicloergometro; la differenza di sensibilità tra i due test non sembra essere invece significativa.

La diagnosi della cardiopatia ischemica rappresentata nella sua espressione più classica della angina da sforzo è legata alla possibilità di riprodurre in laboratorio l'ischemia miocardica. L'aumento dei determinanti del consumo di ossigeno del miocardio in presenza di stenosi coronarica critica, determina una cascata di eventi che vanno dalla riduzione del flusso fino all'angina. Inizialmente si manifesta una riduzione del flusso diretto verso la zona sottostante la stenosi con conseguente disparità di flusso tra zone normalmente irrorate e zone ischemiche. Seguono quindi nelle zone ischemiche alterazioni metaboliche con passaggio al metabolismo anaerobico, riduzione della contrazione miocardica, comparsa di alterazioni elettrocardiografiche ischemiche ed, eventualmente, angina.

L'ischemia miocardica determina notevoli alterazioni funzionali miocardiche. Nel soggetto normale durante la sistole si determina una notevole riduzione concentrica delle dimensioni ventricolari, un progressivo ispessimento del miocardio, dovuto principalmente allo strato sottoendocardico. In caso di ischemia l'ispessimento del miocardio si riduce fino a scomparire del tutto. Si osservano, inoltre, zone più o meno estese di alterazioni cinetiche, che vanno dalla ipocinesia (riduzione dei movimenti sistolici della parete) alla acinesia (assenza di movimenti sistolici) alla discinesia (movimento paradosso della parete miocardica verso l'esterno). Per la diagnosi di ischemia miocardica entrambi i fenomeni vanno accuratamente osservati.

Alcune zone del muscolo cardiaco possono essere acinetiche anche in condizioni di riposo. Questo può significare che quelle zone non sono più vive (necrotiche), ma si sono trasformate in cicatrice in seguito a un troppo prolungato mancato apporto di sangue (infarto), o che la riduzione del flusso (ischemia) è così grave, che le zone interessate possono sopravvivere solo evitando di contrarsi. Quando vengono sottoposte a uno stimolo, le zone acinetiche, ma ancora vitali, possono riprendere a contrarsi, differentemente da quelle necrotiche. L'ecocardiografia consente quindi di valutare se le zone che a riposo non si contraggono sono

vive e rimangono ferme per “non soffrire” o se sono irrimediabilmente danneggiate (valutazione della vitalità miocardica). L'ecocardiogramma è stato studiato nella cardiopatia ischemica dapprima come eco monodimensionale ed in seguito come eco bidimensionale. Le modificazioni ecocardiografiche ischemiche sono state analizzate, sia in condizioni basali che dopo agenti stressanti, dapprima visivamente, successivamente mediante registrazione su videonastro ed, infine, su immagini digitalizzate immagazzinate in cine, suddivise in quadranti (cine loop quad screen), ottenendo ottimi risultati. Gli agenti stressanti sono rappresentati dall'esercizio fisico e dagli agenti farmacologici.

Ecocardiografia da stress con dipiridamolo

Il dipiridamolo (DP), nel campo dell'ecocardiografia, è stato utilizzato inizialmente in modo simile a quanto effettuato in precedenza nel campo della scintigrafia miocardica, somministrando cioè 0,14 mg/kg/min per 4 minuti, in modo da raggiungere la dose complessiva di 0,56 mg/kg. Poiché la sensibilità e la specificità del test erano risultate piuttosto modeste la dose del dipiridamolo è stata aumentata, somministrando dopo 4 minuti di intervallo e test negativo, 0,28 mg/kg in 2 minuti, fino a raggiungere cioè la dose complessiva di 0,84 mg/kg in 10 minuti. In presenza di ischemia, dolore anginoso od altri effetti collaterali si somministra aminofillina (240 mg in 3 minuti). Il dipiridamolo, alle dosi iniziali, aveva mostrato modesta sensibilità (52-56%, ma alta specificità). Le dosi maggiori hanno aumentato la sensibilità (da 53% a 74%) senza modificare la specificità. Il dipiridamolo agisce bloccando la riassunzione dell'adenosina (potente dilatatore naturale derivante dalla demolizione dell'ATP). Gli effetti secondari del dipiridamolo sono cefalea, arrossamento del viso, dispnea, dolore toracico, nausea, vertigini[41].

Un certo numero di pazienti, particolarmente quando assumono betabloccanti, non raggiunge l'85% della massima frequenza cardiaca prevista per l'età (220 - anni di età) per cui, in caso di test negativo, si somministrano dosi successive di atropina, ciascuna di 0,25 mg, fino ad un massimo totale di 1 mg.

Modalità di esecuzione

Come per l'ecocardiogramma tradizionale, il paziente si sdraia a torso nudo su uno speciale lettino leggermente inclinato e si posiziona sul fianco sinistro. Durante l'esecuzione dell'ecocardiogramma il paziente collabora, assumendo posizioni che favoriscono la visualizzazione delle varie strutture cardiache. Dopo aver acquisito le immagini a riposo, si inizia l'infusione del farmaco scelto per la procedura.

Durante i primi quattro minuti vengono somministrati 0.56 mg/kg di dipiridamolo (bassa dose); dall'ottavo al decimo minuto vengono somministrati 0.28mg/kg sempre di dipiridamolo (alta dose). Se non si sono avute manifestazione ischemiche, al tredicesimo minuto si procede con la somministrazione di 1mg di atropina in quattro minuti, per aumentare ulteriormente il lavoro cardiaco. In caso di ischemia, dolore anginoso, cefalea o altri effetti collaterali si procede quindi alla somministrazione di aminofillina. Durante lo stress, sia esso fisico o farmacologico, vengono monitorati continuamente l'elettrocardiogramma e la pressione.

Lo scopo dell'esame è quello di valutare cosa succede al cuore quando la richiesta delle sue prestazioni viene aumentata. La durata dello stress farmacologico dipende dal farmaco utilizzato, ma in genere non supera i trenta minuti.

Valutazione dell'ischemia

L'ischemia inducibile con lo stress (ergometrico o farmacologico) si evidenzia, all'ecocardiogramma, con:

- asinergie regionali transitorie;
- riduzione della frazione di eiezione.

Gli agenti stressanti più utilizzati per provocare l'ischemia esplorabile con ecocardiogramma sono il dipiridamolo, la dobutamina-9, l'adenosina[42] e, meno diffusamente, l'esercizio fisico[43].

Il dipiridamolo e l'adenosina agiscono dilatando i piccoli vasi coronarici. La riduzione delle resistenze coronariche determina un notevole incremento del flusso che, in presenza di vasodilatazione massimale, è dipendente dalla pressione di perfusione aortica e dall'eventuale presenza di stenosi coronariche. Queste ultime infatti possono condizionare la distribuzione del flusso con riduzione della perfusione subendocardica per caduta della pressione a valle della stenosi ("furto verticale"); è inoltre possibile una riduzione del flusso collaterale per effetto della vasodilatazione del letto vascolare normale ("furto orizzontale"). Pertanto i test al dipiridamolo o all'adenosina sono in grado di provocare ischemia in presenza di stenosi coronariche critiche indipendentemente da un aumento del consumo di ossigeno. La dobutamina agisce stimolando i recettori beta 1-2 e alfa 1 con effetto inotropo e cronotropo positivo.

Dosaggio

Alle basse dosi (meno di 10mcg Kg/min) prevale l'effetto inotropo con modesta variazione di frequenza cardiaca. A questo dosaggio il test è impiegato usualmente per identificare la presenza di miocardio vitale nel contesto di aree con disfunzione contrattile. Alle dosi più alte si manifesta l'azione tachicardizzante con notevole aumento del consumo di ossigeno e possibilità di provocazione dell'ischemia. Se l'effetto cronotropo non è soddisfacente, si può integrare il test con l'uso di atropina. Gli effetti collaterali sono rappresentati prevalentemente dalla comparsa di aritmie ventricolari.

Criteri di gravità

I criteri di gravità dell'ischemia miocardica giudicati con Eco-stress sono:

- basso dosaggio di farmaco necessario ad indurre ischemia (bassa soglia);
- brevità del tempo dall'inizio dell'infusione al momento di comparsa dell'ischemia (bassa soglia);
- estensione dell'asinergia indotta dal farmaco (coronaropatia estesa);
- comparsa di segni di insufficienza cardiaca (coronaropatia estesa).

Limiti dell'ecocardiografia da stress

Il limite principale dell'eco-stress è rappresentato dalla finestra acustica e dalla conseguente qualità dell'immagine ecocardiografica. Quando la esplorabilità del cuore non sia soddisfacente, si può considerare l'impiego della tecnica transesofagea. Un fattore di errore è rappresentato dalla identificazione qualitativa e soggettiva dell'asinergia regionale transitoria: l'analisi del movimento regionale e delle sue modificazioni transitorie richiede molta esperienza ed è di conseguenza fortemente dipendente dall'operatore la cui esperienza è fondamentale. Le cause di errore possono essere minimizzate con i seguenti accorgimenti:

- adottare criteri restrittivi, ignorando i gradi minori di asinergia;
- cercare di documentare l'asinergia da più proiezioni;
- ricorrere alla lettura in cieco da parte di più osservatori.

Controindicazioni

L'uso del dipiridamolo e dell'adenosina è controindicato nei soggetti asmatici e va praticato con prudenza nei soggetti conbroncopneumopatia cronica ostruttiva. È altresì controindicato nei soggetti con patologia del sistema di conduzione atrio-ventricolare.

L'uso della dobutamina è controindicato nei soggetti con aritmie ventricolari complesse e in quelli con ipertensione arteriosa grave.

Effetti collaterali comuni

A seconda del farmaco utilizzato, il paziente può accusare qualche fastidio come una sensazione di batticuore, di calore, di costrizione leggera al petto o anche all'addome. È quindi importante che venga preventivamente informato di quello a cui potrà andare incontro.

Rischi

Causare artificialmente un aumento della prestazione cardiaca in soggetti spesso con problemi cardiaci può comportare ovviamente un certo rischio, che viene notevolmente diminuito se gli operatori sono esperti e se l'esame viene condotto con tutte le precauzioni necessarie.

Durante l'esame possono verificarsi aritmie pericolose, che devono essere subito trattate in modo adeguato dopo l'immediata interruzione dell'esame. Possono inoltre verificarsi altri eventi più rari, come infarti o, come riporta la letteratura, casi eccezionali di morte. Ecco quindi che risulta importante che l'esame sia giustificato da un valido quesito clinico e venga eseguito in centri che garantiscano la necessaria sicurezza e qualità.

Terapie

Prima di tutto occorre curare ogni singolo fattore di rischio riscontrato nella persona, ovviamente non essendo obbligatoriamente necessaria la presenza di tutti i fattori, si curano sono quelli accertati.

Trattamento specifico: Obesità

Per ridurre l'ecessivo grasso presente nel corpo umano spesso basta seguire una dieta equilibrata, effettuare esercizio fisico. Se invece non dovessero bastare allora vengono somministrati dei farmaci, in passato si utilizzavano la fluramina e la fentermina, che riducono il senso della fame ma oggi a questi si preferisce, (per evitare gli effetti collaterali) altri farmaci, spesso inibitori del senso della fame quali:

- Sibutramina tale farmaco potenzia il processo fisiologico della sazietà, agendo sulla serotonina e sulla noradrenalina.

- Orlistat introdotto di recente, questo farmaco utilizza una via diversa rispetto ai suoi predecessori per ridurre il senso di fame della persona, contenendo l'assorbimento dei grassi nel tratto gastrointestinale.
- Se non dovesse essere sufficiente, si necessità del trattamento chirurgico, denominato liposuzione, anche se è stato studiato come alla riduzione di massa del tessuto adiposo conseguente all'intervento non corrispondano gli stessi benefici che la persona avrebbe seguendo una dieta[46]..

Trattamento specifico: Diabete

Per la cura del diabete si utilizza l'insulina, ovvero la somministrazione dell'ormone proteico, e ipoglicenizzanti orali. Fra le varie tipologie di ipoglicenizzanti rientrano:

- Acarbosio, un inibitore che ritarda la digestione e l'assorbimento di amido[47]

- Metformina, attualmente l'unica di tipo biguanide disponibile, riduce la gluconeogenesi aumentando nel contempo l'utilizzo periferico del glucosio.

Trattamento specifico: Ipertrigliceridemia

Ipertrigliceridemia: per ridurla si utilizzano i fibrati, come il Bezafibrato, il Fenofibrato e il Gemfibrozil e le statine (come per la cura del colesterolo).

Il Gemfibrozil non deve essere associato all'assunzione di statine, al contrario del Fenofibrato che è più sicuro in combinazione.

Quando i trigliceridi superano i 400 mg/dl la scelta del farmaco più appropriato ricade sulla niacina o in alternativa un fibrato

Livello	Concentrazione
Normale	minore di 150 mg/dl

Medio alto	150-199 mg/dl
Alto	200-499 mg/dl
Molto Alto	pari o superiore a 500 mg/dl

Trattamento specifico: Altri fattori

Colesterolo: per contrastare la presenza di eccessivo colesterolo nel sangue si somministra uno dei farmaci della famiglia dellestatine (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, ecc).

La Lipoproteina (a) trasporta il colesterolo dai tessuti periteci al fegato, abbassare il livello (solitamente alto nelle persone affette dalla sindrome metabolica) risulta difficile, per questo anche se non rientra fra gli esami normali, se viene misurata e se si riscontra un valoremolto alto si consiglia di effettuare i livelli di colesterolo LDL con una terapia più aggressiva.

- Pressione: per ridurre la pressione si utilizza la somministrazione di farmaci quali diuretici e calciantagonisti.

Trattamento generale

Nei pazienti affetti da sindrome X con ischemia dimostrata agli esami non invasivi, si è soliti trattare l'angina con i calcioantagonisti, efficaci nel diminuire la frequenza dell'angina e consequenzialmente anche la gravità della stessa e nel migliorare la tolleranza allo sforzo fisico. In questi soggetti può essere anche efficace il trattamento del reflusso esofageo e dell'alterata motilità correlata.

Gli estrogeni somministrati alle donne dopo la menopausa hanno migliorato il flusso coronarico e la vasodilatazione mediata dall'endotelio, tuttavia l'efficacia clinica di questo trattamento deve essere ancora dimostrata[48][49].

In alcuni pazienti si sono effettuati studi utilizzando la somministrazione di imipramina (50mg), ottenendo talora risultati soddisfacenti[50].

Prevenzione

Molti fattori possono essere controllati o modificati dallo stile di vita di una persona. Un'attività fisica regolare (circa 30 minuti al giorno)[51] migliora la captazione di insulina da parte dei tessuti, migliora in generale tutto il metabolismo dei carboidrati, nonché contribuisce alla diminuzione del peso corporeo che è notoriamente associato ad una diminuzione dei valori pressori. Una dieta[52]povera di grassi e ricca di alimenti contenenti acidi grassi omega3 (riscontrabili nel pesce) diminuisce il colesterolo totale ed i trigliceridi, aumentando le HDL e di conseguenza migliorando l'assetto lipidico.

Critiche e controversie

Negli studi fatti finora si è dimostrato che esistono molti criteri per la definizione di sindrome metabolica[53],[54],[55] ma tutti strettamente connessi l'uno con l'altro.

A discapito del grande interesse per la sindrome troviamo i primi medici che si sono interessati a tale patologia, per cui non è chiaro se hanno soltanto inventato questa sindrome o se hanno effettivamente effettuato delle ricerche.[56][57][58].

Definizione di Sindrome

In un dizionario famoso di medicina la sindrome è definita come un aggregato di sintomi e segni associati con un unico processo morboso che costituiscono insieme il disegno della malattia.[59]. Valutando questa definizione, la sindrome metabolica non dovrebbe rientrare nella classificazione tipica della parola “sindrome”, per questo viene ultimamente definita sindrome plurimetabolica anche se più correttamente si dovrebbe chiamare plurisindrome metabolica.