

La sindrome metabolica rivisitata
*Il punto sulle recenti controversie tra le
società scientifiche*

Dott. Carlo B. Giorda

M. Metaboliche e Diabetologia ASL 8 Regione Piemonte
Centro studi e ricerche AMD Roma

Cenni storici

- Anni 50: prime descrizioni dell'associazione visceralità/diabete/gotta/aterosclerosi
- Anni 60: definizione della s. plurimetabolica (Padova)
- Anni 80: s. di Reaven, sindrome X, sindrome GDH o GHO, deadly quartet
- Anni 90: s. insulinoresistenza.....

.....SINDROME METABOLICA

Quanto si è parlato della sindrome metabolica?

Metabolic syndrome:
termine MeSH introdotto nel 2002

Entrez PubMed - Microsoft Internet Explorer
Address: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=meshlocation&DB=mesh

Search PubMed for [Metabolic Syndrome X][MeSH]

Field: Title
Display: Summary Show: 20 Sort: Send to: Text

All: 1437 Review: 502

Items 1 - 20 of 1437

1: Sjoholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in...
Leasev. 2005 Feb 12;365(945):...
PMID: 15708106 [PubMed]

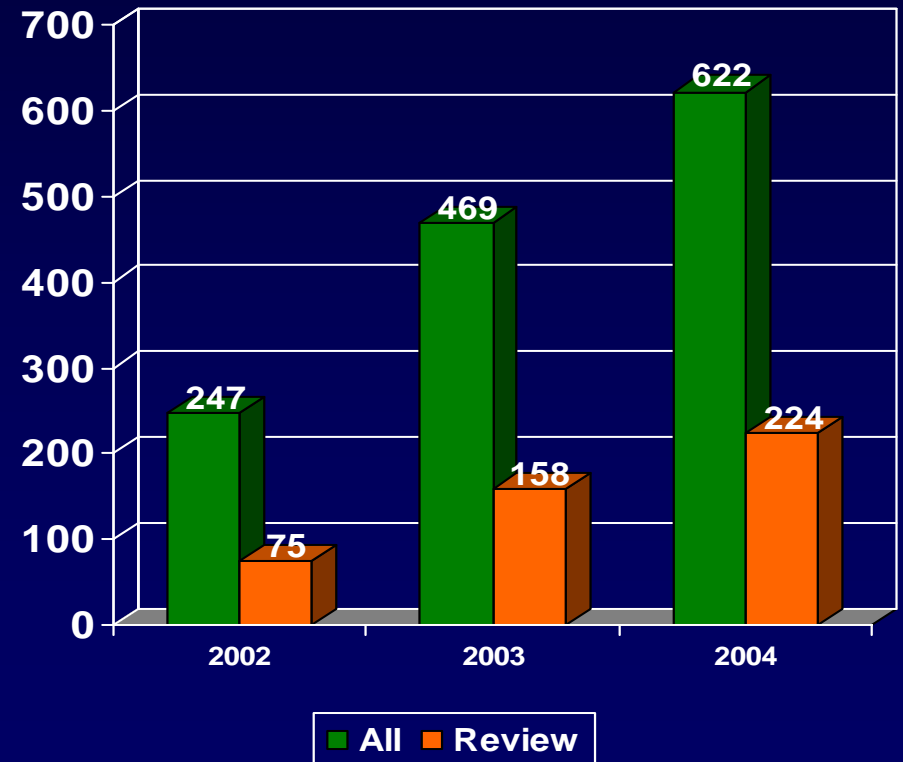
2: Karagianis JL, Dunaway...
Development of an...
J Clin Psychiatry. 200...
PMID: 15669904 [PubMed]

3: Segal KR. Type 2 diabetes and...
Dis Manag. 2004 Fall;...
PMID: 15669574 [PubMed]

4: Wajsbort H, Najjar SM, Elh...
SI...

**All 1437
Review 502
Editorial 75
CT 61
RCT 38**

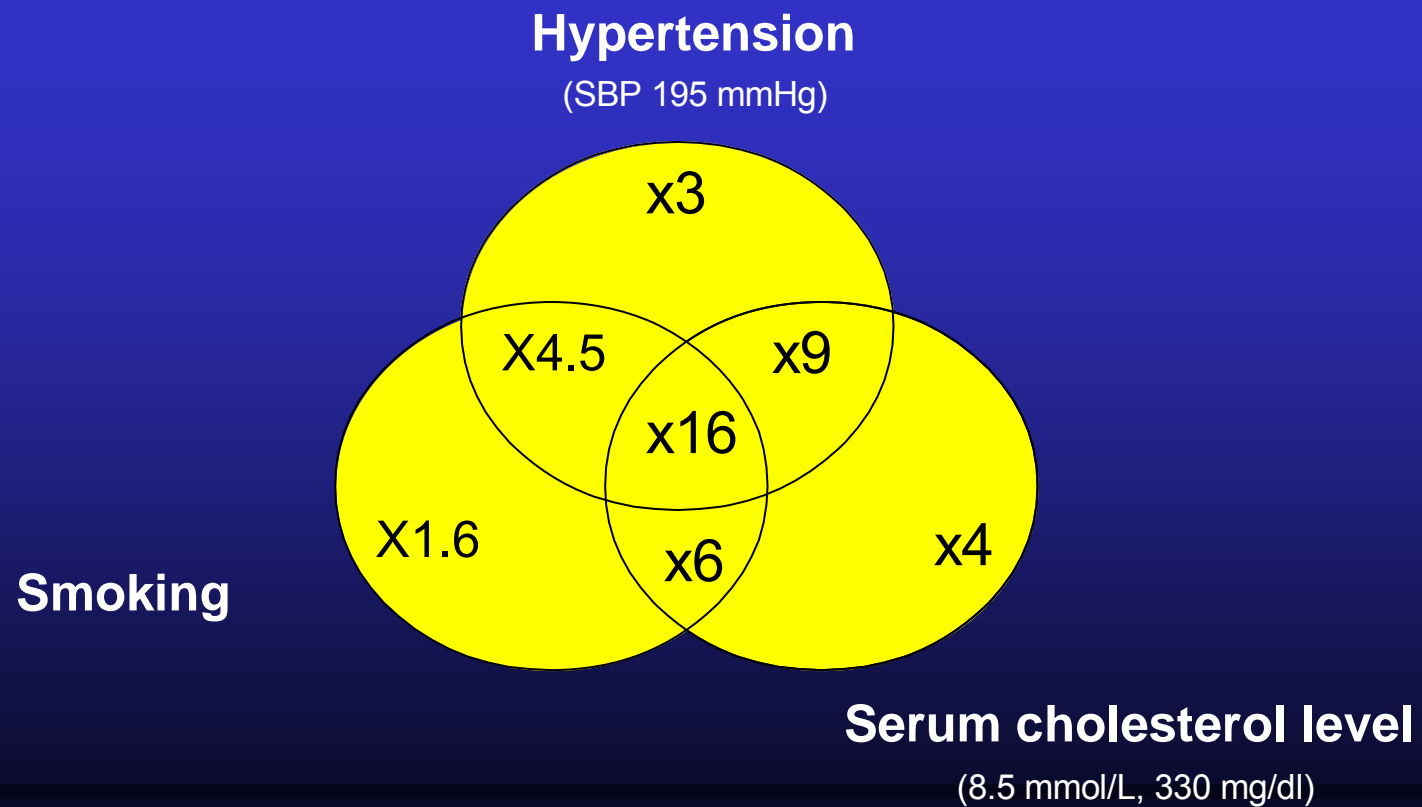
MeSH: Metabolic Syndrome



Rischio RELATIVO

Rischio Relativo: rapporto tra la probabilità di sviluppare CHD tra un soggetto con o senza un dato fattore di rischio

Rischio CV Globale



Diabete = CHD Risk equivalent

CHD

- Pregresso IMA
- Angina
- Pregressa PTCA o CABG

CHD Risk equivalent

- Altre forme di malattia aterosclerotica:
 - Arteriopatia periferica
 - Aneurisma aorta addominale
 - Aterosclerosi carotidea sintomatica
- **Diabete mellito**
- Multipli Fattori di Rischio che conferiscono un Rischio a 10aa >20%

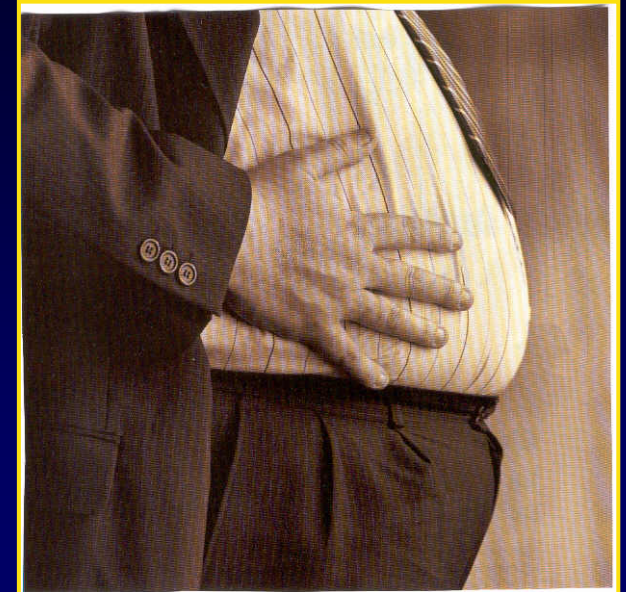


COSA DOVREBBE ESSERE LA SINDROME METABOLICA

Un semplice ma potente strumento predittivo per il clinico

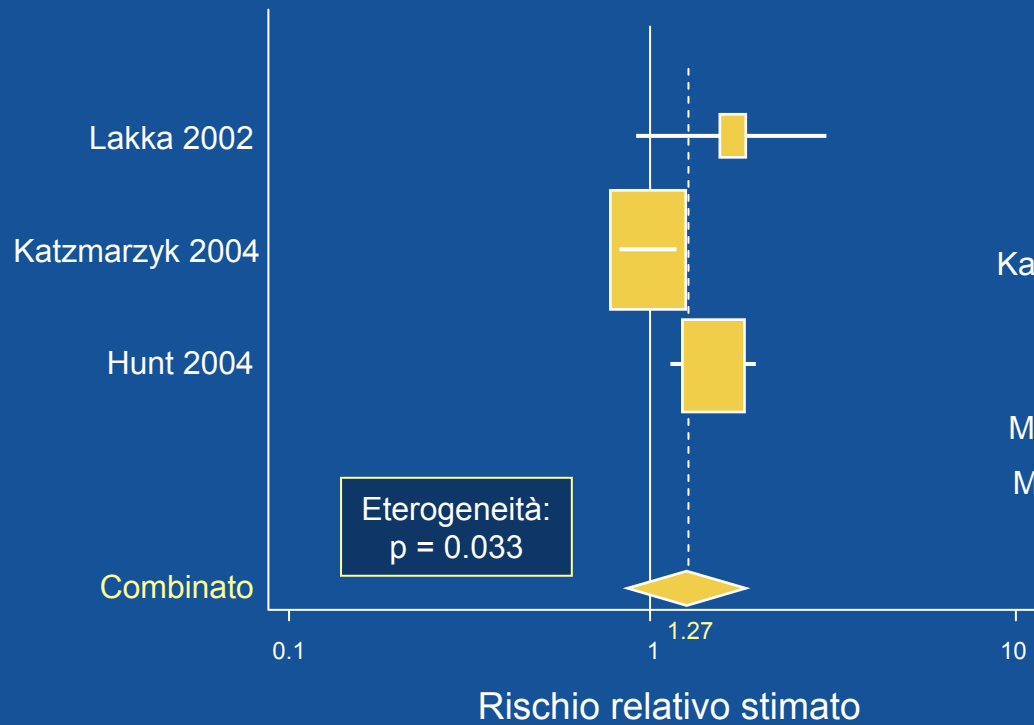
- ✓ Aumentata mortalità totale
- ✓ Rischio e mortalità CV superiore alla somma dei fattori di rischio
- ✓ Rischio elevato di sviluppo di diabete tipo 2 (se non presente)

Punti chiave

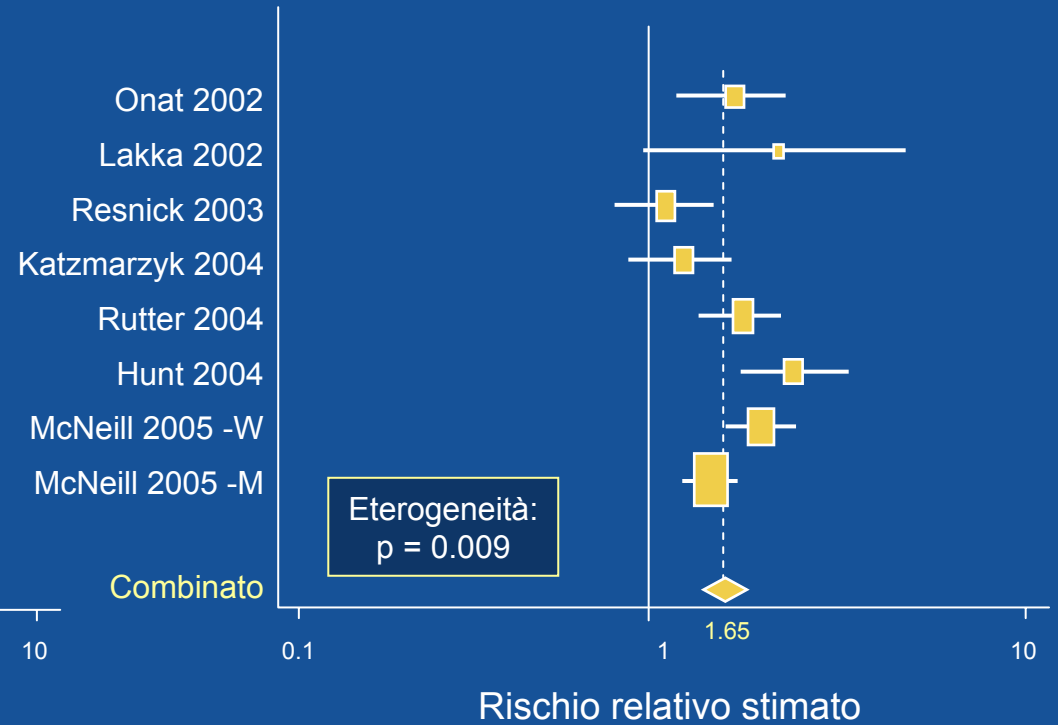


La sindrome metabolica

Mortalità per tutte le cause



Malattie cardiovascolari



II "metabolic syndrome factor"

The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.


Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT.

Research Institute of Public Health, University of Kuopio, Finland.
lakkah@pbrc.edu

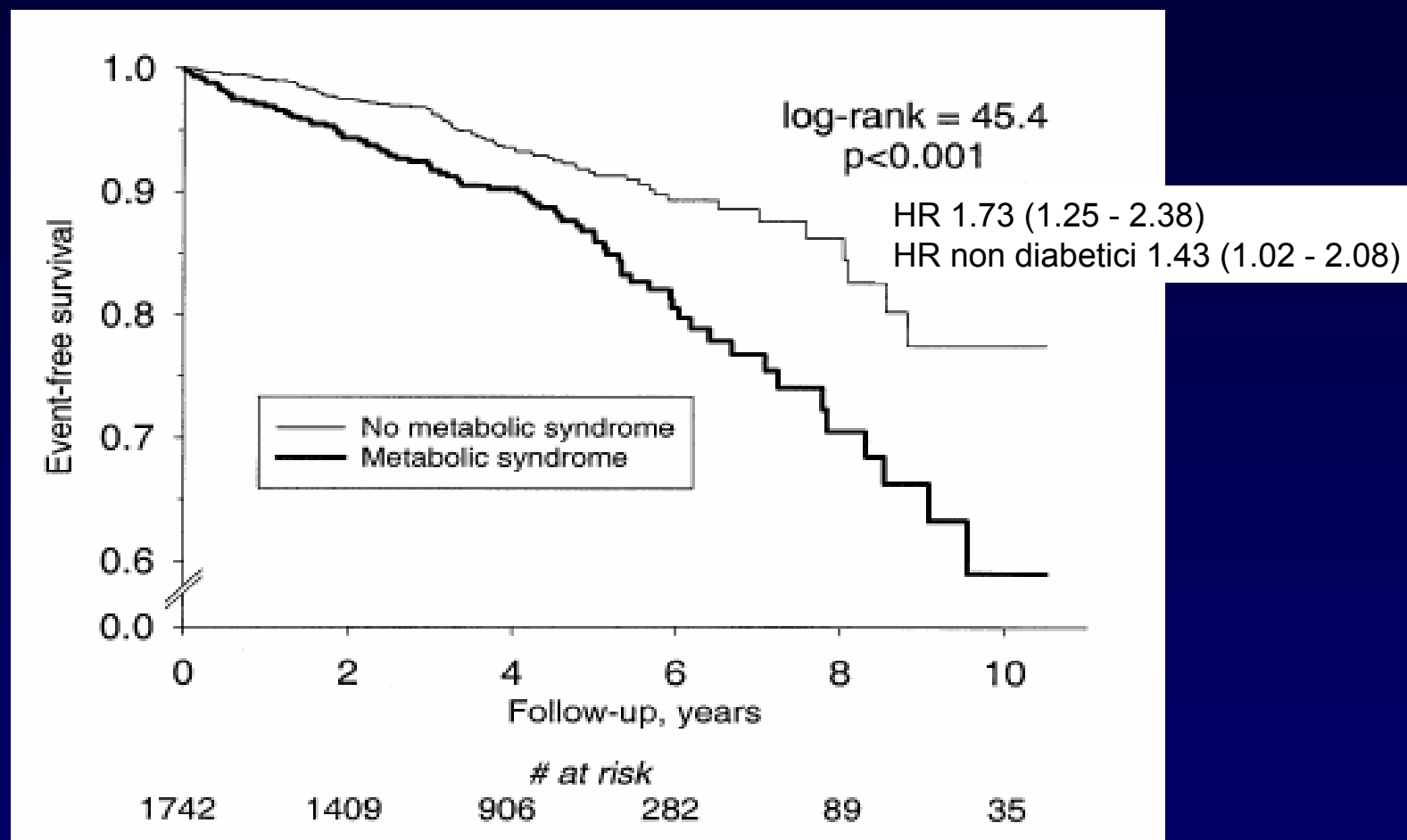
JAMA 2002 Dec 4

Fattore indipendente che aumenta sino a 2-3 volte tutte le cause di mortalità

Dopo aggiustamento per fattori di rischio convenzionali



Rischio cardiovascolare in ipertesi con sindrome metabolica (NCEP) (f.u medio 4.1 anni)



SM: Il dibattito in corso

The Metabolic Syndrome: The Emperor Needs Some Consistent Clothes

Response to Davidson and
Alexander

Diabetes Care 2004 May

Diabetologia

Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism

© Springer-Verlag 2005

10.1007/s00125-005-1873-5

Editorial

The myth of the metabolic syndrome

Edwin A. M. Gale¹ 

(1) Diabetes and Metabolism, Medical School Unit, Southmead Hospital , University of Bristol,
Southmead Road, Bristol, BS10 5NB, UK

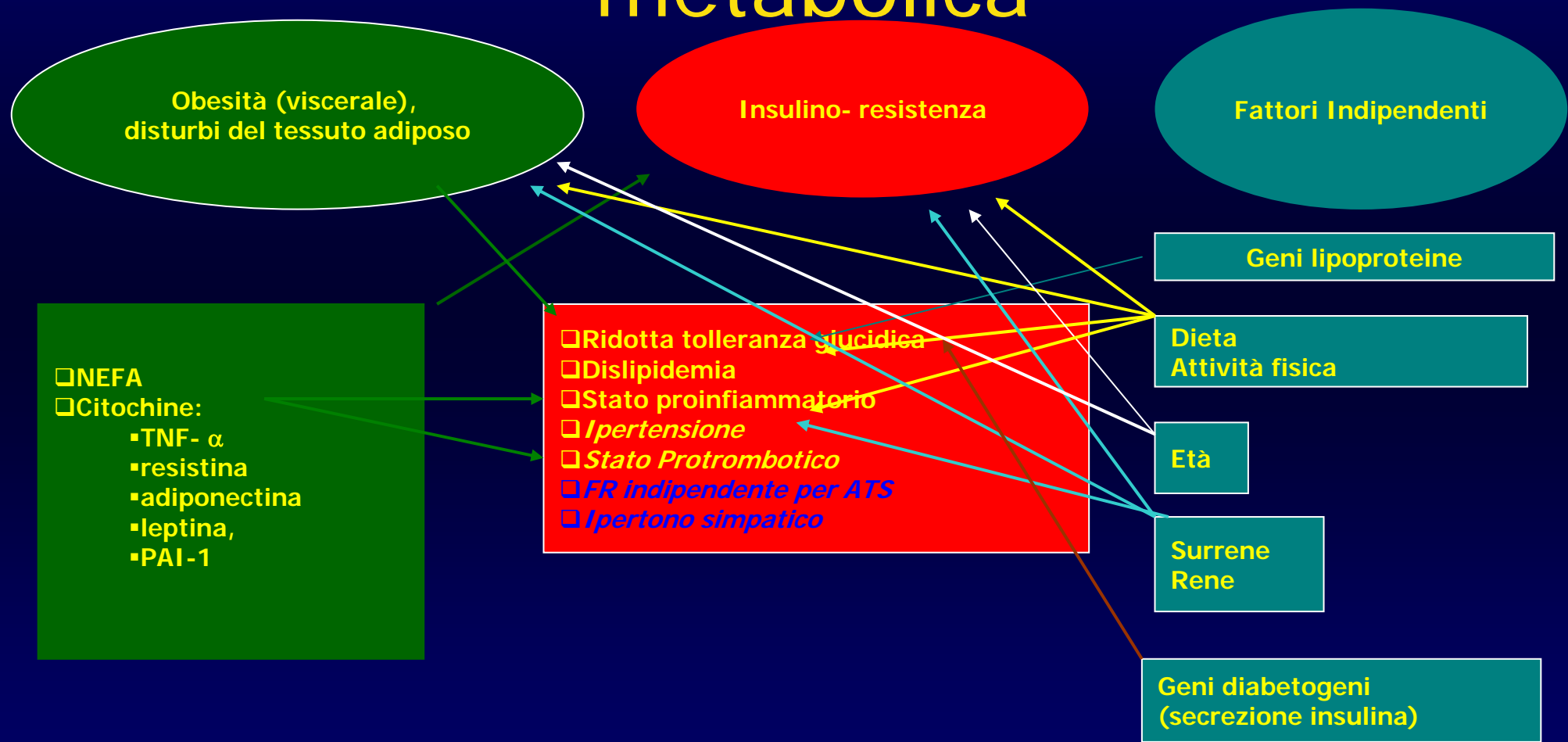
L'INTERESSE ECONOMICO DIETRO LA POSSIBILITA' DI TRATTAMENTO



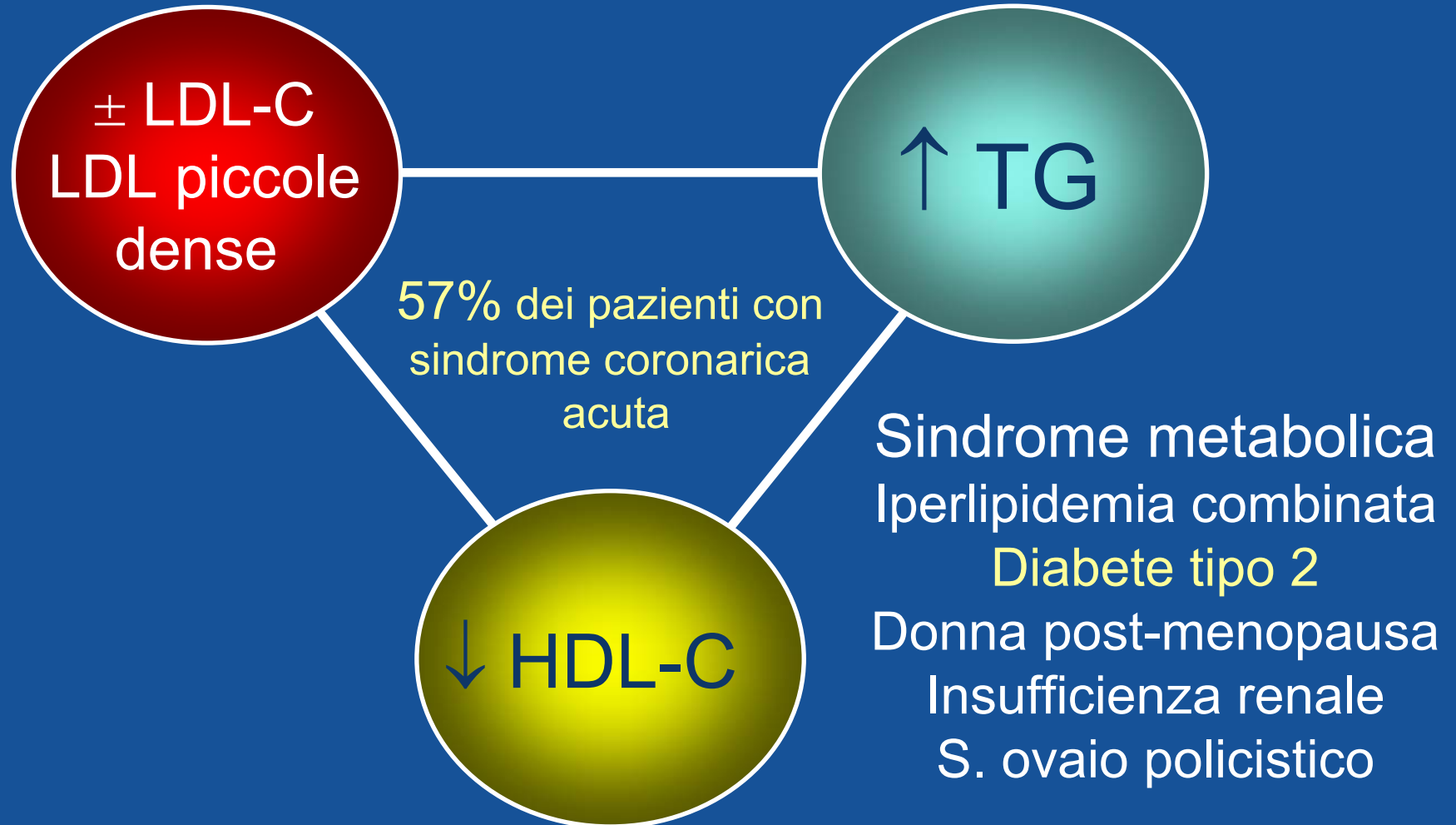
Has the pharmaceutical industry
usurpated the metabolic syndrome?

S. Grundy, JACC March 2006

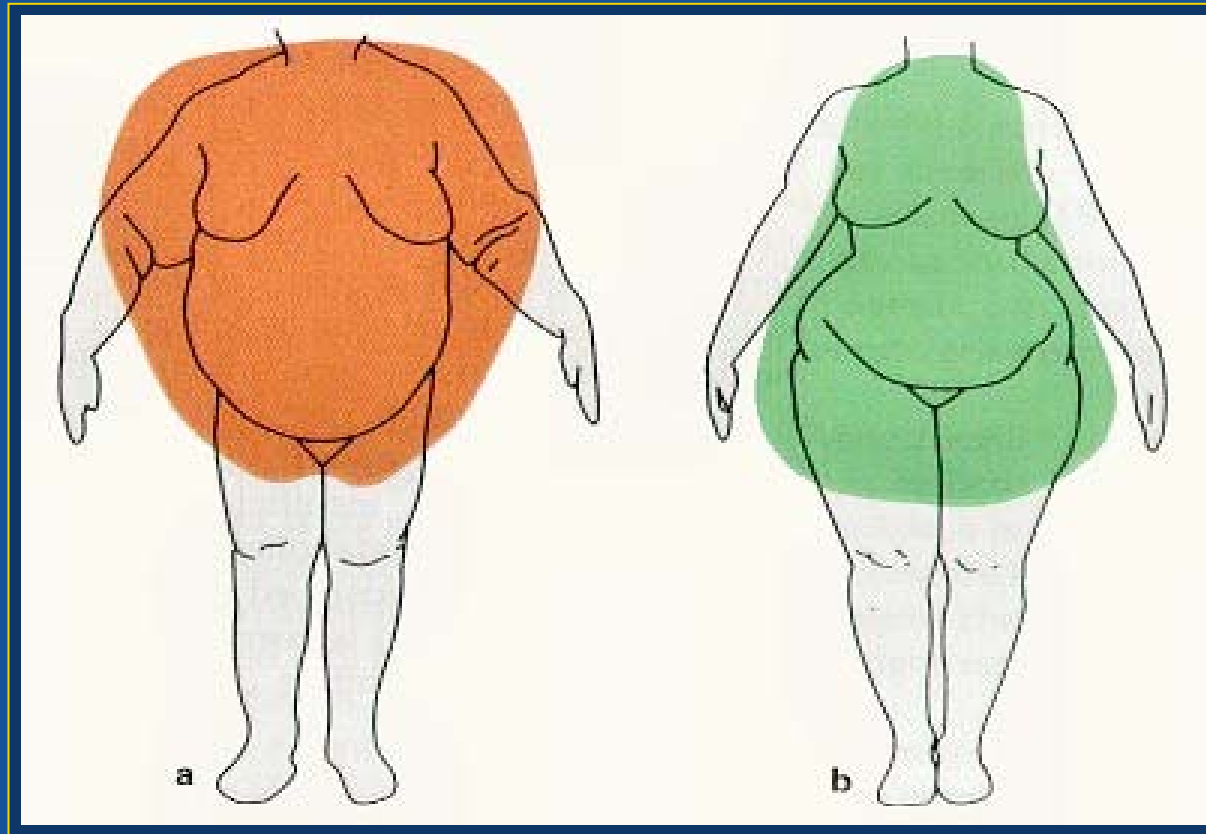
Patogenesi della sindrome metabolica



Profilo lipidico aterogeno



Distribuzione del grasso corporeo



distribuzione androide

distribuzione ginoide

Gli adipociti come organo endocrino

Aumento massa degli adipociti



La sindrome metabolica (IDF, 2005)

- Presenza di obesità centrale (circonferenza addominale > 94 cm nell'uomo o > 80 cm nella donna), più almeno due dei seguenti criteri:
 - Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl
 - Trigliceridi plasmatici ≥ 150 mg/dl
 - Colesterolo HDL < 40 mg/dl nell'uomo o < 50 mg/dl nella donna
 - Pressione arteriosa sistolica ≥ 130 o diastolica > 85 mmHg

Cardiometabolic risk and the role of the endocannabinoid system

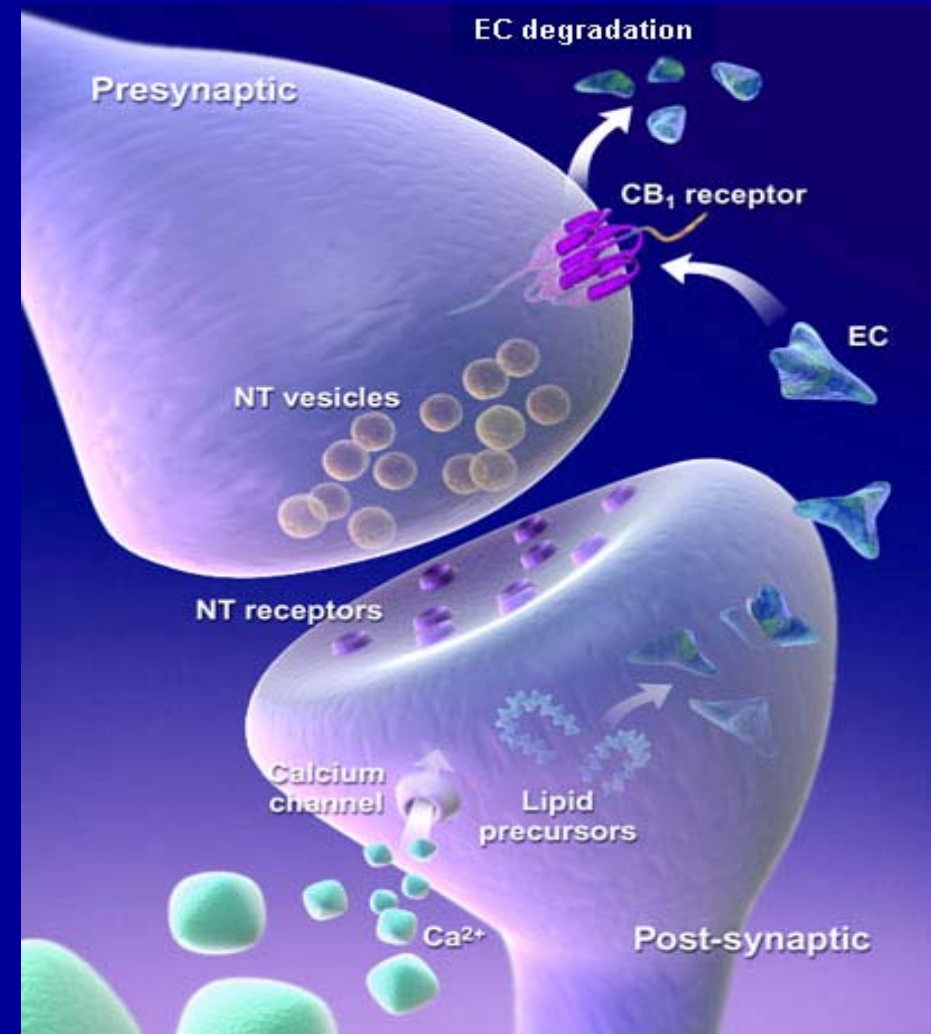
The endocannabinoid system (ECS) is a modulatory system

■ Endocannabinoids:

- Synthesized on demand from lipid precursors in postsynaptic cell
- Activate CB₁ receptors presynaptically, then degraded immediately
- Act as retrograde messengers
- Inhibit neurotransmitter release

■ CB₁ receptors:

- Play a key role in food intake, energy balance and lipid and glucose metabolism

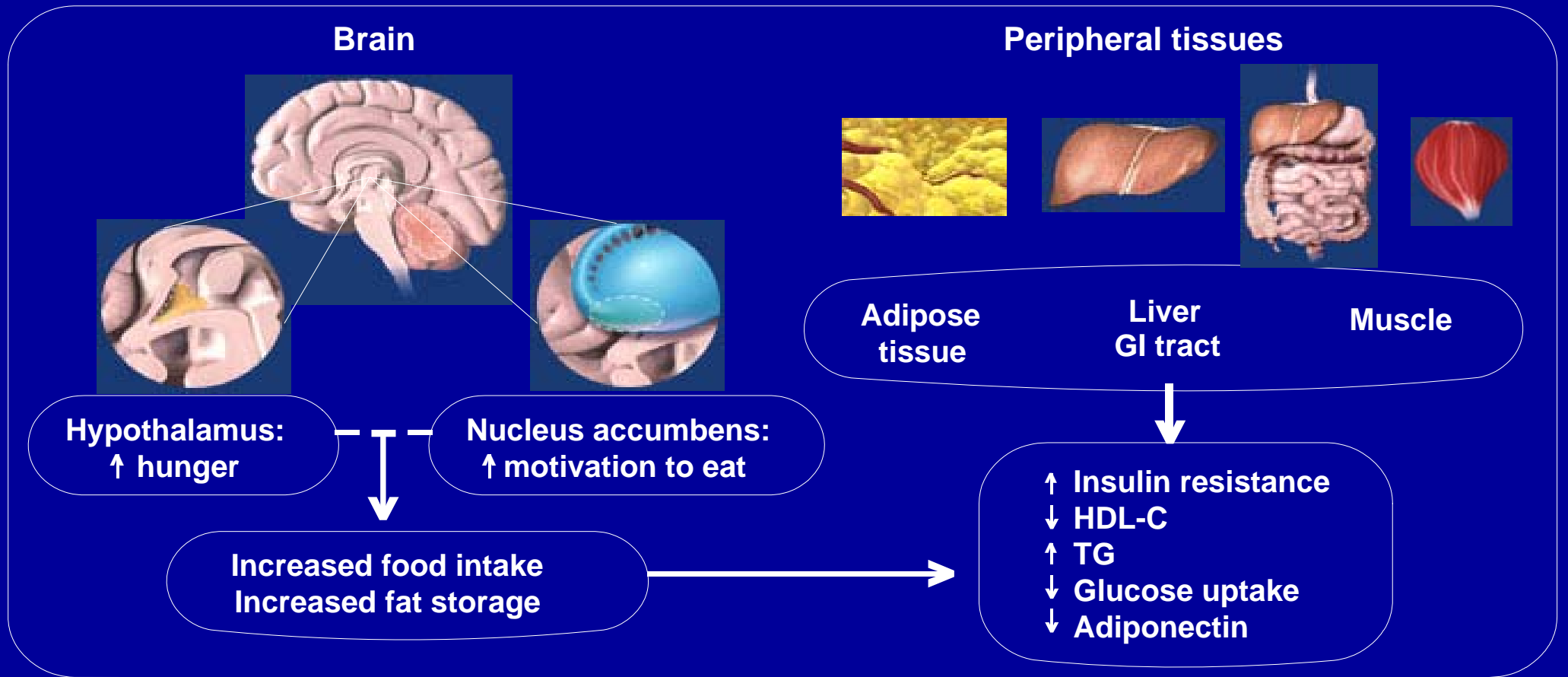


Di Marzo V, 2005

Di Marzo V, 1998




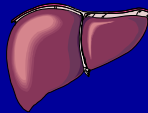

Wilson R, 2002

Central and peripheral targets of ECS and effects of overactivity



Bensaid M, 2003; Pagotto U, 2005; Osei-Hyiaman D, 2005; Di Marzo V, 2005; Liu YL, 2005

Potential mechanisms of action of CB₁ blockers and effect with rimonabant*

	Site of Action	Mechanism(s)	Addresses
	Hypothalamus / Nucleus accumbens ^{1,2,3,4,5}	↓ Food intake	Body weight Intra abdominal adiposity
	Adipose tissue ^{1,2,3,4,5}	↑ Adiponectin ↓ Lipogenesis	Dyslipidemia Insulin resistance
	Muscle ⁶	↑ Glucose uptake	Insulin resistance
	Liver ⁷	↓ Lipogenesis	Dyslipidemia Insulin resistance
	GI tract ⁸	↑ Satiety signals	Body weight Intra-abdominal adiposity

1. Di Marzo V 2001; 2. Ravinet Trillou C, 2003; 3. Cota D, 2003;
 4. Pagotto U, 2005; 5. Van Gaal L, 2005; 6. Liu Y 2005; 7. Osei-Hyiaman D 2005;
 8. Massa F 2005

SM: consenso sulla predizione del diabete

Vi generale consenso sulla SM come predittore di diabete.

Nel Framingham il 50% del rischio attribuibile allo sviluppo di diabete è spiegabile dalla SM

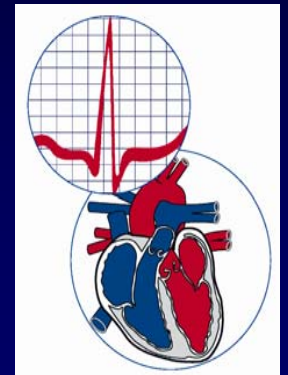
IL CONCETTO DI RISCHIO (CARDIO)METABOLICO

Rischio
aumentato di...

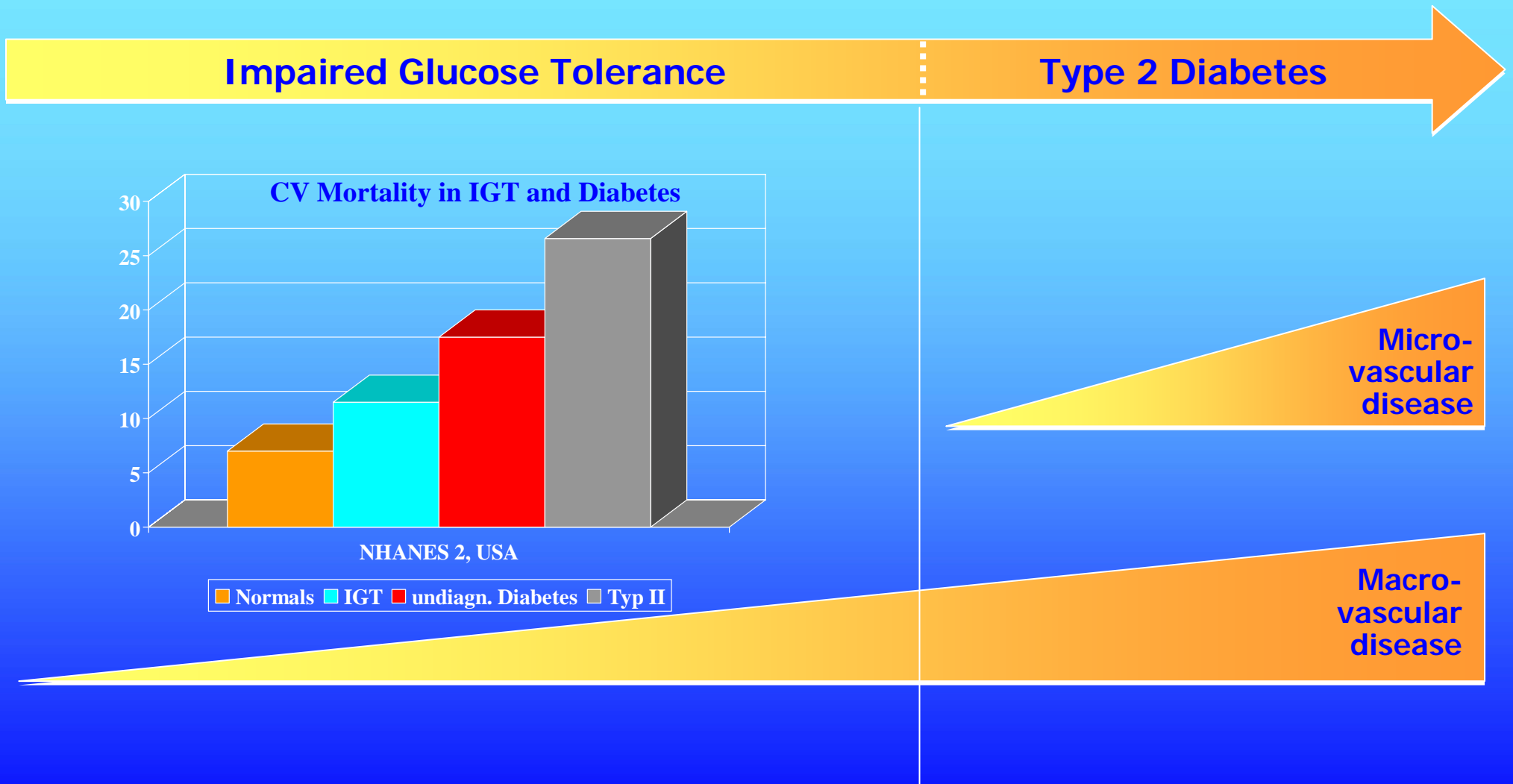
sviluppo di diabete di tipo 2
e relative complicanze



sviluppo di malattia
cardiovascolare



Development of type 2 diabetes



SM: le domande da porsi

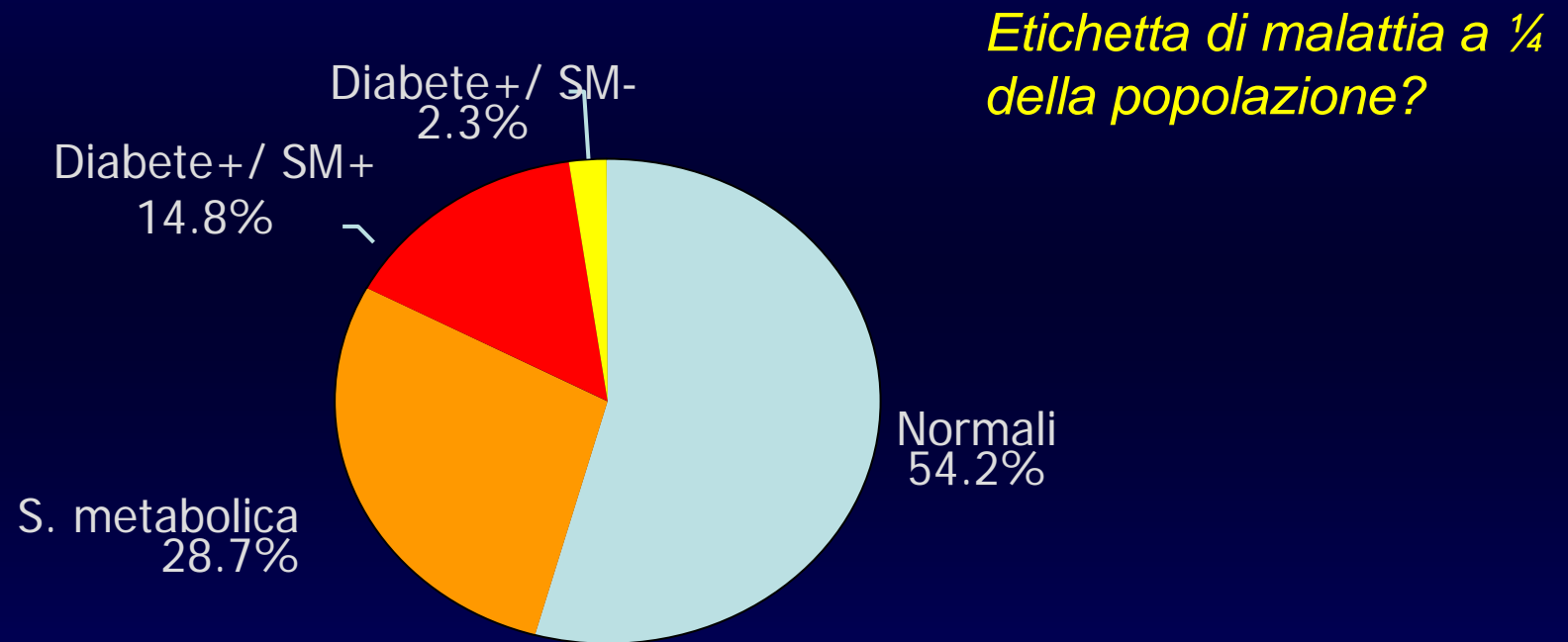
Ha senso tenere il diabete nella sindrome metabolica?

Aggiunge qualcosa la definizione di SM alla diagnosi di diabete in termini di predizione del rischio?

SM nel diabete

- *La SM è un fattore predittivo CV anche nel diabete?*
- Dato controverso perché l'80-90% dei diabetici di tipo 2 rientra nei criteri
- Studio DAI, Casale Monferrato: NO

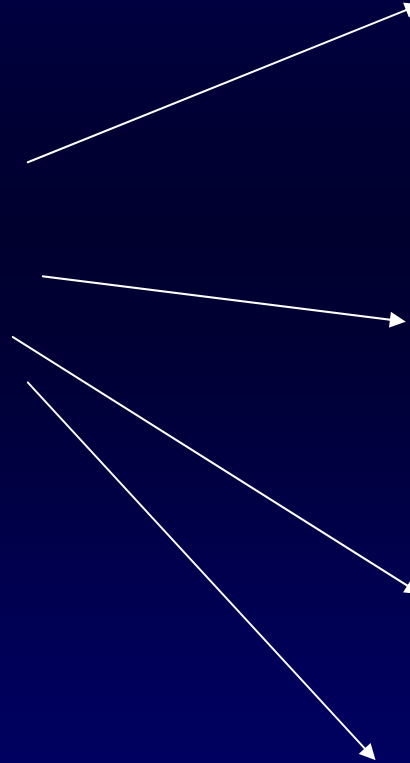
Scarsa specificità della SM



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

SM: Il dibattito in corso

Rivedere i
fattori?



1) Aggiungere Proteina C reattiva HS

2) Aggiungere Adiponectina

3) Correggere per l'età

4) Togliere il diabete?

SM: Il dibattito in corso

Punti di
debolezza

- 1) Non vi è consenso generale sulla definizione
- 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.

SM: Il dibattito in corso

Punti di Forza

```
graph LR; A[Punti di Forza] --> B[Strumento clinico semplice, di predizione globale, che supera l'attuale concetto di rischio cardiovascolare globale]; A --> C[Evita l'uso del computer o di carte per il calcolo del rischio CV];
```

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 CV

Come trattare la SM e l'insulinoresistenza?

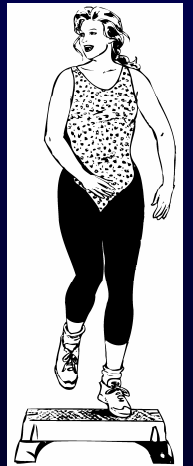
Modificazioni
dello stile di vita

Dieta

Riduzione peso

Attività fisica

Effetto combinato



Benefits of weight loss

Mortality

>20% ↓ in total mortality
>30% ↓ in diabetes-related deaths
>40% ↓ in obesity-related cancer deaths

Blood Pressure

↓ ~10mmHg

Diabetes

↓ 50% in fasting blood glucose

Lipids

↓ 10% in total cholesterol
↓ 15% in LDL
↓ 30% in triglycerides
↓ 8% in HDL

MEMORIA METABOLICA

Fenomeno per cui i pazienti trattati intensivamente “ab inizio” mantengono una prognosi migliore nel tempo..

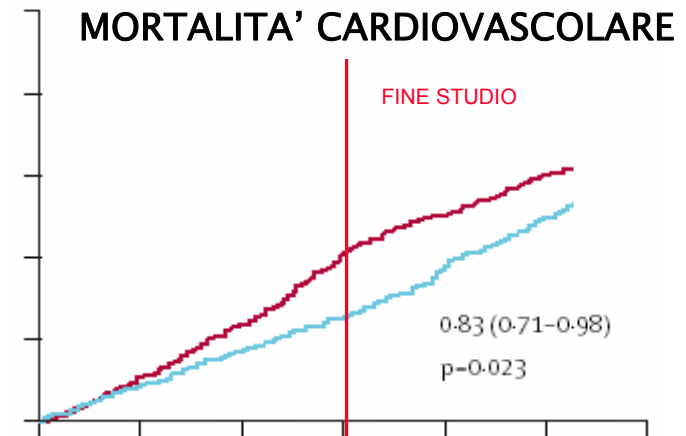
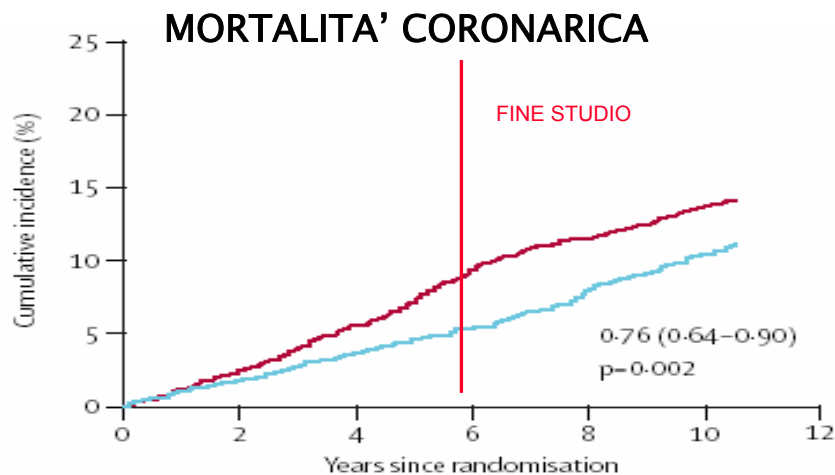
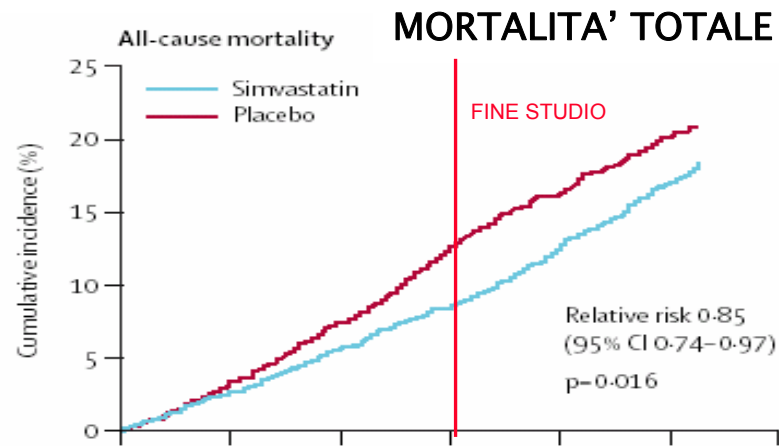
..anche quando non vi sono più differenze terapeutiche

STUDIO 4S: FOLLOW-UP A 10 ANNI

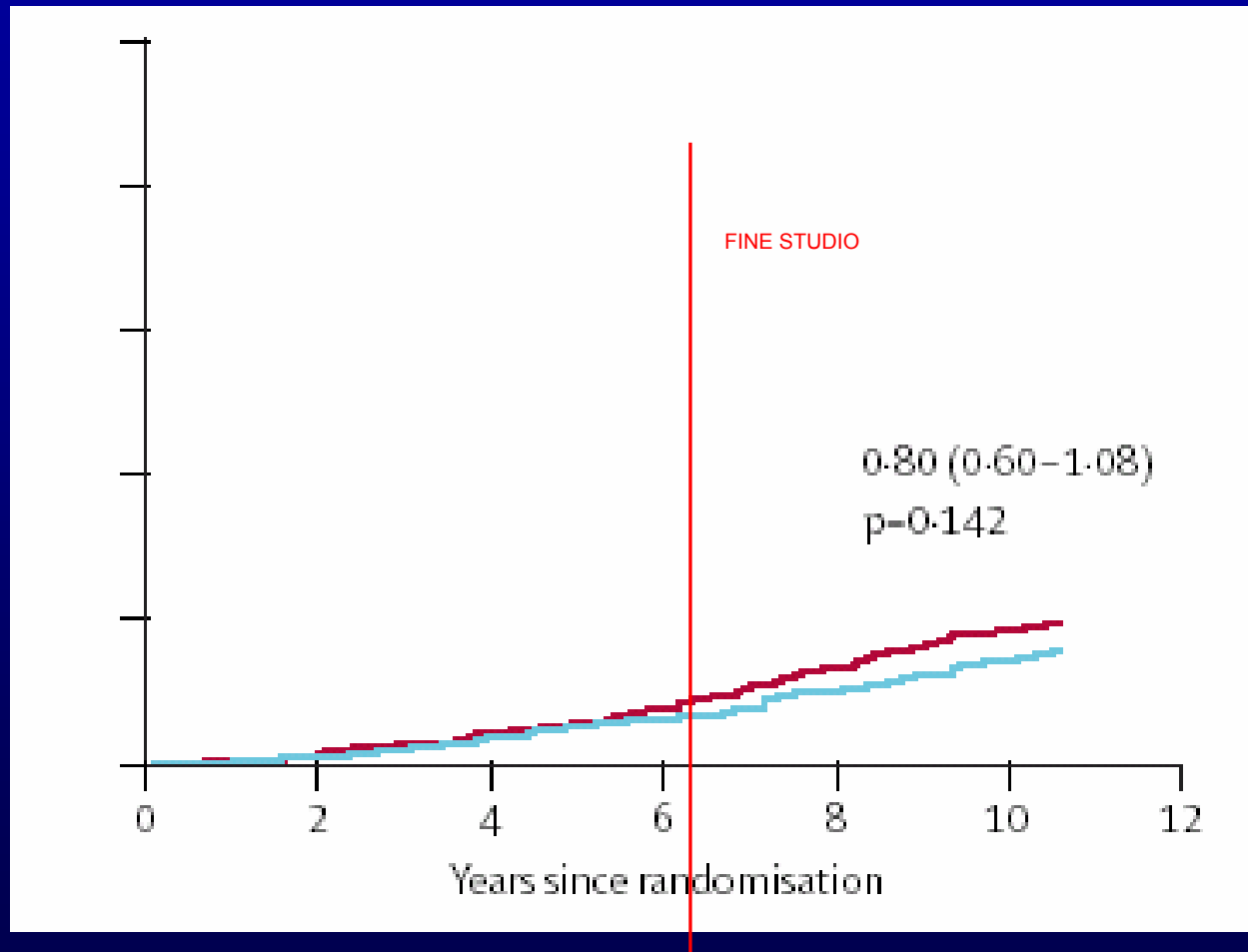
Il fenomeno della memoria metabolica



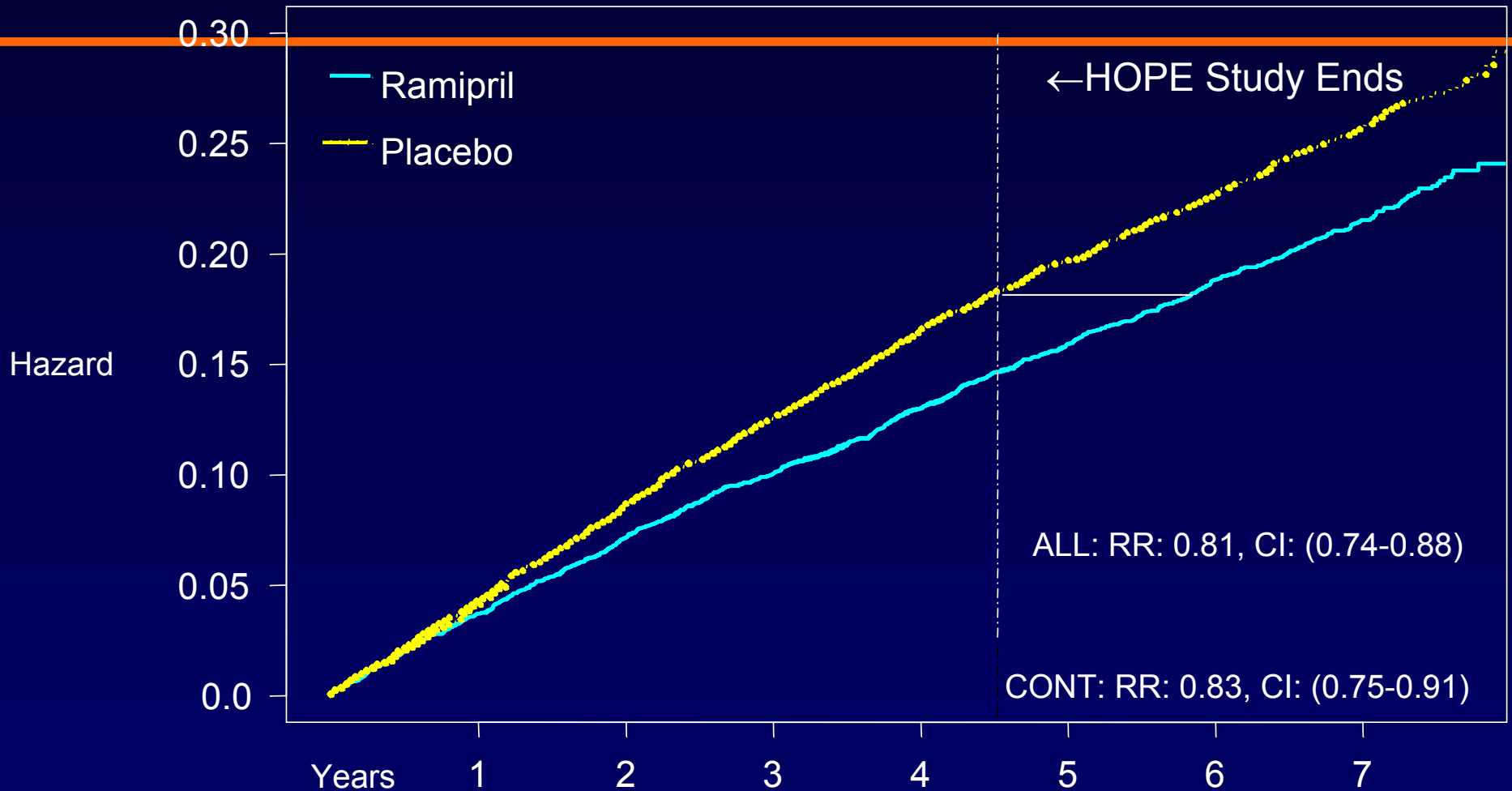
Durante il periodo di follow-up (10.4 anni) i decessi complessivi sono stati 414 tra i pz. originariamente allocati a simvastatina e 468 tra quelli a placebo



Mortalità per Tumori

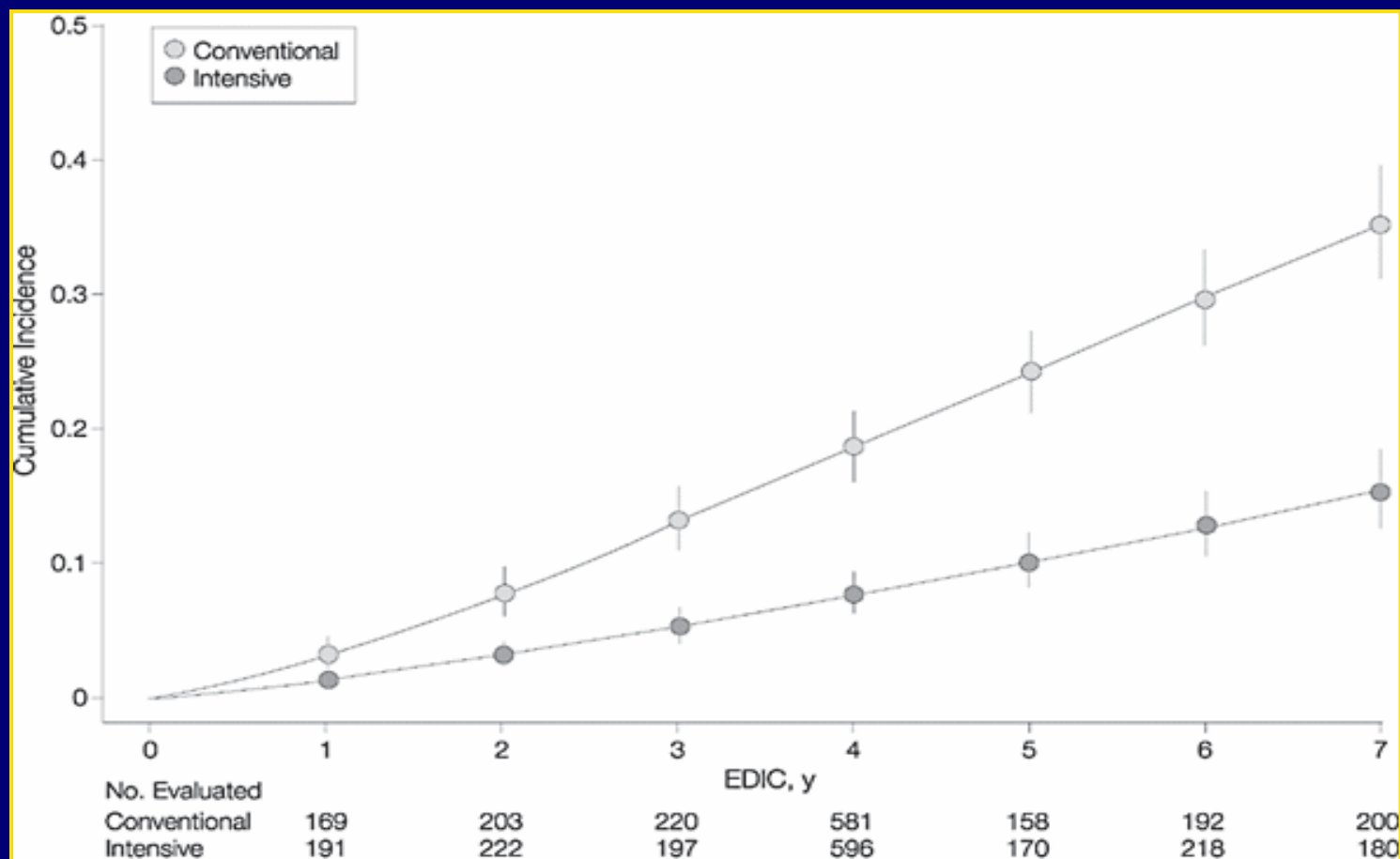


HOPE/HOPE-TOO: What did happen Primary outcome



Difference to the original Ramipril did not become smaller! Patients who started ACE inhibitor late do not reach the same Risk Reduction compared to those who started early!

Estimated Cumulative Incidence of Progression of Retinopathy 3 Steps on the ETDRS Scale From the Level at DCCT Closeout Over 7 Years of EDIC



DCCT Group, JAMA 2002;287:2563-2569

CONCLUSIONI

- ✓ I criteri della SM *devono essere* visti come uno strumento *diagnostico* semplice per individuare facilmente pazienti su cui intervenire aggressivamente con interventi sullo stile di vita e in alcuni casi farmacologici
- ✓ Sta emergendo il ruolo rilevante dell'adipe viscerale, fattore su cui la comunità medica deve focalizzare l'attenzione (endocannabinoidi)
- ✓ La SM deve essere migliorata come specificità (nuovi elementi?)
- ✓ E' certamente un buon predittore di sviluppo di diabete di tipo 2
- ✓ Vi sono alcune evidenze forti (*memoria metabolica*) a favore di un trattamento precoce dei pazienti con le caratteristiche della SM.

Grazie per l'attenzione