

## APPROFONDIMENTI FISIOPATOLOGICI

# SINDROME METABOLICA E INFIAMMAZIONE SISTEMICA

**GIOVANNI ZULIANI, MARIO LUCA MORIERI, ANGELINA PASSARO,  
GIOVANNI B. VIGNA, EDOARDO VITOLO<sup>1</sup>, ANNA SOLINI<sup>1</sup>**

*Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Nutrizione Clinica,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Ferrara;  
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa*

### SOMMARIO

La sindrome metabolica (SM), intesa come l'associazione di condizioni cliniche specifiche (obesità androide, iperglicemia, ipertensione arteriosa, dislipidemia e iperuricemia) è nota fin dal 18° secolo. Tuttavia il riconoscimento e il passaggio da sindrome a malattia, per cui è necessario riconoscere un fattore eziopatogenico comune, è ancora in corso. Reaven ipotizzò che l'insulino-resistenza (IR) fosse il "primum movens" della SM e tale linea di pensiero si è mantenuta fino al riscontro di altri due possibili fattori determinanti: l'obesità centrale e l'infiammazione sistemica. Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo pro-infiammatorio dell'eccesso di tessuto adiposo e il ruolo dell'infiammazione sistemica cronica di basso grado come nuovo fattore di rischio cardio-vascolare. Recentemente abbiamo confermato come, in una popolazione anziana, la relazione tra elevati valori di PCR e SM sia fortemente condizionata dalla presenza di obesità androide, e indipendentemente dalla presenza di IR. Successivamente abbiamo dimostrato che il trans-signalling dell'IL-6 (cioè la diffusione del segnale dell'IL-6 a tutti i tessuti dell'organismo con un effetto sistemico e cronicizzato) è correlato esclusivamente alla presenza di IR. Questi risultati suggeriscono due diversi aspetti nel rapporto tra SM e infiammazione sistemica. Da un lato viene confermato come l'infiammazione, legata all'aumento di citochine quali IL-6 e IL-18, sia sostanzialmente dipendente dall'adiposità viscerale. Dall'altro, la diffusione del segnale infiammatorio a livello sistemico (trans-signalling della IL-6) sembra correlato alla presenza di IR. Appare quindi evidente come, oltre alla IR, anche infiammazione sistemica e obesità addominale siano ormai da considerare due fattori determinanti nella patogenesi della SM.

**Parole chiave:** sindrome metabolica, infiammazione sistemica, obesità centrale, insulino-resistenza, circonferenza vita.

### Introduzione

La sindrome metabolica (SM) ha attirato sempre di più l'attenzione del mon-

do scientifico negli ultimi anni. Infatti, sono quasi 9.000 i risultati che si trovano su Medline cercando "metabolic syndrome" o "syndrome x" nel titolo degli articoli pubblicati negli ultimi 10 anni.

Eppure, i primi lavori scientifici che fanno riferimento alla SM risalgono al 18° secolo, quando Morgagni descrisse nelle sue epistole medico-anatomiche le caratteristiche di due pazienti con adiposità viscerale.

#### *Indirizzo per la corrispondenza*

Prof. Giovanni Zuliani  
Sezione di Medicina Interna,  
Gerontologia e Nutrizione Clinica  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università degli Studi di Ferrara  
Via Savonarola, 9 - Ferrara  
E-mail: gzuliani@hotmail.com

**Tabella 1 - Riassunto della storia della Sindrome Metabolica attraverso i più importanti passaggi e le diverse nomenclature.**

| Nome (e/o condizioni associate)   | Anno      | Autori   |
|---|-----------|--|
| Iperensione - diabete mellito   | 1921      | Hitzenberger e Martin Richter-Quittner (3); Klyn (4) |
| Scoperta dell'insulina  | 1923      | Best; Banting e Macleod (5)                          |
| Sindrome dell' ipertensione arteriosa - iperglicemia - iperuricemia   | 1923      | Kylin (6)  |
| Distinzione di 2 tipi di diabete e introduzione del concetto di insulino-sensibilità e insulino-resistenza                              | 1936      | Himsworth (7)  |
| Distinzione tra obesità androide e ginoide  | 1947      | Vague (8)  |
| Relazione tra obesità androide e diabete, ipertensione, aterosclerosi, gotta e dislipidemia   | 1956-64   | Vague (9); Albrink e Meigs (10)                      |
| Ciclo degli acidi grassi/glucosio, possibile ruolo degli acidi grassi non esterificati sull'insulino-resistenza                         | 1963      | Randle (11)  |
| Trisindrome metabolica (gotta-diabete-iperlipidemia)  | 1966      | Camus, (12)  |
| Sindrome plurimetabolica (iperlipidemia-gotta-diabete-ipertensione-coronaropatia)   | 1967      | Avogaro e Crepaldi (13)                              |
| Sindrome del benessere (associazione con stile di vita ed alimentazione)  | 1968      | Mehnert e Kuhlmann (14)                              |
| Sindrome metabolica (diabet tipo 2, iperinsulinemia, obesità, ipertensione, iperlipidemia, gotta e trombofilia)                         | 1981      | Hanefeld e Leonhardt (15)                            |
| Sindrome X (insulino-resistenza agente eziologico comune per: ipertensione, IGT, iperinsulinemia, elevati valori di LDL e bassi di HDL) | 1988      | Reaven (16)  |
| Quartetto mortale (obesità centrale, ipertrigliceridemia, ipertensione, iperglicemia)   | 1989      | Kaplan (17)  |
| Sindrome dell'insulino-resistenza   | 1991-1992 | DeFronzo and Ferrannini (18); Haffner (19)           |

Morgagni suggerì infatti l'esistenza di una relazione tra accumulo di adiposità intra-addominale e i segni di ciò che ora chiamiamo obesità androide, ipertensione arteriosa, aterosclerosi, iperuricemia e sindrome delle apnee ostruttive (1, 2).

La storia della SM è successivamente passata attraverso importanti passaggi e diverse nomenclature, riassunte in *Tabella 1*. Nonostante il bagaglio di conoscenze si sia molto ampliato attraverso

il lavoro di diversi Autori è globalmente riconosciuto il contributo fondamentale di Gerald Reaven.

Il motivo di questo riconoscimento è legato alla definizione e distinzione tra sindrome e malattia. Il passaggio da sindrome a malattia richiede il riconoscimento di un fattore eziopatogenico comune alle diverse componenti della sindrome. Reaven è stato tra i primi Autori a ipotizzare l'insulino-resistenza (IR)

**Tabella 2 - Riassunto schematico dei principali criteri diagnostici per Sindrome Metabolica utilizzati dal 1999 ad oggi. Abbreviazioni: OMS= organizzazione mondiale della sanità; NCEP-ATP III= National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; IDF= International Diabetes Federation.**

|                                | <b>OMS 1999 (20)</b><br>Criterio glicemia indispensabile + almeno altri 2 criteri | <b>NCEP-ATPIII 2001 (21)</b><br>Nessun criterio indispensabile, almeno 3 criteri | <b>IDF 2005 (22)</b><br>Criterio Circ. vita indispensabile + almeno altri 2 criteri | <b>Update NCEP-ATPIII 2005 (23)</b><br>Nessun criterio indispensabile, almeno 3 criteri | <b>Armonizzati 2009 (24)</b><br>Nessun criterio indispensabile, almeno 3 criteri |
|--------------------------------|---|--|---|---|--|
| Glicemia                       | diabete tipo 2 o IFG o IGT o clamp euglicemico >75° percentile                    | ≥110 mg/dl   | ≥100 mg/dl  | ≥100 mg/dl  | ≥100 mg/dl   |
| C-HDL                          | <35 mg/dl ♂<br><39 mg/dl ♀  | <40 mg/dl ♂<br><50 mg/dl ♀   | <40 mg/dl ♂<br><50 mg/dl ♀  | <40 mg/dl ♂<br><50 mg/dl ♀  | <40 mg/dl ♂<br><50 mg/dl ♀   |
| Trigliceridi                   | > 150 mg/dl   | > 150 mg/dl  | > 150 mg/dl   | > 150 mg/dl   | > 150 mg/dl  |
| Obesità centrale<br>Circ. vita | W/H >0,9 ♂<br>o >0,85 ♀<br>BMI >30 kg/m <sup>2</sup>                              | > 102 cm ♂<br>> 88cm ♀   | > 94 cm ♂<br>> 80 cm ♀<br>(per europei)   | > 102 cm ♂<br>> 88cm ♀  | Specifici per popolazione  |
| Iperensione                    | ≥140/90 mmHg o in trattamento   | ≥130/85 mmHg o in trattamento  | ≥130/85 mmHg o in trattamento   | ≥130/85 mmHg o in trattamento   | ≥130/85 mmHg o in trattamento  |
|                                | Microalbuminuria  |  |   |   |  |

come fattore comune per questi disturbi metabolici, fino al punto da inserirlo come criterio della sua “sindrome X”, intesa come unica complessa struttura fisiopatologica (16).

Questa scuola di pensiero è stata ampiamente seguita e studiata, al punto che nel 1999 l'OMS ha pubblicato la prima definizione e i criteri diagnostici per SM (20) ponendo come condizione necessaria la presenza di IR (diabete tipo 2, IFG, IGT, o clamp euglicemico >75° percentile); a questo bisognava aggiungere almeno 2 criteri tra dislipidemia (elevati trigliceridi o basso C-HDL), obesità centrale (elevata circonferenza vita)

o generale (elevato BMI), ipertensione arteriosa e microalbuminuria.

Questa definizione venne però considerata dalla stessa OMS come una “working definition to be improved in due course”.

Nuove definizioni non hanno tardato ad arrivare (*Tabella 2*) e si sono succedute fino agli ultimi criteri diagnostici “armonizzati” del 2009, condivisi sia dalla l'International Diabetes Federation (IDF) che dal National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII) e resi indispensabili per unificare i criteri diagnostici della sindrome. È evidente il tentativo che è

stato fatto per ricercare l'agente eziopatologico della sindrome. L'IR non è più considerata un criterio indispensabile; al suo posto l>IDF nel 2005 ha individuato l'obesità centrale come la "conditio sine qua non", identificando tale condizione (e le alterazioni ad essa legate) come il possibile fattore centrale della SM.

Già nel 1991 Björntorp aveva enfatizzato il ruolo eziologico primario dell'obesità (addominale o androide) nella SM (25). Tale concetto è stato sviluppato negli ultimi anni, assieme alla identificazione della relazione esistente tra obesità centrale e un nuovo fattore di rischio cardiovascolare: l'infiammazione sistemica cronica di basso grado (26, 27).

L'evidenza che l'infiammazione sistemica sia un meccanismo chiave nello sviluppo dell'aterosclerosi e quindi delle malattie cardiovascolari è stata ben documentata in numerosi studi (28, 29).

L'intero processo eziopatogenetico della malattia aterosclerotica è attualmente considerato come la risposta infiammatoria ad un susseguirsi di stimoli nocivi (es. fumo di sigaretta, ipertensione, lipoproteine aterogene, iperglicemia) nei confronti dell'endotelio (30, 31).

Il susseguirsi di informazioni e l'acquisizione di nuove nozioni ha permesso di individuare nuovi marcatori di infiammazione sistemica, non solo associati alla presenza di aterosclerosi, ma anche dotati di potere predittivo per gli eventi cardiovascolari futuri (32, 33).

Tra i nuovi potenziali marcatori sono state identificate alcune citochine proinfiammatorie (IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6), alcune molecole di adesione (selectine, molecola di adesione intercellulare-1), le LDL ossidate, la proteina-C reattiva (PCR), la proteina A sierica dell'amiloide e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno tipo 1 (34).

Tra tutte queste molecole, la PCR è senza dubbio quella maggiormente utilizzata a livello clinico; inoltre, la PCR è il marcatore che ha mostrato la miglior capacità predittiva per eventi cardiovascolari, anche in individui apparentemente sani (32-36).

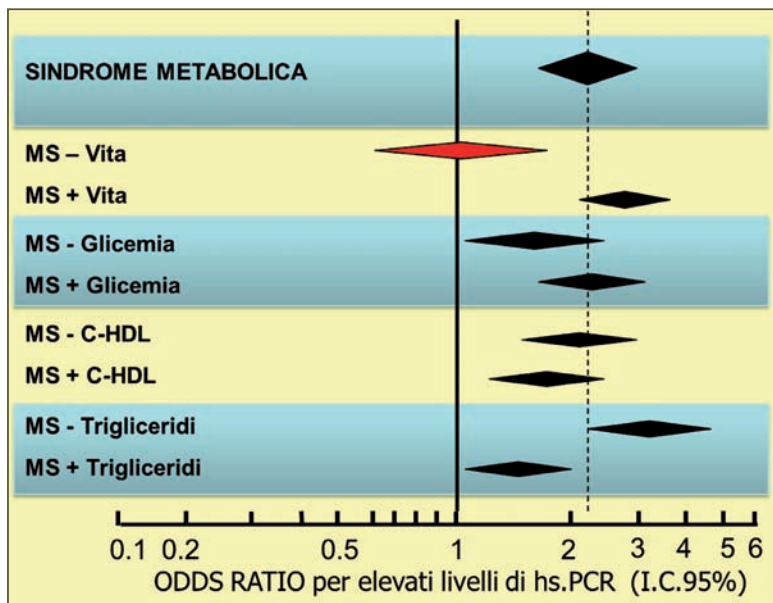
Aumentati valori di PCR, considerati come un indicatore di infiammazione sistemica di basso grado, sono risultati fortemente associati alla presenza di SM e alle sue diverse componenti (37-39).

Eppure i meccanismi patogenetici, il signalling e il rapporto esistente tra infiammazione sistemica, IR e SM non è ancora stato completamente chiarito.

### **Patogenesi della infiammazione sistemica nella sindrome metabolica**

Il nostro gruppo ha recentemente analizzato il rapporto esistente tra infiammazione sistemica, SM e i suoi singoli componenti (40). In un primo studio condotto su una popolazione di oltre 1100 soggetti anziani free-living (studio InChianti) abbiamo confermato come la prevalenza di infiammazione sistemica di basso grado (valori di PCR ad alta sensibilità oltre il cut-off di 3.0 mg/L) fosse del 41% nei soggetti sani rispetto al 54% dei soggetti con SM. Tra le varie componenti della SM, la circonferenza vita (misura indiretta di adiposità viscerale) è risultata quella più fortemente associata all'infiammazione sistemica, indipendentemente da altri fattori confondenti quali età, presenza di malattie cardiovascolari e insulino-resistenza (misurata tramite Homeostatic Model Assessment - HOMA).

Inoltre, è stato osservato un progressivo incremento della PCR passando dal



**Figura 1** - Rischio (Odds Ratio, I.C.95%, aggiustato per età e sesso) di presentare elevati livelli di hs.PCR in oltre 300 soggetti anziani dello studio InChianti affetti da sindrome metabolica, suddivisi in base alla presenza o assenza dei singoli criteri della SM secondo NCEP-ATPIII (modificato da: G. Zuliani et al. *Atherosclerosis* 2009; 2: 631).

primo al terzo terzile di circonferenza vita; questa osservazione suggerisce una relazione dose-effetto. Se dal gruppo di anziani con SM venivano esclusi quelli con circonferenza vita elevata (oltre il cut-off NCEP-ATPIII), il rischio di avere elevati valori di PCR si normalizzava (O.R.: 1,02; I.C. 95% 0,61-1,71).

Questo risultato evidenziava chiaramente come l'associazione tra SM e infiammazione sistemica di basso grado fosse sostanzialmente condizionata dalla presenza di adiposità viscerale (40) (*Figura 1*).

Il tessuto adiposo, come già accennato e analizzato nell'articolo di Dalla Nora et al. in questa stessa rivista, ha un ruolo diretto nella secrezione di alcune citochine infiammatorie (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) (41).

Inoltre, sebbene negli individui "sani" la PCR venga prodotta principalmente a livello epatico (circa il 90%) e solo minimamente dal tessuto adiposo, è probabile che un abbondante accumulo di adipe a livello viscerale comporti un aumento

nella quota di "produzione adiposa" della PCR circolante.

È anche interessante sottolineare come l'invecchiamento sia "normalmente" associato ad una deposizione di tessuto adiposo a livello viscerale con redistribuzione dell'adipe e conseguente aumento della circonferenza vita (42-44). Ciononostante, l'associazione tra incremento della circonferenza vita e dei valori di PCR evidenziato nel nostro studio, suggerisce come l'accumulo di adiposità viscerale sia da considerare non del tutto "fisiologico" anche nel soggetto anziano, almeno quando supera una certa soglia. In questi termini, il criterio di una elevata circonferenza vita fornito da NCEP-ATPIII (88 cm per le donne e 102 cm per gli uomini) può essere utile nell'identificare alcuni soggetti in cui l'accumulo di tessuto adiposo addominale tende a divenire "patologico" associandosi a infiammazione sistemica cronica, indipendentemente dalla presenza o meno di IR.

Numerosi studi hanno ormai sviluppato il concetto secondo il quale il tes-

suto adiposo divenuto “patologico” altera il proprio ruolo endocrino con un aumento della secrezione di adipochine pro-infiammatorie e una riduzione della sintesi di adipochine anti-infiammatorie. Questo alterato equilibrio sembra essere uno dei fattori alla base di numerosi disordini metabolici e delle malattie cardiovascolari correlate all’obesità (45, 46).

### Trans-signalling della interleuchina-6 nella sindrome metabolica

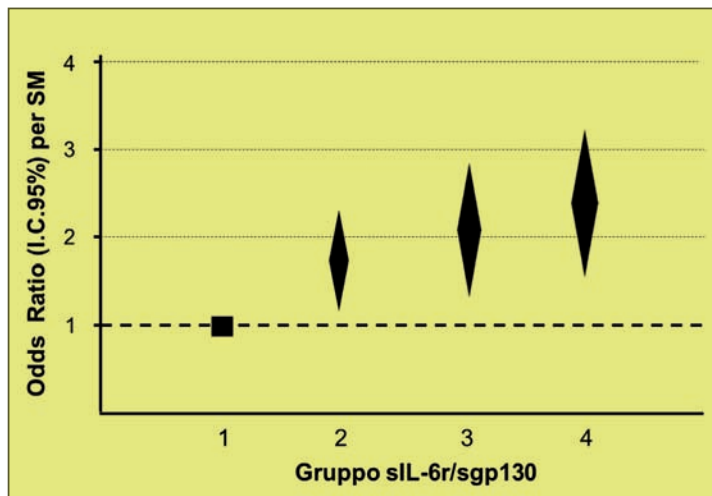
Per approfondire questo primo riscontro, perfettamente allineato con le recenti acquisizioni circa il ruolo pro-infiammatorio del tessuto adiposo (ormai considerato un vero e proprio organo endocrino) (47, 48), il nostro gruppo ha successivamente eseguito una seconda ricerca. Abbiamo investigato, nella popolazione anziana dell’InChianti, la relazione esistente tra alcune citochine pro-infiammatorie secrete dal tessuto adiposo e la SM. In particolare, abbiamo valutato la relazione esistente tra

SM e via molecolare di trans-signalling dell’interleuchina-6, una delle citochine pro-infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo.

A livello della membrana cellulare, l’IL-6 forma un complesso con il suo recettore (IL-6r); il complesso attiva la glicoproteina-130 (gp130) e questa inizia la trascrizione del segnale infiammatorio. Mentre IL-6r è presente solo sugli epatociti e leucociti, gp130 è espresso in maniera ubiquitaria in quasi tutti gli organi (49).

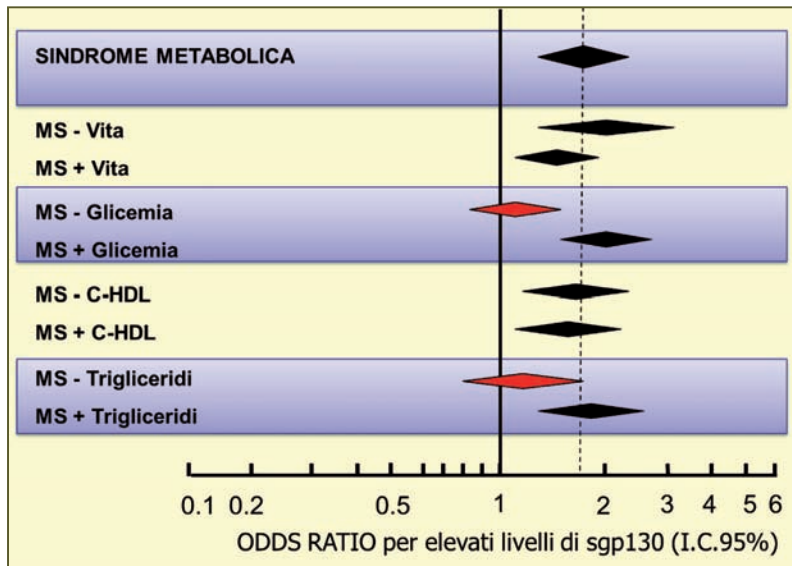
Nei tessuti in cui IL6r è assente, gp130 può essere attivato solo dal legame tra IL-6 con il recettore solubile sIL6r presente nel plasma; tale modalità di attivazione di gp130 viene appunto definita trans-signalling.

In qualche modo, il tran-signalling rappresenta l’espansione “a livello sistemico” dell’infiammazione; inoltre, secondo alcuni Autori il tran-signalling sarebbe coinvolto nella patogenesi di determinate patologie croniche, cioè avrebbe un ruolo nella “cronicizzazione” del processo infiammatorio. Questo meccanismo viene a sua volta regolato dalla forma solubile del gp130 (sgp130) che, legando



**Figura 2** - Rischio (Odds Ratio, I.C.95%, aggiustato per età e sesso) di presentare sindrome metabolica nella popolazione anziana dello studio InChianti, suddivisa in base alla presenza o assenza di elevati valori di sgp130 ( $\geq$  valore mediano: 307.2 ng/ml) e sIL6r ( $\geq$  valore mediano: 93,8 ng/ml).

Gruppo 1: sIL6r basso/sgp130 basso; Gruppo 2: sIL6r alto/sgp130 basso; Gruppo 3: sIL6r basso/sgp130 alto; Gruppo 4: sIL6r alto/sgp130 alto (modificato da: G. Zuliani et al. Atherosclerosis 2010; 213: 319-324).



**Figura 3** - Rischio (Odds Ratio, I.C.95%, aggiustato per età e sesso) di presentare elevati livelli di sgp130 in oltre 300 soggetti anziani affetti da sindrome metabolica provenienti dello studio InChianti, suddivisi in base alla presenza o assenza dei singoli criteri per SM secondo NCEP-ATPIII (modificato da: G. Zuliani et al. *Atherosclerosis* 2010; 213: 319-324).

il complesso IL-6/sIL6r, ne impedisce il legame al gp130 di membrana (50).

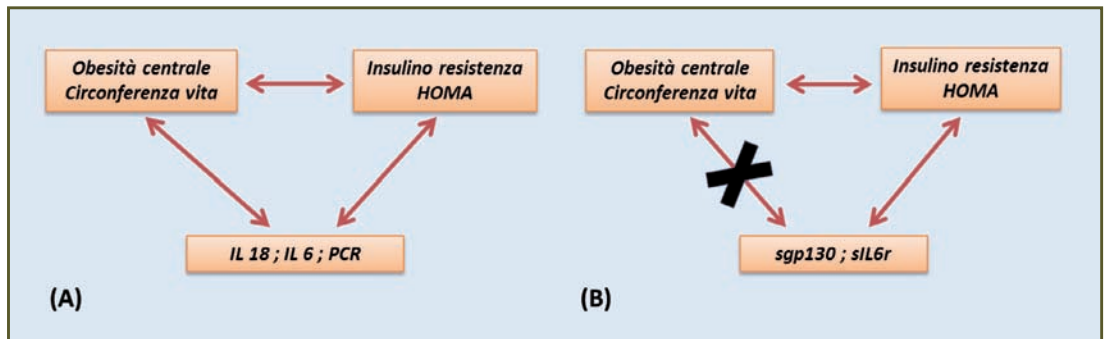
Il nostro studio ha dimostrato, per la prima volta, come la presenza di SM sia associata a elevati valori plasmatici di sgp130 (51). In questa popolazione anziana il rischio di essere affetti da SM aumentava progressivamente in base alla presenza di elevati valori di sgp130 e/o sIL6r (*Figura 2*), indipendentemente dall'effetto di età, sesso e anche dai livelli circolanti di IL-6. Inoltre, i livelli plasmatici di sgp130 correlavano significativamente sia con i livelli di IL-18 e IL-1ra (le cui concentrazioni sono aumentate nella SM), sia con i valori di glicemia, trigliceridemia, HOMA e con la presenza di diabete.

Questi risultati suggeriscono fortemente l'esistenza di una relazione tra livelli plasmatici di sgp130 e la presenza di insulino-resistenza (IR). Infatti, è interessante osservare come nei pazienti con SM, il rischio di avere elevati livelli plasmatici di sgp130 fosse del tutto normalizzato quando venivano esclusi i soggetti che non soddisfacevano due

specifici criteri per SM, iperglicemia e/o ipertrigliceridemia (50), che sono fortemente legati alla presenza di IR (*Figura 3*). Infine, quando abbiamo analizzato la relazione esistente tra citochine plasmatiche, obesità addominale e IR nei soggetti con SM, abbiamo riscontrato che la PCR, l'IL-6 e l'IL-18 correlavano indipendentemente sia con la circonferenza vita che con l'HOMA, mentre sgp130 e sIL6r correlavano esclusivamente con l'HOMA, indipendentemente dalla circonferenza vita. L'associazione tra sgp130 e SM scompariva una volta che i dati venivano corretti per l'HOMA.

L'infiammazione sistemica presente nella SM sembra quindi essere largamente dipendente dalla proliferazione del tessuto adiposo viscerale e dalla produzione delle citochine pro-infiammatorie come IL-6 e IL-18. Infatti, i livelli circolanti di PCR sono regolati dai livelli di IL-6 prodotta principalmente dal tessuto adiposo (52, 53).

Sebbene i livelli di IL-6 e IL-18 siano associati significativamente alla IR, la loro associazione con la SM si mantiene



**Figura 4** - Rappresentazione dei rapporti evidenziati tra citochine pro-infiammatorie (pannello A) o trans-signalling della IL-6 (pannello B) e obesità centrale/insulino-resistenza nella popolazione anziana dello studio InChianti (per la spiegazione vedi testo).

anche indipendentemente dall'HOMA.

Al contrario, la associazione tra elevati livelli di sgp130 (inibitore del trans-signalling dell'IL-6) e SM scompare dopo aggiustamento per HOMA, sottolineando quindi il ruolo fondamentale dell'IR in tale relazione. Da questi due studi condotti su una popolazione di soggetti anziani sostanzialmente sani, emergono alcuni dati interessanti circa il rapporto esistente tra infiammazione cronica di basso grado e SM. Sembrano profilarsi due diversi aspetti nel rapporto tra SM ed infiammazione sistemica (*Figura 4*).

Da un lato, l'aumento dei livelli circolanti di PCR, correlato alla produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-6 e IL-18) sembra associato alla proliferazione del tessuto adiposo viscerale (19, 20).

Infatti, la PCR, la cui produzione epatica è stimolata dalla IL-6, può essere anche direttamente secreta dal tessuto adiposo viscerale (52, 53). La relazione tra elevati valori di PCR e SM sembra quindi essere condizionata dalla presenza di obesità androide; inoltre, l'associazione tra PCR e circonferenza vita sembra essere indipendente dalla presenza di IR.

In tal senso, nella SM l'infiammazione sistemica sembra essere sostanzialmente legata all'adiposità viscerale e, dal

punto di vista più strettamente clinico, alla circonferenza vita.

Dall'altro, il tran-signalling, cioè la diffusione del segnale della IL-6 a tutti i tessuti dell'organismo, con un effetto sistemico e forse cronicizzato, sembra essere correlato alla presenza di IR. Questa ipotesi è stata recentemente confermata da un studio di Nikolajuk et al. condotto in una popolazione di donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), condizione tipicamente associata ad aumentati livelli di insulino-resistenza.

Tali Autori hanno infatti riscontrato come, nelle donne affette da PCOS, i livelli plasmatici di sgp130 fossero inversamente correlati ai livelli di insulino-sensibilità; inoltre, hanno evidenziato come questa associazione rimanesse significativa anche dopo aggiustamento per diversi fattori confondenti come BMI, circonferenza vita, PCR, percentuale di grasso corporeo e trigliceridemia (54).

L'estensione dell'IR dal solo tessuto adiposo al fegato e al tessuto muscolare potrebbe quindi rappresentare uno step cruciale per il mantenimento e la progressione dell'infiammazione sistemica, prevenendo l'effetto anti-infiammatorio che l'insulina esercita normalmente sui



tessuti. Questo fenomeno attiverrebbe la via del trans-signalling con conseguente aumento dei livelli di sgp130.

Il riscontro di elevati livelli plasmatici di ALT e  $\gamma$ -GT (possibili marcatori di steatoepatite) negli anziani con SM ed elevati livelli di sgp130 potrebbe supportare indirettamente questa ipotesi (vedi articolo di Di Vece et al. in questa stessa rivista).

## Conclusioni

I dati provenienti dalla letteratura più recente evidenziano che alla base della SM non vi è solo l'IR; appare evidente come anche l'infiammazione sistemica di basso grado e l'obesità centrale siano ormai da considerare due fattori determinanti nella patogenesi della SM.

L'ultima definizione "armonizzata" della SM non prevede un criterio diagnostico indispensabile ma mantiene l'attenzione sull'insieme, equiparando in un certo senso l'IR e l'adiposità centrale, mantenendo un approccio più olistico e, al tempo stesso, individualizzato.

La considerazione che i cut-off di circonferenza vita debbano essere diversi nelle diverse popolazioni origina dall'idea che ogni soggetto, in base a condizionamenti genetici ed ambientali, abbia un valore soglia "individuale" oltre il quale il deposito di tessuto adiposo viscerale (e quindi la circonferenza vita) diviene "patologico" e determinante in quei processi molecolari (IR da un lato, infiammazione sistemica dall'altro) che sembrano essere alla base dello sviluppo della SM.

## GLOSSARIO

|                |   |
|----------------|---|
| <b>BMI:</b>    | body mass index (indice di massa corporea)  |
| <b>gp130:</b>  | glicoproteina 130 (recettore di membrana dell'IL-6 con distribuzione ubiquitaria)                               |
| <b>HDL:</b>    | high-density lipoprotein (lipoproteine ad alta densità)   |
| <b>HOMA:</b>   | HOmeostatic Model Assessment  |
| <b>IFG:</b>    | impaired fasting glucose (alterata glicemia a digiuno)  |
| <b>IGT:</b>    | impaired glucose tolerance (alterata tolleranza al glucosio)  |
| <b>IL:</b>     | interleuchina   |
| <b>IL-6r:</b>  | recettore di membrane dell'interleuchina-6 (presente su adipociti e leucociti)                                  |
| <b>IR:</b>     | insulino-resistenza   |
| <b>PCOS:</b>   | polycystic ovary syndrome (sindrome dell'ovaio policistico)   |
| <b>PCR:</b>    | proteina-C reattiva   |
| <b>sgp130:</b> | forma solubile del gp130 (in grado di legare il complesso IL-6/sIL-6r)  |
| <b>sIL-6r:</b> | recettore solubile plasmatico dell'IL-6. Il complesso IL-6/sIL-6r è alla base del trans-signalling (vedi testo) |
| <b>SM:</b>     | sindrome metabolica   |

## Bibliografia

1. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 534-535.
2. Morgagni GB. *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen indagata*, Tomus primus editio secunda, Sumptibus Remondinianis, Patavii: MDCCLXV.
3. Hitzenberger K, Richter-Quittner M. Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie. *Wiener Arch Innere Med.* 1921; 2: 189-216.
4. Kylene E. Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt fur Innere Medizin.* 1921; 42: 873-877.
5. Banting FG, Best C. The internal secre-

- tion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922; 7: 251-266,
6. Kylin E. Studien uber das Hypertoni-Hyperglycemi-Hyperurikemi syndrom. *Zentralblatt fur Innere Medizin.* 1923; 44: 105-112.
  7. Himsworth HP. Diabetes mellitus. A differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet.* 1936; 1: 127-130.
  8. Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med.* 1947; 55: 339-341.
  9. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956. 4: 20-34.
  10. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. *Am J Clin Nutr.* 1964; 15: 255-261.
  11. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963; 1: 785-789.
  12. Camus JP. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique. *Rev Rhum.* 1966; 33: 10-15.
  13. Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. *Acta Diabetol Lat.* 1967; 4: 572-580.
  14. Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und Diabetes Mellitus. *Dtsch Med.* 1968; J 19: 567-571.
  15. Hanefeld M, Leonhardt W. Das Metabolische Syndrom. *Dt Gesundh Wesen.* 1981; 36: 545-551.
  16. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-1607.
  17. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 1514-1520.
  18. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14: 173-194.
  19. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992; 41: 715-722.
  20. World Health Organization (1999) Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. World Health Org, Geneva.
  21. 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: 2486-2497.
  22. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366: 1059-1062.
  23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112: 2735-2752.
  24. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 16: 1640-1645.
  25. Björntorp P. Metabolic Implications of Body Fat Distribution. *Diabetes Care.* 1991; 14: 1132-1143.
  26. Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1835-1839.
  27. Tamakosshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 443-449.
  28. Alexander RW. Inflammation and coro-

- nary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 468-469.
29. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973-979,
  30. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Eng J Med.* 1999; 340: 115-126.
  31. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation.* 1998; 97: 2000-2002.
  32. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999; 99: 237-242.
  33. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001; 103: 1813-1818.
  34. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107: 499-511.
  35. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 1998; 97: 2007-2011.
  36. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55: 445-451.
  37. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 1997; 40: 1286-1292.
  38. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 972-978.
  39. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation.* 2000; 102: 42-47.
  40. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. *Atherosclerosis.* 2009; 2: 626-632.
  41. Depres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006; 444: 881-7.
  42. Beaufriere B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: S48-53.
  43. Horber FF, Ruber B, Thomi FA, et al. Effect of sex and age on bone mass, body composition, and fuel metabolism in humans. *Nutrition.* 1997; 13: 424-534.
  44. Zamboni M, Armellini F, Harris T, et al. Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66: 111-115.
  45. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 15: 1-16.
  46. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2010; 802078: 1-19,
  47. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes.* 2006, 6: 1537-1545.
  48. Saltiel AR. You are what you secrete. *Nat Med.* 2001; 8: 887-888.
  49. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol Med Sci.* 2006; 61A: 575-84.
  50. Jostock T, Mullberg J, Ozbek S, et al. Soluble gp130 in the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem.* 2001; 268: 160-167.
  51. Zuliani G, Galvani M, Maggio M, et al.

- Plasma soluble gp130 levels are increased in older subjects with metabolic syndrome. The role of insulin resistance. *Atherosclerosis*. 2010; 1: 319-324.
52. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases IL-6 but not tumor necrosis factor-alpha in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4196-200.
53. Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: S111 (abstract).
54. Nikolajuk A, Kowalska I, Karczewska-Kupczewska M, et al. Serum soluble glycoprotein 130 concentration is inversely related to insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2010; 59: 1026-1029.