

## La sindrome metabolica

Roberto Toni<sup>1,2,3</sup>

© Springer International Publishing AG 2017

Il termine “sindrome metabolica” (SM) venne ufficialmente introdotto nel 1998 nella letteratura internazionale dalla World Health Organization per identificare l'associazione tra incremento dell'adiposità addominale (come circonferenza addominale) e superamento di valori soglia (ossia anormalità, sancite poi da studi di altre grandi istituzioni internazionali, come NIH-NCEP/ATP III, EGIR, AACE, IDF) in variabili aterogeniche (pressione arteriosa, PA; colesterolo HDL; trigliceridi) e diabetogeniche (glicemia, microalbuminuria) quale evidenza clinica predittiva di aumento nel rischio relativo di malattia cardiovascolare [1, 2].

Pochi anni prima, nel 1993, era stata notata anche l'associazione tra alcune variabili della SM (incremento di circonferenza addominale e PA) e apnea ostruttiva notturna (AON) [3], che oggi è considerata espressione dell'alterazione endocrina alla base della SM, l'insulino-resistenza. Tuttavia, le evidenze aneddotiche di associazione tra adiposità addominale, variabili aterogeniche e/o diabetogeniche e/o AON sono molto antiche. Sia Ippocrate, nel V secolo a.C., che il filosofo greco-egizio Ateneo di Naucrati, nel III secolo a.C. e lo storico romano Polibio, nel II secolo a.C. descrissero l'obesità familiare, a distribuzione addominale, con iperfagia, tofi articolari (indice di iperuricemia) e letargia (ossia AON) nella dinastia dei faraoni tolemaici (Fig. 1a).

---

✉ R. Toni  
[roberto.toni@unipr.it](mailto:roberto.toni@unipr.it); [roberto.toni@unibo.it](mailto:roberto.toni@unibo.it);  
[roberto.toni@tufts.edu](mailto:roberto.toni@tufts.edu)

<sup>1</sup> Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia

<sup>2</sup> Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia

<sup>3</sup> Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Duemila anni più tardi, nel 1765, Giovanni Battista Morgagni descrisse due pazienti con obesità addominale, una donna di 74 anni e un uomo di 63, entrambi deceduti per *ictus cerebri* (Fig. 1b). Di questi, la donna mostrava una costituzione androide con evidenza autoptica di accumulo di grasso intraddominale. Similmente l'uomo, affetto da episodi di letargia (tipica dell'AON), mostrava *facies pletorica*, elevata circonferenza addominale e del collo e, all'autopsia, ipertrofia cardiaca dilatativa, segni di ipertensione ed edema polmonari, aterosclerosi carotidea e vertebrale e calcoli vescicali (compatibili con iperuricemia). A partire dal XX secolo iniziarono gli studi volti a definire le associazioni più frequenti tra variabili diabetogeniche e aterogeniche e, successivamente, il loro rapporto con l'obesità. Durante la Prima Guerra Mondiale l'internista viennese Karl Hitzenberger osservò che i soggetti diabetici anziani erano ipertesi [4], dato confermato poco dopo dall'endocrinologo spagnolo Gregorio Marañón [5] e dall'internista svedese Eskil Kylin, che nel 1923 notò anche l'associazione con la gotta, definendo una sindrome dell'ipertensione-iperlipidemia-iperuricemia [6, 7].

Nel 1936, poi, il britannico Sir Harold Himsworth, per primo dimostrò la presenza nei diabetici di sensibilità o insensibilità all'insulina esogena per l'utilizzazione del glucosio (Fig. 1c), introducendo il concetto oggi noto come insulino-resistenza [8], il cui ruolo diabetogenico e aterogenico, nella SM, dipende sia da un blocco di trasduzione del segnale insulinico a livello di epatocita, adipocita e miocita, sia dall'inibizione che questo blocco esercita sulla secrezione di ormoni adipocitari che “sensibilizzano” il muscolo all'azione dell'insulina, come l'adiponectina, i cui livelli si riducono proprio nei diabetici di tipo 2 dove il fenotipo dell'adiposità è, più frequentemente, addominale. Circa 10 anni dopo, nel 1947, l'internista francese Jean Vague definì per primo i fenotipi dell'obesità umana e, dopo altri 10 anni, ri-



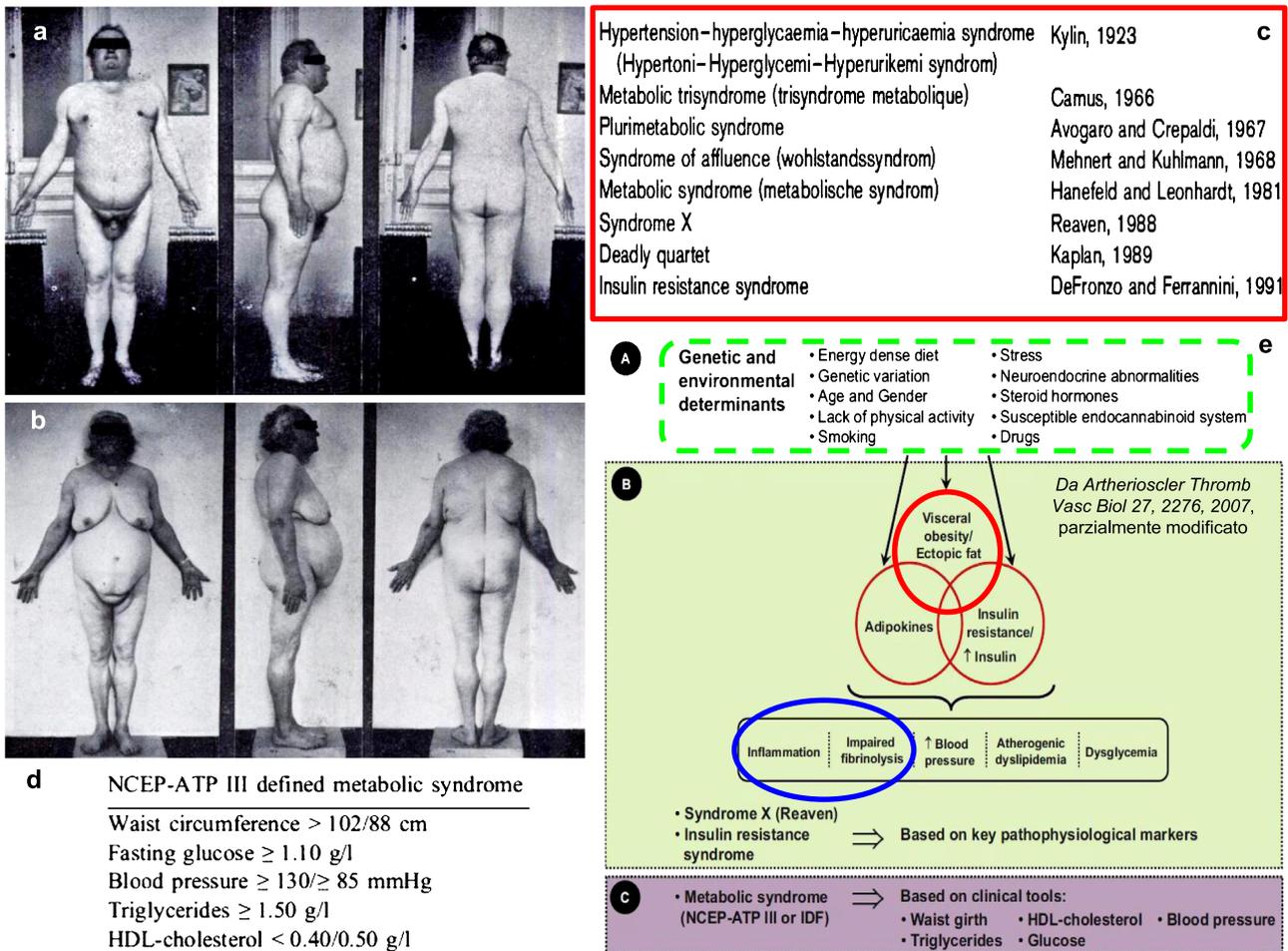
**Fig. 1** **a** Da sn a dx: immagini numismatiche di Tolomeo II, sua sorella Arsinoe III, Tolomeo IV Filopatore, suo figlio Tolomeo V Epifane (detto Φύσκων = pancione), il figlio di questo, Tolomeo VI Filometore, il figlio di questo, Tolomeo VIII Evergete II. Si noti in tutti la ripienezza del volto a livello della guancia, segno di ipertrofia della bolla adiposa di Bichat (posta tra massetere e buccinatore), tipica della *facies* pletorica e dell'obesità androide. Anche Magas I, padre di Tolomeo IV e sia Tolomeo IX Sotere II (detto Φύσκων = pancione) che Tolomeo X Alessandro I, entrambi figli di Tolomeo VIII, erano affetti da grande obesità [15]. Tolomeo II fu paziente di Erasistrato, che gli aveva prescritto un unguento per la podagra, ossia la gotta, a conferma di comorbidità iperuricemica; **b** estratto dalla descrizione originale del paziente Valerio Zani, deceduto per ischemia cerebrale a 63 anni e studiato nel XVIII secolo da G.B. Morgagni: "Costituzione obesa e flaccida, collo corto e grosso, volto notevolmente pletorico, vita sedentaria [...] all'età di 40 anni iniziò a soffrire di calcoli [renali] [...]"

cefalea violenta, poi sensorio obnubilato con debolezza all'emisoma dx. In autunno, edemi declivi [...]. Infine le arterie carotidi e vertebrali presentavano adesi all'interno delle pareti piccoli ispessimenti diffusi, di colore bianco e consistenza variabile, in maggioranza similcartilaginei e talvolta di tipo osseo". La sintomatologia e l'obiettività sono compatibili con SM [16]; **c** immagine di Sir Harold Percival Himsworth, Professor of Medicine alla University of London e grafico dal suo lavoro originale, che mostra la differente sensibilità all'insulina (circa 7 unità/paziente) in presenza di carico glicemico (circa 40 gr di glucosio) nel diabetico. Nel caso I (donna, 60 anni) l'insulina non riduce la glicemia (insulino-resistenza, indicata da Himsworth come forma di diabete senza perdita di secrezione insulinica, oggi tipo 2) mentre nel caso II (donna, 21 anni) la sensibilità all'insulina è mantenuta come nel soggetto euglicemico (indicata da Himsworth come forma di diabete insulino-priva, oggi tipo 1) (da [8], parzialmente modificato)

portò che l'adiposità "androide" (rispetto a quella ginoide), caratterizzata da accumulo nella parte superiore del tronco e, in particolare, da aumento della circonferenza addominale, tanto nel maschio quanto nella femmina (Fig. 2a, b), aspetto quest'ultimo già riportato nella donna postmenopausale, tra il 1926 e il 1936, da Marañón [9], si associava ad aterosclerosi, diabete e gotta suggerendo che l'obesità viscerale predisponesse a disordini cardiovascolari e glicemici [10].

A partire dalla metà degli anni '60 del Novecento, un certo numero di associazioni dismetaboliche, che oggi sappiamo convergere tutte nella SM, furono descritte da vari autori sino a quando, nel 1988, Gerald M. Reaven raccolse sotto l'eponimo "sindrome X" (per enfatizzarne gli aspetti ignoti) sia il concetto di Himsworth di resistenza all'utilizzazione del glucosio in presenza di insulina, del quale l'intolleranza glucidica era conseguenza diretta e rifletteva

l'eccesso di acidi grassi liberi disponibili per la gluconeogenesi epatica (oggi sappiamo stimolata dalla controregolazione cortisolemica, catecolaminergica e glucagonemica e in buona parte associata a gluconeogenesi aminoacidica da proteolisi muscolare), sia l'iperinsulinemia, la dislipidemia (ipertrigliceridemia VLDL e ipocolesterolemia HDL) e l'iperPA, cui conseguivano predisposizione all'aterosclerosi e alla malattia coronarica [11]. Curiosamente, 15 anni prima lo stesso eponimo era stato usato per indicare una sindrome cardiaca di tipo ischemico [12] che, per la prima volta nel 1991, è risultata dipendere da angina microvascolare in presenza di iperinsulinemia e oggi ritenuta parte dei disordini cardiovascolari dei soggetti con SM. Infine, nel 1989 Norman Kaplan formalizzò il requisito dell'adiposità splancnica e sottocutanea addominale (c.d. adiposità centrale) per la diagnosi di SM [13] e nel 1991 De Fronzo e Ferranini intro-



**Fig. 2** a Fenotipo dell'obesità "androide" (oggi definita "centrale" o "addominale" o "viscerale") nel maschio e (b) nella femmina (da [10], parzialmente modificato). Si noti l'adiposità concentrata nell'addome, parte superiore del tronco, collo e faccia. Vague aveva riportato caratteristiche androide e ginodi della distribuzione adiposa, sia nel maschio che nella femmina, già nel 1947 [17] ma solo 10 anni più tardi concluse che quelle androide erano predisponenti, in entrambi i sessi, ad iperPA, aterosclerosi, diabete, iperuricemia e associate a iperfagia, *facies* pletorica e, nella donna, iperandrogenismo. Tuttavia, per primi Ippocrate e Galeno osservarono che l'*habitus apoplecticus* si associa a costituzione pletorica, mentre la terza combinazione morfologica di De Giovanni, equivalente al brachitipo megalosplanchnico di Viola (e inclusa nel brevilineo ipersurrenale/ipergenitale di Pende), era predisponente a disordini pressori. Il fenotipo androide corrisponde a quello

della sindrome di Cushing e oggi sappiamo che l'adiposità centrale favorisce l'ipercortisolismo sia da conversione adipocitaria di glucocorticoidi inattivi sia da iperattivazione ipotalamica; c il termine "SM" fu proposto per la prima volta nel 1981 dal gruppo tedesco che, nel 1975, aveva descritto l'obesità come fattore causale per le principali comorbidità dismetaboliche [18, 19]; d schema base (2001) per la diagnosi di SM, che richiede 3 o più parametri: attualmente si raccomanda la circonferenza addominale su standard etnici, la glicemia a digiuno  $\geq 100$  mg/dl; e oggi si ritiene che l'adipe viscerale (*cerchio rosso spesso*) sia patogenetico per i dismetabolismi della SM, specie il quadro infiammatorio e protrombotico (*cerchio blu*), influenzando la resistenza insulinica differentemente in differenti individui in base al genotipo e agli stili di vita (*riquadro verde*)

dussero il termine "sindrome da resistenza insulinica" [14] quale sinonimo di SM (Fig. 2c).

Oggi uno dei problemi salienti nell'ambito della SM riguarda quanto i valori discreti (e non continui) dei suoi parametri definitivi (Fig. 2d) possano predire, in termini assoluti, il rischio di malattia combinata cardiovascolare e metabolica (c.d. rischio cardiometabolico globale) alla luce delle eterogeneità dismetaboliche individuali (come nei diabetici di tipo 2 rispetto agli obesi viscerali dislipidemici non diabetici), specie se disgiunti da variabili costituzionali e di stile di vita,

implicando il chiarimento del ruolo svolto dall'organo adiposo nella patogenesi dei disordini associati alla resistenza insulinica (Fig. 2e).

**Conflitto di interesse** L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

## Bibliografia

1. Alberti KG, Zimmet PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539–553
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2005) The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059–1062
3. Grunstein RR, Wilcox I, Yang TS et al (1993) Snoring and sleep apnea in men: interaction with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17:533–540
4. Hitzberger K (1921) Ueber den Blutdruck bei Diabetes Mellitus. *Wien Arch Inn Med* 2:461–466
5. Marañón G (1922) Ueber Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zent Inn Med* 43:169–176
6. Kylin E (1921) Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zent Inn Med* 42:873–877
7. Kylin E (1923) Studien ueber das Hypertonie-Hyperglycemie-Hyperurikämiesyndrom. *Zent Inn Med* 44:105–112
8. Himsworth HP (1936) Diabetes mellitus. A differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1:127–130
9. Marañón G (1936) L'Adipose climaterique. *Rev Fr Endocrinol* 14:465–471
10. Vague J (1956) The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 4:20–34
11. Reaven GM (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595–1607
12. Kemp HG (1973) Left ventricular function in patients with the angina syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 32:375–376
13. Kaplan NM (1989) The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 149:1514–1520
14. DeFronzo RA, Ferrannini E (1991) Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173–194
15. Michalopoulos A, Tzelepis G, Geroulanos S (2003) Morbid obesity and hypersomnolence in several members of an ancient royal family. *Thorax* 58:281–282
16. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM et al (2003) 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* 27(4):534–535
17. Vague J (1947) La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 55(30):339–340
18. Haller H, Hanefeld M (1975) Synoptische Betrachtung metabolischer Risikofaktoren. In: Haller H, Hanefeld M, Jaross W (eds) *Lipidstoffwechselstörungen*. VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena, pp 254–264
19. Hanefeld M, Leonhardt W (1981) Das metabolische Syndrom. *Dtsch Gesundheitswes* 36:545–551