



**ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI**  
*Per la qualità clinica in endocrinologia*

**Presidente: Roberto Valcavi**

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

**AME News Febbraio 2004**

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

## **Commento all'ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome**

Le conseguenze cliniche dell'insulino-resistenza e della iperinsulinemia compensatoria che a questa si associa vengono considerate oggi uno dei principali problemi della salute pubblica. Vi è una generale consapevolezza che le dimensioni del fenomeno e le sue implicazioni, soprattutto in termini di rischio cardiovascolare, richiedono che venga messo in atto ogni sforzo per contrastare gli effetti avversi dell'aggregazione di alterazioni metaboliche che caratterizzano questa condizione. Per ottemperare a questo obiettivo è imperativo identificare i soggetti che presentano insulinoresistenza, ma questa esigenza si scontra con la mancanza di metodiche semplici e nel contempo accurate per misurare la sensibilità insulinica. L'insulinemia, che spesso viene utilizzata a questo fine, non esprime sempre correttamente l'entità del problema e soffre oltretutto di serie difficoltà di standardizzazione. Discorso analogo può essere fatto per le misure che derivano dall'insulinemia.

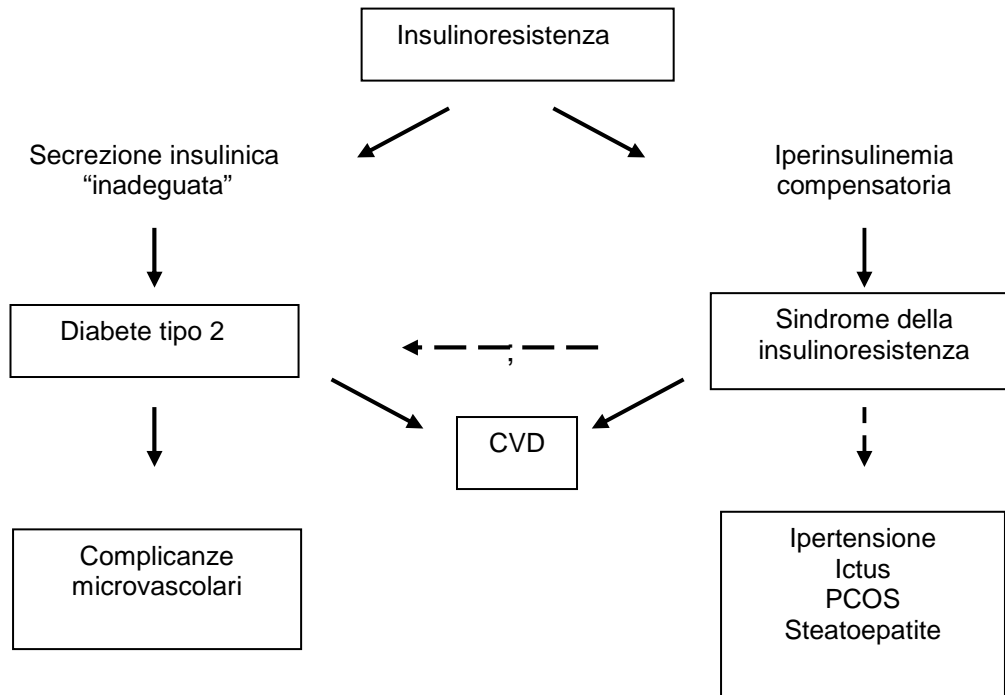
Per ovviare a questi problemi, il terzo report del gruppo di esperti che fanno capo al National Cholesterol Education Program (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, comunemente abbreviato con la sigla ATP III) ha recentemente formulato l'indicazione di utilizzare alcuni semplici parametri clinici e biochimici come criteri per la identificazione della "Sindrome Metabolica", rinunciando così a misurare direttamente la sensibilità insulinica per centrare l'attenzione sulle conseguenze dell'insulinoresistenza. Tale decisione ha avuto l'importante effetto di rendere popolare il concetto della opportunità di considerare in modo unitario fattori di rischio quali la pressione arteriosa, la glicemia, i lipidi e l'obesità. Negli Stati Uniti l'attenzione della classe medica è stata orientata in questo senso anche dalla decisione di introdurre un nuovo codice ICD-9, il 277.7, dedicato alla "Sindrome Dismetabolica". Pochi mesi fa, l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e l'American College of Endocrinology hanno presentato la loro posizione sulla proposta dell'ATP III con un "Position Statement" (<http://www.aace.com/clin/guidelines/ACEIRSPositionStatement.pdf>) che condivide nella sostanza la decisione, ma precisa e motiva alcune differenze di vedute sui principi e sui criteri da adottare per individuare i soggetti che presentano insulinoresistenza. La prima differenza di principio si riferisce alla denominazione del complesso di alterazioni che costituiscono tale sindrome, per la quale è stato proposto di mantenere, a differenza di quanto suggerito dall'ATP III, il termine di insulinoresistenza.

In questo elaborato saranno sintetizzati i 10 capitoli dello Statement con un breve commento finalizzato ad evidenziare i punti salienti o eventuali note innovative del testo. Si raccomanda in ogni caso la lettura integrale dello Statement, ricordando che gli atti del convegno dedicato a questo tema dall'American College of Endocrinologists sono stati anch'essi recentemente pubblicati (Endocrine Practice 2003, Vol 9, Suppl. 2).

### **1. Distinzione tra Sindrome dell'Insulinoresistenza e Diabete Mellito tipo2**

La scelta di mantenere il termine insulinoresistenza nella denominazione della sindrome viene motivata con la volontà di sottolineare il ruolo centrale attribuito all'insulinoresistenza e all'iperinsulinemia nella patogenesi dell'aggregazione di alterazioni tipica di questa condizione. L'uso di termini quali "Sindrome Metabolica" o "Sindrome Dismetabolica" viene considerato inopportuno perché troppo generico e incurante della presenza di manifestazioni che non appartengono alla sfera metabolica.

Un altro elemento degno di nota è la decisione di mantenere ben distinta la sindrome dell'insulinoresistenza dal Diabete Mellito tipo 2, malgrado diversi soggetti affetti da tale sindrome possano sviluppare un diabete. La motivazione principale di questa scelta è la volontà di sottolineare che la eventuale presenza del diabete non è un elemento necessario per lo sviluppo delle complicanze della sindrome, soprattutto a livello cardiovascolare. La diagnosi di diabete è relativamente semplice, si basa su criteri ben standardizzati, aumenta principalmente il rischio di microangiopatia e implica comunque un aumento considerevole dell'attenzione medica. I soggetti insulinoresistenti non diabetici restano spesso misconosciuti e hanno ugualmente un rischio aumentato di vasculopatia. Questi sono quindi i soggetti in cui è più importante esercitare uno sforzo aggiuntivo per identificarli precocemente. In secondo luogo la comparsa del diabete implica il venir meno del compenso garantito dall'iperinsulinemia e quindi la cessazione o comunque l'attenuazione di alcuni fenomeni legati all'iperinsulinemia più che all'insulinoresistenza. Questo concetto è schematizzato nella figura:



## 2. Quali sono le conseguenze della Sindrome dell'Insulinorestenza?

La Tabella 1 dello Statement elenca le alterazioni che con maggiore frequenza possono insorgere negli individui insulinorestenzi che riescono a sviluppare una iperinsulinemia compensatoria tale da prevenire la comparsa del diabete di tipo 2.

### **Tabella 1**

#### **Componenti della Sindrome dell'Insulinorestenza**

1. Alterazioni della tolleranza ai carboidrati diverse dal diabete
    - *IFG (Impaired fasting glucose)*
    - *IGT (Impaired glucose tolerance)*
  2. Anomalie del metabolismo dell'acido urico
    - *Iperuricemia*
    - *Ridotta clearance renale dell'acido urico*
  3. Dislipidemia
    - *Ipertrigliceridemia*
    - *Ridotto HDL-colesterolo*
    - *Aumento LDL piccole e dense*
    - *Ipertrigliceridemia post-prandiale*
  4. Modificazioni emodinamiche
    - *Iperattività simpatica*
    - *Ritenzione renale di sodio*
    - *Ipertensione (il 50% degli ipertesi sono insulinorestenzi)*
  5. Trombofilia
    - *Aumento PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1)*
    - *Aumento fibrinogeno*
  6. Stato infiammatorio cronico
    - *Aumento Proteina C-reattiva, leucocitosi, etc.*
  7. Disfunzione endoteliale
    - *Alterata adesione cellule mononucleari*
    - *Aumento livelli molecole di adesione*
    - *Aumento concentrazioni dimetilarginina asimmetrica*
    - *Alterata vasodilatazione endotelio-dipendente*
-

Il testo sottolinea che questo elenco è in continua espansione, citando come esempio le evidenze che l'epatite steatosica non-alcolica ed alcune forme di neoplasia sembrano più frequenti nei soggetti con questa sindrome.

Si ricorda, inoltre, che non tutti i soggetti insulino-resistenti sviluppano tutte queste alterazioni, che possono riconoscere il contributo di meccanismi patogenetici diversi da quelli coinvolti nella sindrome dell'insulinoresistenza, e che i criteri utilizzati per distinguere il normale dal patologico per questi parametri non hanno valore assoluto e possono cambiare nel tempo, con conseguenti modificazioni nel numero di alterazioni rilevate nel singolo individuo. La presenza di una di queste alterazioni indica comunque che il soggetto può essere insulinoresistente e aumenta la probabilità che altre alterazioni siano presenti. L'insulinoresistenza non va in ogni caso considerata di per se una malattia ma piuttosto una anomalia fisiologica che incrementa il rischio di sviluppare le alterazioni elencate nella tabella 1.

### 3. Identificazione dei soggetti a rischio per la sindrome dell'insulinoresistenza

A differenza di quanto avviene per l'aumento del rischio cardiovascolare associato ad elevati livelli di colesterolo LDL, non vi sono evidenze che una storia familiare di vasculopatia precoce aumenti la probabilità che un individuo sia insulinoresistente. La prevalenza dell'insulino-resistenza è invece aumentata, in soggetti non diabetici, dalla presenza di una serie di fattori, elencati nella Tabella 2.

---

#### **Tabella 2**

#### **Fattori che aumentano la probabilità di una sindrome dell'insulinoresistenza**

- Diagnosi di CVD, Iperensione, PCOS, NAFDL, acanthosis nigricans
  - Storia familiare di diabete tipo 2, ipertensione o CVD
  - Anamnesi di diabete gestazionale o ridotta tolleranza al glucosio
  - Appartenenza a gruppi etnici non Caucasici
  - Stile di vita sedentario
  - BMI > 25.0 kg/m<sup>2</sup> (o circonferenza vita >102 cm nell'uomo, > 88 cm nella donna)
  - Età >40 anni
- 

### 4. Obesità e sindrome dell'insulinoresistenza

Per quanto riguarda il complesso problema della relazione esistente tra obesità e sindrome dell'insulinoresistenza, il Position Statement enuncia due principi che lo differenziano da altre posizioni su questo tema.

Anzitutto, l'obesità viene vista come un fattore che contribuisce a determinare piuttosto che essere una conseguenza dell'alterato metabolismo insulinico. In altri termini, l'accumulo di tessuto adiposo viene visto come un fenomeno che è causato dalle alterazioni nello stile di vita e che induce insulinoresistenza. Per tale motivo l'obesità viene inclusa fra i fattori di rischio e non fra le manifestazioni della sindrome dell'insulinoresistenza.

In secondo luogo lo Statement propone di considerare il BMI, più che la circonferenza addominale, come parametro da usare per identificare soggetti ad aumentato rischio di avere tale sindrome. La motivazione di tale scelta risiede nella maggior semplicità e accuratezza, specie nella routine ambulatoriale, della misurazione di peso e altezza rispetto alla misurazione della circonferenza addominale. A sostegno di questa scelta si sottolinea, inoltre, come circonferenza addominale e BMI siano comunque ben correlati e come non vi siano evidenze che la circonferenza addominale mostri dei vantaggi nel predire la presenza di insulinoresistenza.

## 5. Diagnosi di sindrome dell'insulinoresistenza

E' già stato ricordato come non vi siano semplici criteri che permettano di diagnosticare la sindrome dell'insulinoresistenza attraverso una misura diretta della sensibilità insulinica.

La sindrome dell'insulinoresistenza non è una malattia specifica, così come non lo è il fenomeno dell'insulinoresistenza. Va invece vista come un insieme di alterazioni che hanno la tendenza a raggrupparsi, che si manifestano con elevata prevalenza in soggetti insulinoresistenti/iperinsulinemici e che identificano persone ad aumentato rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 e malattie cardiovascolari.

Per identificare i soggetti che probabilmente sono insulinoresistenti/iperinsulinemici appare quindi preferibile nella pratica clinica utilizzare dei test indiretti ma semplici che rilevano la presenza delle componenti della sindrome dell'insulinoresistenza (elencate nella Tabella 1), come indicato nel prossimo capitolo.

## 6. Criteri per identificare la sindrome dell'insulinoresistenza

### Tabella 3

#### Anomalie indicative di sindrome dell'insulinoresistenza

1.	Trigliceridi	> 150 mg/dL
2.	HDL-colesterolo	
	Maschi	< 40 mg/dL
	Femmine	< 50 mg/dL
3.	Pressione	> 130/85 mmHg
4.	Glicemia	
	A digiuno	110-125 mg/dL (IFG)*
	120 dopo OGTT	140-200 mg/dL (IGT)

\* (100-125 mg/dl secondo i più recenti suggerimenti dell'ADA)

Le anomalie elencate in questa tabella hanno una prevalenza maggiore negli individui insulinoresistenti/iperinsulinemici e predicono lo sviluppo di diabete mellito tipo 2 e/o di malattie cardiovascolari.

In assenza di criteri di valore assoluto i valori dei lipidi e della pressione arteriosa suggeriti sono gli stessi stabiliti dall'ATP III.

Per quanto riguarda i valori glicemici, invece, a differenza di quanto suggerito dall'ATP III si raccomanda di utilizzare anche la misura ottenute alla seconda ora dopo carico orale di glucosio e non solo la glicemia a digiuno, o comunque di effettuare il carico di glucosio in quei soggetti che hanno valori di glicemia a digiuno < 110 mg/dL. Questo perché la glicemia dopo OGTT appare predire più accuratamente la presenza di insulinoresistenza e di aumentato rischio cardiovascolare, in accordo con le finalità principali della identificazione dei soggetti con sindrome dell'insulinoresistenza.

A proposito di questo punto va segnalato che, successivamente alla pubblicazione dello Statement dell'AACE, l'American Diabetes Association (ADA) ha nuovamente rivisto i criteri per la diagnosi di IFG, abbassando il limite superiore dell'intervallo di riferimento per la glicemia a digiuno da 109 a 99 mg/dl. In tale occasione l'ADA ha anche riconosciuto i limiti della misurazione della sola glicemia a digiuno e suggerito un ricorso più estensivo all'OGTT. Entrambi questi suggerimenti erano già indicati nello Statement dell'AACE. Pertanto al punto 4 della Tabella 3 il valore di 110 mg/dl dovrebbe essere ridotto a 100 mg/dl.

**Il documento dell'AACE non ha lo scopo di indicare criteri con cui formulare la diagnosi di sindrome dell'insulinoresistenza. Nello statement, prendendo spunto dalle indicazioni dell'ATP III e rivedendole in accordo alle modifiche apportate ai criteri di identificazione delle singole anomalie, si suggerisce comunque che un individuo può essere ragionevolmente considerato ad aumentato rischio di avere la sindrome dell'insulinoresistenza quando possiede una delle caratteristiche indicate nella Tabella 2 e che tale ipotesi è rafforzata considerevolmente dalla presenza di almeno due delle alterazioni elencate nella Tabella 3. Questo riscontro suggerisce di considerarlo inoltre ad aumentato rischio cardiovascolare. Occorre tenere presente che i limiti indicati nella Tabella 3 sono comunque arbitrari e formulati al fine di avere una elevata sensibilità nel riconoscere la presenza di insulinoresistenza, minimizzando il rischio di falsi negativi. Non hanno quindi un valore assoluto.**

**E' consigliabile, in ogni caso, intervenire sullo stile di vita e/o farmacologicamente in ogni individuo identificato ad alto rischio di avere la sindrome dell'insulinoresistenza, sulla base dei fattori indicati nella tabella 2, e che presenti anche una sola delle anomalie indicate nella Tabella 3.**

## 7. Insulinemia e Sindrome dell'Insulinoresistenza

Poiché l'iperinsulinemia svolge un ruolo centrale nella Sindrome dell'Insulinoresistenza ci si potrebbe domandare come mai il dosaggio dell'insulina non è incluso tra le misurazioni utili per identificare la sindrome. In questo capitolo dello Statement sono elencate in maggior dettaglio le ragioni di tale esclusione. Queste comprendono la mancanza di standardizzazione dei metodi di dosaggio dell'ormone, che ha conseguenze particolarmente rilevanti quando si misura l'insulinemia a digiuno (che mostra spesso aumenti solo lievi nei soggetti insulinoresistenti), la difficoltà di eseguire tale dosaggio nella routine quotidiana, e lo scarso valore predittivo indipendente dell'insulinemia in termini di rischio cardiovascolare.

## 8. Valutazione dei criteri della Tabella 3

Per valutare in maniera oggettiva l'utilità dei criteri elencati nella Tabella 3 sono presentate delle tabelle ricavate analizzando il database NHANES III (3280 individui, età 40-74 anni, non diabetici, rappresentativi della popolazione americana). Queste analisi mostrano come ciascuna delle alterazioni caratteristiche della sindrome dell'insulinoresistenza ricorra in non meno del 25% della popolazione generale e come la presenza di almeno due di queste alterazioni sia presente nel 26% dei soggetti di peso normale ma salga al 62% in quelli con obesità.

**Tabella 5**  
**Prevalenza delle anomalie della Sindrome dell'Insulinoresistenza nel NHANES III**

Alterazione	Prevalenza (%)
Trigliceridi > 150 mg/dL	35
Basso HDL-Colesterolo	36
Iperensione	44
Glicemia 120 min OGTT > 140 mg/dL	26

**Tabella 6**  
**Prevalenza aggiustata per età delle 4 anomalie della Sindrome dell'Insulinoresistenza in funzione del BMI**

	Anomalie			
	1	2	3	4
Popolazione totale (n=3280)	71%	42%	17%	4,5%
BMI Kg/m <sup>2</sup>				
< 25 (n=1113)	59%	26%	8%	1,3%
25-27 (n=560)	70%	39%	15%	4,7%
27-30 (n=690)	78%	51%	21%	4,9%
> 30 (n=917)	86%	62%	30%	9,1%

## 9. Utilità clinica dell'identificazione della Sindrome dell'Insulinoresistenza

Uno scopo di questo Position Statement è focalizzare l'attenzione sul ruolo della insulinoresistenza/iperinsulinemia nell'eziologia e nella patogenesi delle manifestazioni attualmente associate con le componenti della Sindrome dell'Insulinoresistenza (oggi spesso definite come malattie del mondo civilizzato), indicando mezzi semplici ma sensibili per l'identificazione dei soggetti che ne sono affetti, in modo da poter effettuare interventi di screening e terapeutici appropriati.

## 10. Terapia della Insulin Resistance Syndrome

E' opportuno distinguere preliminarmente gli interventi finalizzati al miglioramento della sensibilità insulinica da quelli volti al trattamento delle specifiche manifestazioni della sindrome.

### A) Miglioramento della sensibilità insulinica

#### ➤ Stile di vita

- La perdita del 5-10% del peso corporeo in soggetti in sovrappeso/obesi aumenta la sensibilità insulinica, riduce l'iperinsulinemia e migliora le manifestazioni della Sindrome dell'Insulinoreistenza.
- L'attività fisica è di estrema importanza: aiuta l'individuo a mantenere la perdita di peso ottenuta con il regime dietetico e, inoltre, aumenta direttamente la sensibilità all'insulina, se viene praticata come esercizio aerobico per 30-40 minuti almeno 4 volte la settimana,.

#### ➤ Farmaci

- Il farmaco ideale per il trattamento della sindrome dell'insulinoreistenza dovrebbe aumentare la sensibilità insulinica e migliorare parallelamente le manifestazioni della sindrome. Al momento la classe di farmaci che sembra più interessante in tale direzione è quella dei tiazolidinedioni, che tuttavia finora sono stati testati soprattutto nel paziente diabetico e hanno una indicazione ufficiale solo per il diabete tipo 2. Altri strumenti utilizzabili a questo fine sono in primo luogo la metformina, che ha la capacità di ridurre la progressione da IGT a diabete, e in secondo luogo, con evidenze meno robuste, i farmaci utilizzati nella cura dell'obesità (orlistat e sibutramina). Con tutte queste procedure sono stati osservati effetti positivi sulla sensibilità insulinica.

Questo documento dedica agli aspetti terapeutici solo un sommario cenno, riservando alla metformina la semplice citazione del nome fra gli strumenti disponibili per la terapia dell'insulinoreistenza. Va comunque ricordato che questo farmaco, i cui meccanismi d'azione sono in gran parte ancora ignoti, è in grado di ridurre l'iperinsulinemia, che rappresenta il fenomeno che viene postulato essere alla base della sindrome dell'insulinoreistenza. E' da sottolineare che la metformina, a differenza di altri farmaci ipoglicemizzanti, ha documentato la capacità di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici e questo è verosimilmente ascrivibile proprio al fatto che esercita effetti che vanno oltre la correzione dell'iperglicemia. Inoltre, è efficace nel prevenire lo sviluppo del diabete nei soggetti a rischio e può influenzare favorevolmente altri aspetti patologici associati all'insulinoreistenza, come le manifestazioni della sindrome dell'ovaio policistico e la steatoepatite non alcolica. Al momento nessun farmaco ha una indicazione ufficiale per la terapia dell'insulinoreistenza in quanto tale. La prospettiva di un intervento sui meccanismi patogenetici di molte condizioni che appaiono sostenute da questa anomalia metabolica appare tuttavia di estremo interesse, anche per le sue implicazioni cardiovascolari. A questo proposito, considerate la grande esperienza e sicurezza d'uso che offre, la metformina sembra rappresentare il farmaco al momento di più immediata applicazione nella pratica clinica, accanto alle misure volte a modificare lo stile di vita.

### B) Trattamento delle manifestazioni della sindrome dell'insulinoreistenza

#### ➤ Stile di vita

- Un principio che sembra opportuno osservare nei soggetti con sindrome dell'insulinoreistenza è di evitare, almeno prima di aver indotto un decremento ponderale, una dieta a basso contenuto di grassi e ad alto contenuto di carboidrati. In caso contrario le manifestazioni della sindrome dell'insulinoreistenza possono peggiorare, per l'incremento della secrezione insulinica necessario a mantenere l'omeostasi glucidica. Appare consigliabile sostituire invece i grassi saturi con quelli insaturi e aumentare l'introito di fibre.

## ➤ **Farmaci**

Non è nello scopo di questo documento la definizione delle specifiche terapie delle diverse manifestazioni della sindrome dell'insulinoresistenza (ipertensione, dislipidemia, ecc..) e non vi sono evidenze documentate di approcci farmacologici efficaci sull'intero complesso delle alterazioni associate a questa sindrome.

Occorre anche tenere presente che non esistono linee-guida basate sulle evidenze che precisino i target ottimali del trattamento delle varie manifestazioni della sindrome. Sembra però ragionevole cercare di riportare i valori dei lipidi, della glicemia e della pressione arteriosa nei limiti definiti nella Tabella 3.

Infine, anche se i livelli di LDL-colesterolo non rientrano tra i problemi strettamente contemplati nella sindrome dell'insulinoresistenza, in questi soggetti è raccomandabile trattare l'ipercolesterolemia in modo energico, possibilmente secondo le raccomandazioni dell'ADA per i pazienti affetti da Diabete Mellito tipo 2.

### **Francesco Logoluso**

U.O. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche  
Az. Ospedaliera Policlinico Consorziabile Bari  
Dipartimento delle Emergenze e dei Trapianti di Organi  
Università degli Studi di Bari  
P.za Giulio Cesare 11 - 70121 Bari  
Tel. +39.080.5592308 Fax. +39.080.5478783  
E\_mail [Francesco.Logoluso@poste.it](mailto:Francesco.Logoluso@poste.it)  
[logoluso@supereva.it](mailto:logoluso@supereva.it)

### **Paolo Moghetti**

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo  
Az. Ospedaliera Verona  
P.le Stefani, 1- 37120 Verona  
Tel. 39.45.8072494 Fax 39.45.917374  
E\_mail [moghetti@iol.it](mailto:moghetti@iol.it)