

# LA SINDROME METABOLICA

CARLO MARIA ROTELLA (\*)

SUNTO. – Come dice la parola stessa, una sindrome non è una malattia a sé stante, ma un insieme di varie malattie che coesistono nel medesimo individuo. La Sindrome Metabolica (SM) è stata descritta per la prima volta molti anni fa, ma è tornata nuovamente alla ribalta nel 1998 ad opera di Alberti e Zimmet che cercarono di darne una definizione più moderna. E' stato poi nel 2001 che Grundy definì dei criteri più semplici e facilmente determinabili in un setting ambulatoriale. Quando paragonati con altri criteri diagnostici, quali ad esempio quelli della International Diabetes Federation, si è visto che i criteri del 2001 avevano una più elevata specificità, anche se una più bassa sensibilità, e pertanto erano quelli da preferire nell'individuare i pazienti veramente affetti da SM. I criteri della SM di fatto rappresentano i fattori di rischio cardiovascolare modificabili più importanti, in quanto correlati con l'Obesità Viscerale e l'Insulino-resistenza (IR), le quali procedono in parallelo negli individui. Il tessuto adiposo viscerale è un vero organo endocrino che produce molte sostanze ad azione ormonale dette Adipochine. Sono queste le principali responsabili dell'instaurazione e mantenimento della IR, così come della ipertensione, l'ipertrigliceridemia ed alterazioni emocoagulative. In realtà, nei pazienti con SM, l'eccesso di tessuto adiposo si accompagna quasi sempre ad una diminuzione del tessuto muscolare, cioè uno stato di sarcopenia. Anche il tessuto muscolare produce citochine e sostanze ad azione ormonale con funzione protettiva nei confronti dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nei criteri della SM, la carenza di massa muscolare riduce la produzione di queste molecole e quindi la presenza di sarcopenia peggiora ulteriormente l'entità del rischio cardiovascolare. Vi sono altri fattori aggiuntivi, oltre a quelli presenti nelle classificazioni, che possono giuocare un ruolo rilevante nella SM. Le attuali evidenze scientifiche mostrano una correlazione tra vitamina D e rischio, incidenza, numero e gravità delle componenti della Sindrome Metabolica e sue complicanze (DM2 e malattie cardiovascolari). Circa il 90% dei pazienti obesi e diabetici presentano un deficit più o meno grave di vitamina D, e tale condizione è stata messa in correlazione diretta con l'indice di adiposità disfunzionale (LAP index). L'altra condizione che si osserva frequentemente nei pazienti con SM è l'iperuricemia e questa sembra principalmente dovuta all'elevato consumo di fruttosio con la dieta. Le conseguenze del metabolismo del fruttosio possono determinare una diminuzione dell'ATP intracellulare, aumento della produzione

---

(\*) Professore Ordinario di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Italy.  
E-mail: carlomaria.rotella@unifi.it

di acido urico, stress ossidativo, infiammazione, ed aumento della sintesi lipidica, che sono associati alla disfunzione endoteliale. Quest'ultima rappresenta una manifestazione precoce di malattia vascolare ed uno stimolo per lo sviluppo della Sindrome Metabolica Cardiorenale.

\*\*\*

ABSTRACT. – As the word itself says, a syndrome is not a disease in its own right, but a set of various diseases that coexist in the same individual. Metabolic Syndrome (MS) was first described many years ago, but it came back to the fore again in 1998 by Alberti and Zimmet who tried to give it a more modern definition. It was then in 2001 that Grundy defined simpler and easily determinable criteria in an outpatient setting. When compared with other diagnostic criteria, such as those of the International Diabetes Federation, it was seen that the 2001 criteria had a higher specificity, even if a lower sensitivity, and therefore were those to be preferred in identifying the truly affected patients by SM. The MS criteria actually represent the most important modifiable cardiovascular risk factors, as they are related to Visceral Obesity and Insulin Resistance (IR), which proceed in parallel in individuals. Visceral adipose tissue is a true endocrine organ that produces many hormone-acting substances called Adipokines. These are the main responsible for the establishment and maintenance of the IR, as well as for hypertension, hypertriglyceridemia and blood coagulation alterations. In fact, in patients with MS, excess adipose tissue is almost always accompanied by a decrease in muscle tissue, i.e. a state of sarcopenia. Muscle tissue also produces cytokines and hormonal substances with protective function against the cardiovascular risk factors present in the MS criteria, the lack of muscle mass reduces the production of these molecules and therefore the presence of sarcopenia further worsens the entity of the cardiovascular risk. There are other additional factors, other than those present in the classifications, which can play an important role in MS. Current scientific evidence shows a correlation between vitamin D and risk, incidence, number and severity of the components of the Metabolic Syndrome and its complications (DM2 and cardiovascular diseases). About 90% of obese and diabetic patients have a more or less serious deficiency of vitamin D, and this condition has been directly correlated with the dysfunctional adiposity index (LAP index). The other condition that is frequently observed in MS patients is hyperuricemia and this seems mainly due to the high consumption of fructose in the diet. The consequences of fructose metabolism can lead to a decrease in intracellular ATP, an increase in uric acid production, oxidative stress, inflammation, and an increase in lipid synthesis, which are associated with endothelial dysfunction. The latter represents an early manifestation of vascular disease and a stimulus for the development of Metabolic Cardiorenal Syndrome.

Ringrazio il Prof. Cavagnini insieme all'Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere per questa occasione bellissima che mi consente di partecipare a questo evento, molto ben organizzato e ben riuscito, soprattutto per la vivacità delle domande. Faccio una piccola premessa, purtroppo negli ultimi anni si è parlato molto di sindrome metabolica: taluni medici hanno fatto confusione soprattutto in termini di lessico, credendo che la sindrome metabolica fosse una malattia. Lo dice la parola stessa: συν – δρόμος, corro insieme. Una sindrome non è mai una malattia;

anche in endocrinologia la Sindrome di Cushing è quell'insieme di sintomi che ti fanno pensare che c'è un disturbo di ipercortisolismo, che può essere centrale o periferico. Quindi anche in questo caso c'è qualcosa che corre insieme. La sindrome metabolica non è una malattia, ma è un insieme di malattie. Perché ha rilevanza parlare di questo cluster di malattie? Soprattutto che cosa lega tra sé gli elementi della sindrome metabolica? Un dato fondamentale anatomo-fisiologico, che è l'obesità e più precisamente l'obesità viscerale, alla quale si associano tutta una serie di condizioni come la insulino-resistenza, l'ipertensione arteriosa, la trombofilia, il basso colesterolo HDL, LDL piccole e dense, l'aumento di trigliceridi, l'epatomegalia steatosica, il diabete e il prediabete. Queste condizioni sono, assieme al fumo di sigaretta, i fattori modificabili di rischio cardiovascolare. Si parte dagli anni '60, quando Crepaldi e Avogaro descrissero per la prima volta la sindrome metabolica nell'ateneo patavino, però questa ossezzazione non suscitò più di tanto l'interesse nella Scienza, fino a che Alberti e Zimmet, quando pubblicarono il position statement per definire i nuovi criteri diagnostici del Diabete Mellito, diedero nuova vita alla sindrome metabolica e cercarono di descriverla. La definirono in maniera molto rigorosa, scientificamente inoppugnabile; dissero appunto che ci voleva la diagnosi di insulino resistenza, però purtroppo, per essere rigorosi si sarebbe dovuto fare un clamp ipoglicemico iperinsulinemico. Quindi ci voleva un'insulino-resistenza documentata con questa tecnica e due degli altri fattori: ipertensione, ipertrigliceridemia, obesità centrale e microalbuminuria (*Fig. 1*). L'esecuzione del clamp è assolutamente improponibile a livello ambulatoriale. Si può fare solo per ricerca, è lungo e costoso, quindi evidentemente è un bellissimo esercizio mentale, ma è inaccettabile poterlo inserire in una classificazione clinicamente attuabile. Allora il cardiologo americano Scott Grundy, molto pragmatico e molto vivace intellettualmente, rielaborando i report del NCEP-III, fece una classificazione adatta per il doctor office, nella pratica clinica. Ha scritto che la sindrome metabolica si definisce con la presenza di almeno 3 di queste condizioni: obesità addominale, circonferenza di vita maggiore di 102 nell'uomo e 88 nelle donne, trigliceridi superiori a 180, colesterolo HDL minore di 40 nel maschio e di 50 nella donna, pressione arteriosa maggiore o uguale a 130-80, glicemia a digiuno 110, e poi con un ritocco al ribasso 3 anni dopo nel 2004, maggiore o uguale a 100 (*Fig. 2*). E questo, anche se è molto più semplice, è molto efficace, si può fare con una visita in ambulatorio, assieme a dei parametri umorali semplicissimi e dà dei risultati concreti. La cosa è andata avanti, si sono succedute altre classificazioni; una che non

possiamo dimenticare è quella dell'International Diabetes Federation (IDF), che riportò tutto all'obesità centrale, però fece una rivalutazione dei criteri per definire l'obesità centrale variandola per etnia, perché è ovvio che i giapponesi non possono avere i parametri della circonferenza vita similari a quelli di altre etnie come i messicani o i peruviani. Per i caucasici l'IDF aveva messo dei criteri molto più bassi, 94 e 80; quindi doveva esserci l'obesità centrale obbligatoriamente e due delle stesse condizioni di prima. A questo punto si è creata un po' di confusione: c'è chi faceva diagnosi con un sistema, chi le faceva con un altro. Allora il nostro gruppo ha cercato di fare un po' di chiarezza, cercando di capire quale è più efficace tra i vari sistemi per fare diagnosi. In una popolazione generale però vista ambulatorialmente, a cui è stata fatta una valutazione clinica ed anche un'analisi di laboratorio che comprendeva una curva da carico di glucosio orale, venivano applicati i criteri NCEP-III e quelli del IDF. Si può vedere che, dividendo la popolazione per fasce di età, se si utilizzavano i criteri del NCEP-III il numero di pazienti a cui si faceva diagnosi era contenuto; usando l'IDF erano spropositatamente elevati. Potremmo quindi dire, sulla base di questi dati: non preoccupatevi di fare la diagnosi della sindrome metabolica: chiedete il documento d'identità, in base all'età si dice se uno ha la sindrome metabolica (*Fig. 3*).



## Criteri diagnostici per SM: WHO

### Almeno 1 dei seguenti criteri:

- DM tipo 2
- Inadeguata tolleranza glicidica
- Alterata glicemia a digiuno (FPG 111-125 mg/dl)

Se FPG < 110 mg/dl: Insulino-resistenza (uptake glucosio < 25° percentile durante clamp euglicemico iperinsulinemico) + 2 dei seguenti:

- Ipertensione arteriosa (PA) ≥ 140/90 mmHg)
- Ipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl) e/o basso colesterolo HDL (< 35 mg/dl M, < 39 mg/dl F)
- Obesità centrale (BMI) ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> e/o WHR > 0.90 M / 0.85 F)
- Microalbuminuria (AER) ≥ 20 µg/min e/o albuminuria/creatinuria ≥ 20 mg/g)

Alberti K & Zimmet P. *Diabetic Med* 15: 539-553, 1998.

*Fig. 1. Modificata da: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Alberti KG, Zimmet PZ. Diabet Med. 1998 Jul;15(7):539-53.*

## Criteri diagnostici per SM: NCEP 2001 (2004)

### Diagnosi con almeno 3 dei seguenti criteri:

- Obesità addominale: waist >102 cm in M e >88 cm in F
- Trigliceridi  $\geq$ 150 mg/dl
- HDL <40 mg/dl in M e <50 mg/dl in F
- PA  $\geq$ 130/85 mm Hg
- Glicemia a digiuno  $\geq$ 110 mg/dl ( $\geq$ 100 mg/dl, NCEP 2004)

NCEP-III Report. JAMA 16: 285 (5) 2001

Fig. 2. Modificata da: 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). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001 May 16;285(19):2486-97.

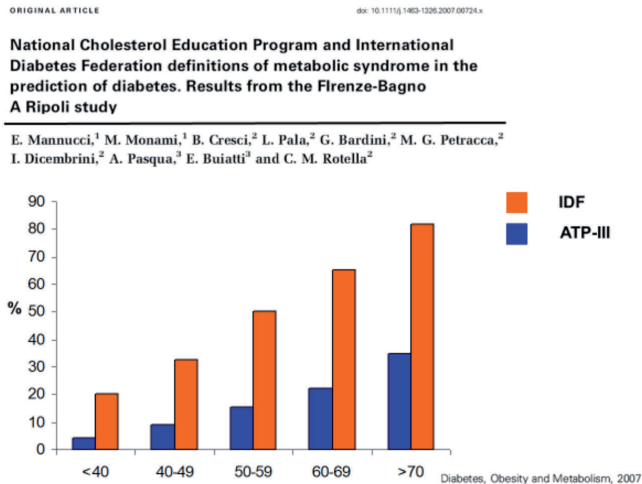


Fig. 3. Modificata da: National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions of metabolic syndrome in the prediction of diabetes. Results from the Firenze-Bagno A Ripoli study. Mannucci E, Monami M, Cresci B, Pala L, Bardini G, Petracca MG, Dicembrini I, Pasqua A, Buiatti E, Rotella CM. Diabetes Obes Metab. 2008 May;10(5):430-5.

Sempre in medicina, quando si abbassano le soglie (in questo caso erano due le soglie abbassate), si aumenta di sensibilità, ma si perde di specificità. Quindi dobbiamo avere un metodo che sia specifico, perché se è sensibile, ma non ti dice che effettivamente hai qualche cosa, è veramente inutile. Noi abbiamo dimostrato in questa popolazione, dello studio di Firenze-Bagno a Ripoli, che se prendiamo le persone che non avevano il criterio diagnostico di diabete, cioè la glicemia era inferiore a 100, e siamo andati a vedere il grado di comparsa di diabete incidente, si vedeva che, se si faceva la diagnosi sindrome metabolica con i criteri IDF, non c'era significatività nel predire il diabete incidente; se si usavano i criteri NCEP-III si vedeva che era altamente significativo e se si usavano le due classificazioni insieme non c'era differenza. Quindi, facendo diagnosi di sindrome metabolica con i criteri di NCEP-III, noi possiamo predire in una popolazione non diabetica l'entità del diabete incidente, cioè possiamo dire ad un soggetto se gli verrà il diabete (*Fig. 4*). È una risposta clinica di valore. Quello che è peggio, è che andando a vedere una popolazione di pazienti diabetici e dividendoli sempre con lo stesso criterio per fare diagnosi secondo i vari sistemi, si osserva che la sopravvivenza cumulativa usando i criteri NCEP-III si abbassa notevolmente. Allora, se si usano questi criteri per la sindrome metabolica, al diabetico possiamo dire che ha un alto livello di mortalità. Dal punto di vista clinico è un criterio prognostico di grande importanza (*Fig. 5*). (*Fig. 5*).

Ma andiamo ora ad argomenti fisiopatologici. La cosa importante è che comunque c'è correlazione tra l'obesità viscerale e l'insulino resistenza: è un binomio imprescindibile, che va di pari passo. Perché, e questo lo sappiamo già da tempo, il tessuto adiposo è un organo endocrino: tutte le adipochine, che sono citochine e ormoni e vengono prodotti dal tessuto adiposo: (Adiponectina, Aguti-related protein, Retinol binding protein 4 e TNF alfa) sono sostanze che in positivo o in negativo influenzano direttamente il grado di insulino resistenza. Quindi c'è una relazione diretta tra produzione di adipochine e insulino resistenza. Ma cosa vuol dire questo tessuto adiposo come organo endocrino? È il tessuto viscerale, che non è solo quello omentale, ma anche quello epicardico, peribronchiale, periarterioso, che sta per viscere in extenso, e quindi va a minare dal di dentro, come una specie di bomba ad orologeria, le varie funzioni dell'organismo. Ma è tessuto adiposo normale? In altri termini il tessuto adiposo è vittima o carnefice?

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00724.x

**National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions of metabolic syndrome in the prediction of diabetes. Results from the Firenze-Bagno A Ripoli study**

E. Mannucci,<sup>1</sup> M. Monami,<sup>1</sup> B. Cresci,<sup>2</sup> L. Pala,<sup>2</sup> G. Bardini,<sup>2</sup> M. G. Petracca,<sup>2</sup> I. Dicembrini,<sup>2</sup> A. Pasqua,<sup>3</sup> E. Buiatti<sup>2</sup> and C. M. Rotella<sup>2</sup>

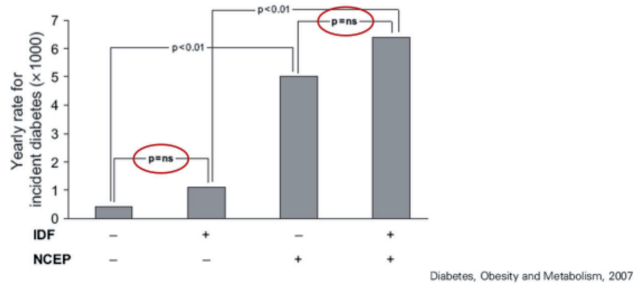


Fig. 4. Modificata da: National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions of metabolic syndrome in the prediction of diabetes. Results from the Firenze-Bagno A Ripoli study. Mannucci E, Monami M, Cresci B, Pala L, Bardini G, Petracca MG, Dicembrini I, Pasqua A, Buiatti E, Rotella CM. *Diabetes Obes Metab.* 2008 May;10(5):430-5. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00724.x. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17419722

ORIGINAL ARTICLE

**IDF and ATP-III definitions of metabolic syndrome in the prediction of all-cause mortality in type 2 diabetic patients**

M. Monami, N. Marchionni, G. Masotti and E. Mannucci

Department of Critical Care Medicine and Surgery, Unit of Gerontology and Geriatrics, University of Florence, Florence, Italy

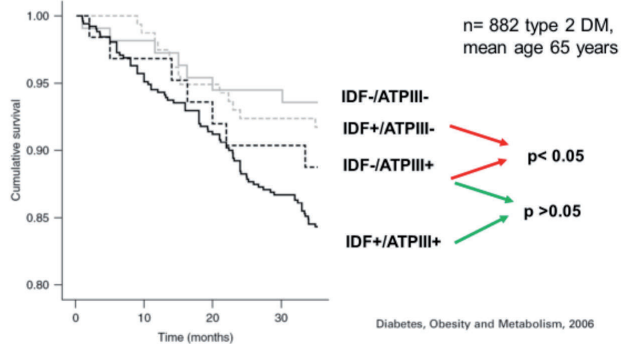


Fig. 5. Modificata da: IDF and ATP-III definitions of metabolic syndrome in the prediction of all-cause mortality in type 2 diabetic patients. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E. *Diabetes Obes Metab.* 2007 May;9(3):350-3.



Contrariamente a quello che si possa pensare, è vittima di un proprietario (cioè il paziente) che non riesce fare un bilancio energetico corretto, perché quando noi abbiamo un tessuto adiposo normale abbiamo delle infiltrazioni di macrofagi inattivi attorno ai vasi, abbiamo delle cellule CD4T che sono in fase di quiescenza; ma se queste cellule adipose aumentano di volume prima e di numero poi, ecco che il macrofago passa da fase M2 a fase M1, cioè è un macrofago attivato e questo provoca la liberazione di un numero enorme di citochine proinfiammatorie, poi le cellule T diventano CD8, quindi sono cellule che favoriscono i fenomeni immunitari. Se il fenomeno progredisce si ha, con la necrosi degli adipociti e l'aumento dell'infiammazione locoregionale, un tessuto adiposo disfunzionale. Quindi non è tessuto adiposo sano, è malato. Il cross-talk citochinico, adipochinico ed endocrino tra tessuto adiposo, cuore, pancreas e muscolo è complessissimo e c'è una regolazione negativa e una regolazione positiva, che lega tra sé tutti i singoli organi. Il tessuto muscolare, che è l'organo su cui si esplicita maggiormente la sensibilità insulinica, produce a sua volta molte sostanze che influenzano il tessuto adiposo e varie altre funzioni. L'esempio più classico delle relazioni, per esempio, tra recettori dell'insulina e l'adiponectina, che è un fattore protettivo, e che attraverso l'AMP-chinasi va a interferire con l'attivazione del recettore insulinico e in presenza di adiponectina abbondante noi abbiamo una diminuzione dei lipidi e del glucosio circolanti, una diminuzione del sistema infiammatorio, una diminuzione dei radicali dell'ossigeno, un aumento della funzione mitocondriale e globalmente un aumento della sensibilità insulinica. In presenza di tessuto adiposo disfunzionale i livelli di Adiponectina diminuiscono. Se andiamo a vedere quello che è l'effetto negativo dell'azione del muscolo su questi sistemi, ci sono degli effetti locali a livello muscolare, come effetti autocrini e paracrini, con molti fattori che vengono prodotti dal muscolo, e su questo agiscono, che danno ipertrofia delle fibre muscolari, miglioramento della captazione di glucosio, aumento dell'ossidazione degli acidi grassi; qui mi limito a ricordare il Fibroblast Growth Factor 21, che si conosce da tanto tempo e viene anche studiato come farmaco per la cura della sindrome metabolica e l'Irisina che è una nuova proteina che ha effetti benefici su tessuto adiposo, su fegato, su pancreas, sull'endotelio e sull'osso. Ecco che quindi c'è questo importante cross-talk muscolare e pluriorgano, fegato, tessuto adiposo, pancreas, cellule della funzione endoteliale e osso che attraverso tutta una serie di sistemi autocrini, paracrini o endo-



crini, e che va a modificare l'angiogenesi, l'ossidazione degli acidi grassi liberi, la captazione del glucosio. L'Irisina ha un'azione molto importante; il tessuto bruno ha una produzione enorme di Proteina Disaccoppiante 1 (UCP1), che fa aumentare i cicli futili, disperdendo idrogenioni e quindi generando calore. L'uomo ha quasi esclusivamente tessuto adiposo bianco, per cui questa funzione è scarsissima. L'Irisina agisce sul tessuto adiposo bianco trasformandolo in Brite, che è il tessuto grigio, dotato di molte funzioni del tessuto bruno. L'organismo è dotato sempre di tante sfumature: il tessuto adiposo Brite è una via di mezzo tra il tessuto bianco e il tessuto bruno e quindi ha una maggiore espressione della UCP1.

Allora questo cambia tutti i termini del problema. Per esempio, i fattori di rischio cardiovascolare. L'obesità è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente? Secondo quanto emerge dalla letteratura sembrerebbe di sì, però non vi è stato sempre un completo consenso. Il lavoro di *Circulation* del 2008, con la famosa relazione sullo studio Framingham, dimostrava che era un fattore di rischio indipendente (*Fig. 6*). Ci sono però stati dei lavori successivi che dicevano che il rischio relativo di malattia cardiovascolare era una curva a J, cioè quanto più un oggetto era magro aveva un rischio maggiore, quando era in sovrappeso o obeso aveva un rischio non eccessivo, e per aumentare il rischio il paziente doveva diventare un grande obeso. Quindi fu ipotizzato il paradosso dell'obesità. Ma dove sta l'entità della contraddizione? Quando ci sono delle contraddizioni in medicina ci deve essere sempre una spiegazione. Si ritorna a quanto già noto: per valori maggiori di 30 di BMI, il calcolo BMI ha una elevata specificità, circa il 97%, ma una bassa sensibilità, circa il 42%, nell'individuare l'eccesso di massa grassa. Questo lo sapevamo, perché gli atleti hanno BMI diagnostici elevati per obesità e non sono grassi. Allora sono stati presi in considerazione pazienti normopeso, hanno calcolato la prevalenza di massa grassa e si è visto che un numero significativo, più del 50% delle persone che hanno un indice di massa corporea intorno al normopeso, hanno un'obesità viscerale. La ben nota obesità viscerale del normopeso. Quindi non dobbiamo aspettare di essere obesi valutando il solo BMI per avere l'obesità viscerale. E allora dove va a finire tutto il conto del nostro rischio? È stato osservato che l'hazard ratio per mortalità per tutte le cause in relazione allo Z score per BMI, massa grassa e massa magra, in seguito ad aggiustamento per fumo, etnia, educazione e quant'altro, c'è sempre una curva più o meno a J; in que-

sto grafico (Fig. 7) si può osservare con maggior precisione perché è uno Z score; se si considera poi la quantità di fat mass, cioè di massa grassa, l'aumento del rischio è lineare. Se si va a vedere invece la free fat mass, cioè il muscolo, voi vedete che quelli che hanno poco tessuto muscolare hanno un rischio di malattia cardiovascolare molto superiore a quelli che hanno molto muscolo. Allora il drive non è tanto l'adiposità in sé, quanto il fatto che in questa situazione di adiposità c'è una carenza muscolare. Il muscolo non è un organo che serve a farci muovere e basta: serve anche per farci stare bene; è questo il punto fondamentale. La sarcopenia è diventata una malattia vera e propria, le cause sono moltissime però quelle che riguardano il nostro argomento sono la inadeguata nutrizione o il malassorbimento, l'età (ma non solo) e l'inattività o la sedentarietà.

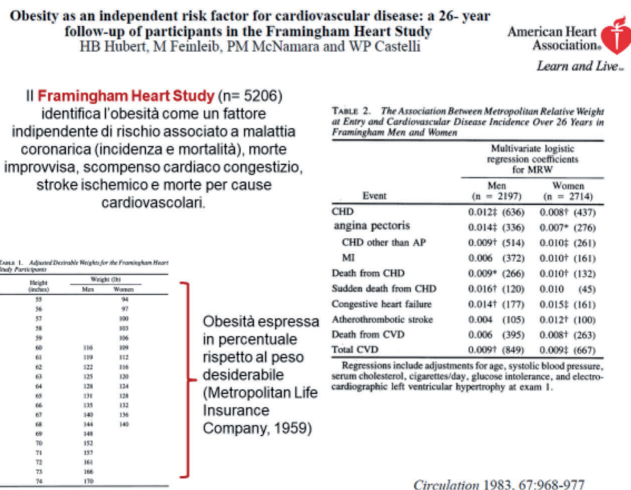


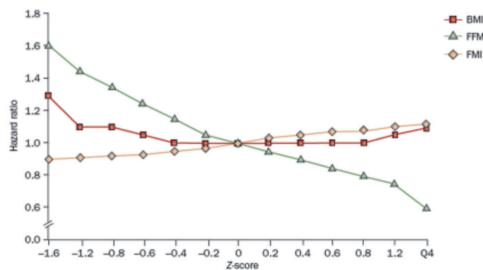
Fig. 6. Modificata da: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study H B Hubert, M Feinleib, P M McNamara, W P Castelli Circulation 1983 May;67(5):968-77.

Ci sono altre due condizioni morbose che andrebbero aggiunte ai vari criteri diagnostici della sindrome metabolica. Una è la carenza di vitamina D: non ce ne siamo accorti, ma abbiamo permesso di avere una popolazione totalmente carente di vitamina D. Questo ha importanza nell'adipocita perché essa ha una capacità di aumentare l'adipolisi, di diminuire l'adipogenesi, aumentare l'apoptosi attraverso la trasformatio-

ne della calpaina in caspasi. Quindi, se andiamo a considerare la correlazione tra la deficienza di vitamina D nei diabetici e anche negli obesi non diabetici e l'LAP index, che è l'indice di grasso disfunzionale, che si calcola prendendo il waist in centimetri, togliendo 65 e moltiplicandolo per i trigliceridi nelle donne, quindi due fattori (circonferenza vita e trigliceridi), e il waist meno 58 per i trigliceridi, noi vediamo che la carenza di vitamina D è fortemente correlata con il grasso disfunzionale. Allora si può osservare che nei diabetici di tipo 2 e negli obesi non diabetici solo il 10% avevano normali livelli di vitamina D; negli altri si osserva una moderata o grave deficienza di vitamina D. A questo punto, di routine, a tutte le persone sovrappeso o obese e diabetiche, andrebbero dosati i livelli di vitamina D e invariabilmente nell'80% dei casi si riscontrano livelli di insufficienza tanto da giustificare una supplementazione di vitamina D, che con la dieta non si assume sufficientemente. I soggetti che hanno molto grasso disfunzionale sono ad alto rischio di carenza di vitamina D e questo fa capire come questa adiposità disfunzionale è un fattore aggravante l'ipovitaminosi. Correlazione tra la quantità di circolante di Calcifediolo e BMI: più aumenta il BMI più è bassi sono i livelli della vitamina D. Lo stesso per il waist: più è alto il waist, più bassa è la vitamina D. Più elevato è il livello di grasso disfunzionale, più bassi i livelli di vitamina D.

**First and Second National Health and Nutrition Examination Survey  
n= 10169; follow up 14.6 nel I e 12.9 aa nel II.**

**Hazard Ratio per mortalità per tutte le cause in relazione allo Z-score di BMI, massa grassa (FMI) e massa magra (FFMI), in seguito ad aggiustamento per età, fumo, etnia e livello di educazione**



*Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26, 410-416 (2002).

*Fig. 7. Modificata da: Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies D B Allison<sup>1</sup>, S K Zhu, M Plankey, M S Faith, M Heo *Int J Obes Relat Metab Disor.* 2002 Mar;26(3):410-6.*

All'inizio, nelle varie classificazioni da sindrome metabolica, si menzionava la presenza dell'acido urico; poi l'acido urico scomparve. Nel lavoro molto importante del 2014 di Guanghong J e coll. (Curr Hypertens Rep 16: 4349) si parla della sindrome metabolica cardiorenale, cioè un interessamento non solo della sindrome metabolica, ma contemporaneamente un'insufficienza renale cronica che è un fattore di rischio indipendente per il rischio cardiovascolare. L'alto contenuto di fruttosio nella dieta è un fattore importante per far sviluppare questa sindrome cardiorenale e le conseguenze di questa abnorme presenza di fruttosio che viene metabolizzato danno una diminuzione di ATP intracellulare, un aumento dell'acido urico, aumenta lo stress ossidativo, l'infiammazione, la lipogenesi, che sono tutte collegate con la disfunzione endoteliale che è il *primum movens* della malattia cardiovascolare ed anche del diabete. L'endotelio è l'espressione di tutti gli eventi più importanti dell'organismo. Questo è solo un esercizio scolastico per dire che l'aumento dell'assunzione di fruttosio danneggia il cervello, il fegato, con la produzione anche di acido urico, insulino resistenza, ma anche delle cellule adipose, del cuore, del rene, e tutto questo tramite la disfunzione endoteliale. Quindi una perfetta forma fisica serve a evitare la sindrome metabolica e le sue conseguenze morbigena.