

**Attualità in tema di
Cardiopatìa Ischemica,
Scompenso e Aritmie:
nuove acquisizioni di fisiopatologia,
clinica e terapia medico-chirurgica**
Atti del XXI Corso di Aggiornamento



Bormio (SO) 9-12 aprile 2013
Centro Congressi Bormio

Nutrizione, sovrappeso e sindrome metabolica

Giuseppe Licata, Tiziana Di Chiara, Christiano Argano, Rosario Scaglione

DIPARTIMENTO BIOMEDICO DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA, UNIVERSITÀ DI PALERMO

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei paesi industrializzati e nel mondo occidentale. Negli ultimi anni uno degli obiettivi più importanti della ricerca in ambito cardiovascolare è stato quello di individuare nuovi fattori di rischio e, tra essi, particolare importanza ha assunto nell'ultimo decennio la sindrome metabolica, condizione in continua espansione e caratterizzata dalla contemporanea presenza di più fattori di rischio cardiovascolare, quali obesità viscerale, ridotta sensibilità insulinica, ridotta tolleranza al glucosio, diabete, valori aumentati dei trigliceridi, ridotti valori del Colesterolo HDL ed elevati valori di pressione arteriosa (1,2).

Dopo la fine della Seconda Guerra Mondiale, il nostro paese, così come molti altri paesi europei, è andato incontro a un periodo di rapido sviluppo e di crescita economica che ha modificato in maniera radicale le abitudini di vita della popolazione. Il benessere ha consentito una maggiore disponibilità e accesso agli alimenti anche ad elevato contenuto calorico e l'enorme sviluppo tecnologico ha condizionato abitudini di vita sempre più sedentarie. A distanza di alcuni decenni, le malattie del benessere (obesità, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, sindrome metabolica, arteriosclerosi, cancro, ecc.) si sono diffuse nelle popolazioni occidentali industrializzate, quasi in forma epidemica, e lo stesso fenomeno si sta manifestando anche in molti paesi in via di sviluppo. Tali malattie, la cui origine è strettamente connessa agli stili di vita, sono caratterizzate da un contesto patogenetico "multifattoriale" e particolarmente importanti risultano in tal senso le interazioni tra "gene ed ambiente". Ciò spiega perché alcuni individui si mantengano sani nonostante la vita sedentaria e un'alimentazione ricca e abbondante, mentre altri, nelle stesse condizioni, sviluppino alterazioni metaboliche tali da incrementare il loro rischio cardiovascolare. Nella presente rassegna analizzeremo gli elementi caratterizzanti le relazioni esistenti tra nutrizione, sovrappeso e/o obesità e sindrome metabolica (3,4).

Sindrome metabolica

1. Criteri identificativi

La contemporanea presenza (cluster) di fattori di rischio cardiometabolici, che è stata già segnalata circa 80 anni fa' ed, in seguito, riproposta e variamente denominata

(Sindrome X, plurimetabolica, da insulino-resistenza, dismetabolica) è oggi concordemente definita "**Sindrome Metabolica (SM)**". In tutta la sua storia la SM ha rivestito grande importanza per l'elevato rischio di sviluppare diabete conclamato oltre ad un danno cardiovascolare di tipo aterosclerotico. Il rischio cardiovascolare anche elevato che, comunque, oggi molti studi epidemiologici le attribuiscono e la proiezione di un deciso aumento, su scala mondiale, della sua prevalenza, hanno posto questa malattia ai primi posti della scala delle priorità sanitarie, soprattutto nelle popolazioni occidentali industrializzate (5.6).

I principali Comitati scientifici in ambito metabolico e cardiovascolare hanno proposto alcuni criteri per identificare i soggetti con SM. Odiernamente i più seguiti sono quelli proposti dal National Education Program (NCEP-ATP III) (7) e dall'International Diabetes Federation (8).

Tab. 1. Criteri identificativi della sindrome metabolica secondo il NCEP-ATP III e IDF

NCEP-ATP III (2001)

Per la definizione è necessaria la presenza di almeno 3 dei fattori di rischio di seguito riportati:

- circonferenza vita >102 cm nell'uomo e >88 nella donna
- trigliceridemia \geq 150 mg/dL
- colesterolemia HDL <40 mg/dL nell'uomo e <50 mg/dL nella donna
- pressione arteriosa sistolica \geq 135 e/o pressione arteriosa diastolica \geq 85 mmHg
- glicemia a digiuno \geq 110 mg/dL

IDF (2005)

Per la definizione è necessaria la presenza di obesità centrale in aggiunta ad almeno 2 tra i seguenti fattori di rischio:

- trigliceridemia \geq 150 mg/dL (o trattamento specifico in atto)
- colesterolemia HDL <40 mg/dL nell'uomo e <50 mg/dL nella donna (o trattamento specifico in atto)
- pressione arteriosa sistolica \geq 130 e/o pressione arteriosa diastolica \geq 85 mmHg (o trattamento specifico in atto)
- glicemia a digiuno \geq 100 mg/dL o diabete mellito di tipo 2 preesistente (in presenza di una glicemia a digiuno \geq 100 mg/dL è consigliata, anche se non necessaria ai fini della diagnosi, un test da carico orale di glucosio)

Secondo NCEP-ATPIII (7) (tabella 1) la definizione di SM richiede che siano presenti almeno 3 dei seguenti 5 fattori: aumentata circonferenza della vita (> 102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne), ipertrigliceridemia (> 150 mg/dl), basso HDL colesterolo (< 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne), ipertensione arteriosa (PA>130/85 mmHg o trattamento antiipertensivo), e glicemia a digiuno > 110 mg/dL (o > 100 mg/dl, come suggerito dal panel di esperti dell'American Diabetes Association (ADA) nel 2003).

La classificazione proposta, invece, successivamente dall'IDF (8) si caratterizza per porre l'obesità viscerale come elemento obbligatorio per la diagnosi, in aggiunta ad

altri due criteri tra quelli abituali (ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL, ipertensione, iperglicemia e/o diabete). Altro suo elemento specifico è l'individuazione di diversi livelli di circonferenza addominale in rapporto al gruppo etnico. Ad esempio per la popolazione Europea i cut-off sono stati identificati in 94 cm per i maschi e 80 cm per le femmine, mentre nella popolazione asiatica i limiti sono più bassi. Sono stati inoltre abbassati i cut-off della glicemia ridotti a 100 mg/dl, come nella classificazione ADA, e della pressione arteriosa (Tabella 2).

Tab. 2. Valori di riferimento per la circonferenza vita a seconda della razza

Popolazioni Europeidi *	- uomini - donne	>94 cm >80 cm
Popolazioni dell'Asia Meridionale	- uomini - donne	>90 cm >80 cm
Cinesi	- uomini - donne	>90 cm >80 cm
Giapponesi	- uomini - donne	>85 cm >90 cm
Popolazioni del Centro e Sud America	Utilizzare i riferimenti indicati per le popolazioni dell'Asia Meridionale	
Popolazioni dell'Africa subsahariana	Utilizzare i riferimenti indicati per le popolazioni europee	
Popolazioni del Mediterraneo occidentale e Paesi Arabi	Utilizzare i riferimenti indicati per le popolazioni europee	

*per la popolazione statunitense i criteri indicati dall'NECP-ATP III (102 cm per gli uomini e 88 cm per le donne) probabilmente sono da preferire, almeno nella pratica clinica.

2. Alimentazione e SM

La patogenesi della SM è ancora molto controversa, così come l'aggregazione nello stesso individuo delle diverse alterazioni. Ciò è probabilmente dovuto alla sua genesi multifattoriale, comprendente l'intervento di fattori sia genetici che ambientali. È anche metabolicamente possibile che, in seguito al manifestarsi di una di queste componenti, si possano facilmente sviluppare le altre, ed è soprattutto all'obesità viscerale, infatti, che, a seguito dell'individuazione delle peculiarità endocrine del tessuto adiposo, negli ultimi anni è stato attribuito il ruolo di starter della SM (9).

Come già accennato precedentemente, nel valutare l'insieme delle alterazioni della SM, si deve considerare l'importanza non secondaria dei fattori ambientali, tra cui l'apporto calorico e l'attività fisica. È infatti ormai accertato che l'obesità, una delle princi-

pali componenti che caratterizzano la SM, proprio perché indotta da uno squilibrio tra introito e consumo energetico, si sviluppi più facilmente nei soggetti geneticamente predisposti che praticano uno stile di vita sedentario e una dieta ad elevato contenuto calorico (3).

Per ciò che riguarda l'alimentazione, è stato dimostrato che il contenuto calorico degli alimenti gioca un ruolo importante nella regolazione dell'assunzione di cibo e che le caratteristiche specifiche dei vari macronutrienti possono influenzare le variazioni di peso corporeo. Mettendo a confronto diete a diverso contenuto di macronutrienti, è stato osservato che un'alimentazione ricca di grassi stimola una maggiore assunzione di cibo e, quindi di calorie, rispetto a diete a basso contenuto calorico o a base di proteine e carboidrati. Questo fenomeno, dipende in parte dal fatto che i grassi saziano meno dei carboidrati e delle proteine (10).

Un'ulteriore dimostrazione del ruolo dell'alimentazione sia nella comparsa che nella prevalenza della SM è rappresentata dai risultati dello studio SLIM (11) che indicano come la prevalenza della SM sia significativamente ridotta nei soggetti diabetici sottoposti ad un intervento dietetico, caratterizzato da una dieta ipocalorica, ricca di fibre, associato ad incremento dell'attività fisica (Fig. 1).

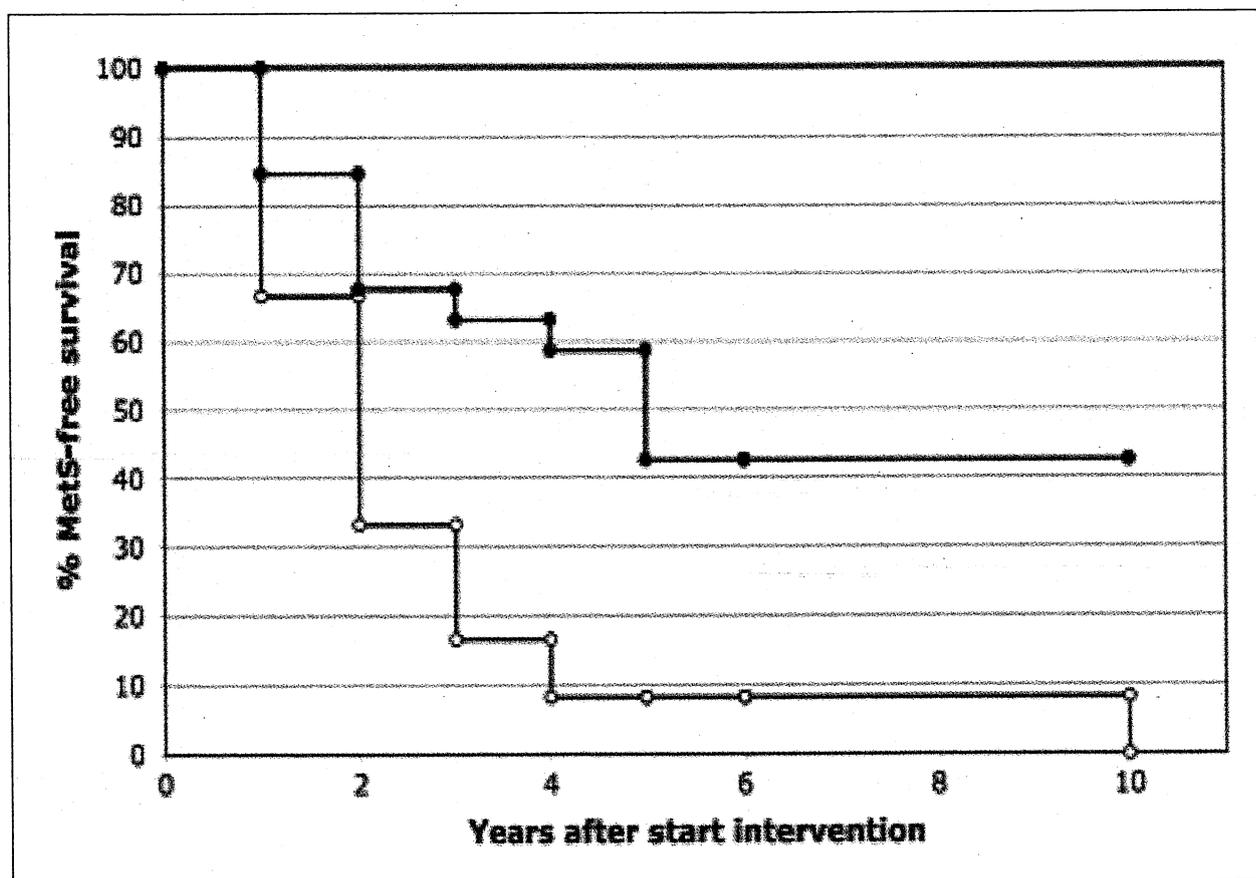


Fig. 1. *Prevenzione della SM in diabetici sottoposti ad intervento caratterizzato da una dieta ipocalorica ricca in fibre e ad un incremento dell'attività fisica (SLIM Study) (cerchietti pieni individuano i soggetti sottoposti ad intervento dietetico, i cerchietti vuoti indicano i controlli.*

2a. Composizione della dieta e SM

Indipendentemente dal suo effetto sull'insulino-sensibilità, la composizione della dieta può influenzare tutti i fattori associati alla SM(10) (Tabella 3). In questo contesto, tra i vari componenti della dieta, quelli più studiati sono i carboidrati. Poiché i carboidrati della dieta rappresentano i precursori più importanti della glicemia plasmatica, è ovvio che all'aumentare dei carboidrati della dieta aumenterà la glicemia, in particolare nel periodo postprandiale. La glicemia rappresenta un importante stimolo per il rilascio di insulina, per cui una dieta ricca in carboidrati porterà anche ad aumentati livelli di insulina plasmatica. Gli effetti di una dieta ricca in carboidrati saranno maggiori sui livelli di glucosio o su quelli di insulina a seconda delle capacità secretive del pancreas endocrino: cioè con una pressoché adeguata funzionalità secretiva delle beta-cellule, gli effetti deleteri di un eccessivo consumo di carboidrati si evidenziano soprattutto sulla insulinemia, mentre quando la capacità secretiva beta cellulare è maggiormente compromessa questi effetti saranno evidenti soprattutto sulla glicemia (12). Il metabolismo glucidico è anche strettamente correlato a quello lipidico, e alcune alterazioni del metabolismo glucidico indotte dalla dieta ricca in carboidrati possono incrementare i livelli plasmatici di trigliceridi e ridurre le concentrazioni plasmatiche di HDL colesterolo; questo è stato chiaramente evidenziato da una meta-analisi di tutti gli studi che hanno confrontato gli effetti della dieta ricca in carboidrati con quella ricca in acidi grassi monoinsaturi (13).

Fattori di rischio	Componenti della dieta con	
	effetti benefici	effetti deleteri
Glucosio/Insulina	<ul style="list-style-type: none">• Fibre	<ul style="list-style-type: none">• Alto indice glicemico
Trigliceridi /HDL	<ul style="list-style-type: none">• Fibre• Acidi grassi ω-3	<ul style="list-style-type: none">• Alto indice glicemico• Alcol
Pressione arteriosa	<ul style="list-style-type: none">• Sali di potassio• Acidi grassi ω-3(?)	<ul style="list-style-type: none">• Cloruro di sodio• Alcol• Grassi saturi

Tab. 3. Effetto dei componenti della dieta sui fattori di rischio cardiovascolare associata alla sindrome metabolica

Anche la fibrinolisi può essere peggiorata da una dieta ricca in carboidrati; infatti questo tipo di dieta si associa a un incremento dei livelli plasmatici di PAI-1 (10). In breve, molti aspetti della SM sono negativamente influenzati dai carboidrati della dieta, e ciò è dovuto ad una brusca elevazione della glicemia da essi indotta nel periodo postprandiale. L'ipotesi più accreditata è che quanto più questa modificazione è rapida, tanto maggiori saranno gli effetti negativi che, pertanto, potrebbero essere mitigati se si riuscisse a rallentare la digestione e l'assorbimento dei carboidrati. Ciò ha suscitato un grande interesse sulle proprietà di alcuni alimenti capaci di ritardare la digestione e ha indotto a classificare gli alimenti ricchi in carboidrati non solo in base alla loro composizione chimica, ma anche rispetto ai loro effetti fisiologici "in vivo". **L'indice glicemico** è il parametro maggiormente utilizzato per questa classificazione. Esso rappresenta la risposta glicemica a un qualsiasi alimento, espressa come percentuale della risposta glicemica a un alimento di riferimento (il pane). Sebbene tale indice sia stato criticato per la sua approssimazione quantitativa, è l'unico in grado di differenziare gli alimenti ricchi in carboidrati, in base a una maggiore o minore risposta glicemica. L'indice glicemico è in grado, come dimostrato da studi clinici, di influenzare la maggior parte delle alterazioni metaboliche e dei fattori di rischio cardiovascolare che caratterizzano la SM (19,20). Il vantaggio dell'indice glicemico è che esso consente di predire gli effetti fisiologici di un alimento meglio di qualsiasi altro parametro chimico o fisico (14). (Tabella 4)

Tab. 4. *Classificazione degli alimenti ricchi in amido in relazione ai loro effetti metabolici.*

Poveri in fibre Alto indice glicemico	Poveri in fibre Basso indice glicemico	Ricchi in fibre Basso indice glicemico
Pane	Pasta	Legumi: fagioli, lenticchie, ceci, piselli, fave.
Pizza	Pasta all'uovo	Orzo
Fresella o pane biscottato	Riso parboiled	Pane di segale (a chicchi integri)
Polenta	Gnocchi di patate	
Patate		
Semolino		
Riso brillato		
Riso soffiato		
Crackers		

In merito a ciò, va ricordato che, sebbene il contenuto in fibre di un alimento contribuisca a ritardare la digestione dei carboidrati, esso non è tuttavia l'unico fattore nutrizionale in grado di indurre questo effetto. Perciò, pur essendo vero che alimenti

con un elevato contenuto in fibre sono spesso caratterizzati da un basso indice glicemico, non si può tuttavia non sottolineare che vi sono per alcuni alimenti significative discrepanze tra contenuto in fibra e indice glicemico, come per esempio avviene per la pasta che, pur non essendo particolarmente ricca in fibre, ha un basso indice glicemico (10). Altri costituenti alimentari sono in grado di influenzare le alterazioni metaboliche e i fattori di rischio cardiovascolare che caratterizzano la SM, ed in particolare una eccessiva assunzione di alcol (> 30 g/die), può incrementare sia i trigliceridi plasmatici sia i livelli di pressione arteriosa, così come un apporto generoso di cloruro di sodio può provocare aumenti della pressione arteriosa. Al contrario, gli acidi grassi omega-3, presenti nel pesce e in alcuni vegetali a foglia larga, possono ridurre i livelli dei trigliceridi plasmatici, mentre i loro effetti sulla pressione arteriosa sono più controversi (10,14,15).

Si ritiene inoltre che un importante contributo alla riduzione della pressione arteriosa sia dato dal potassio presente nei legumi, nella frutta e nei vegetali, e dalla riduzione dell'introito di grassi saturi (10).

Gli individui affetti da SM sono particolarmente predisposti alle patologie cardiovascolari e pertanto la "dieta ottimale" per questi soggetti deve essere necessariamente mirata alla riduzione del colesterolo plasmatico, e in particolare delle lipoproteine a bassa densità (LDL). In quest'ottica, un importante ruolo è svolto dalla riduzione dei grassi saturi, che aumentano i livelli di LDL-colesterolo e peggiorano, come si è detto, l'insulino-sensibilità. Inoltre, bisogna ridurre anche l'introito di colesterolo, poiché influenza non solo il colesterolo LDL, ma più in generale il rischio cardiovascolare (16).

3. Ruolo del tessuto adiposo

Il ruolo dell'obesità viscerale nella comparsa e nella progressione della SM deriva, oltre che da studi fisiopatologici e clinici che indicano uno stretto legame tra questa condizione e le varie componenti della SM (diabete, dislipidemia ed ipertensione arteriosa), anche e soprattutto dalle funzioni autocrine, paracrine ed endocrine attribuite al tessuto adiposo (9,17), in grado di produrre svariate sostanze, sia aterogene (adipocitokine) che protettive (adiponectina) (Figura 2).

Gli adipociti non sono più, quindi, considerati un semplice deposito di lipidi ma essi secernono numerosi ed importanti fattori circolanti, tra i quali il TNF- α , l'IL-6, l'angiotensina, il PAI-1, la leptina, l'adiponectina e la resistina, oltre ad essere la maggiore sorgente della produzione endogena di acidi grassi non esterificati (NEFA) (18).

A queste molecole è stato attribuito un ruolo di rilievo, non solo nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico, ma anche nel controllo dello stress ossidativo e nel mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale della parete vascolare, meccanismi che globalmente sono responsabili di molte delle manifestazioni cliniche della SM e delle sue complicanze cardiovascolari. Alcune di queste, come TNF- α , IL-6, e leptina inducono insulino resistenza, mentre l'adiponectina migliora l'insulino-sensibilità (9,17,18). Il TNF- α possiede soprattutto azione paracrina e

autocrina ed è capace di stimolare la lipasi ormonosensibile tissutale, incrementando la lipolisi e i livelli di FFA circolanti. Inoltre, a livello muscolare, il TNF- α , interferisce con il segnale insulinico e determina down-regulation del trasportatore GLUT-4 per il glucosio.

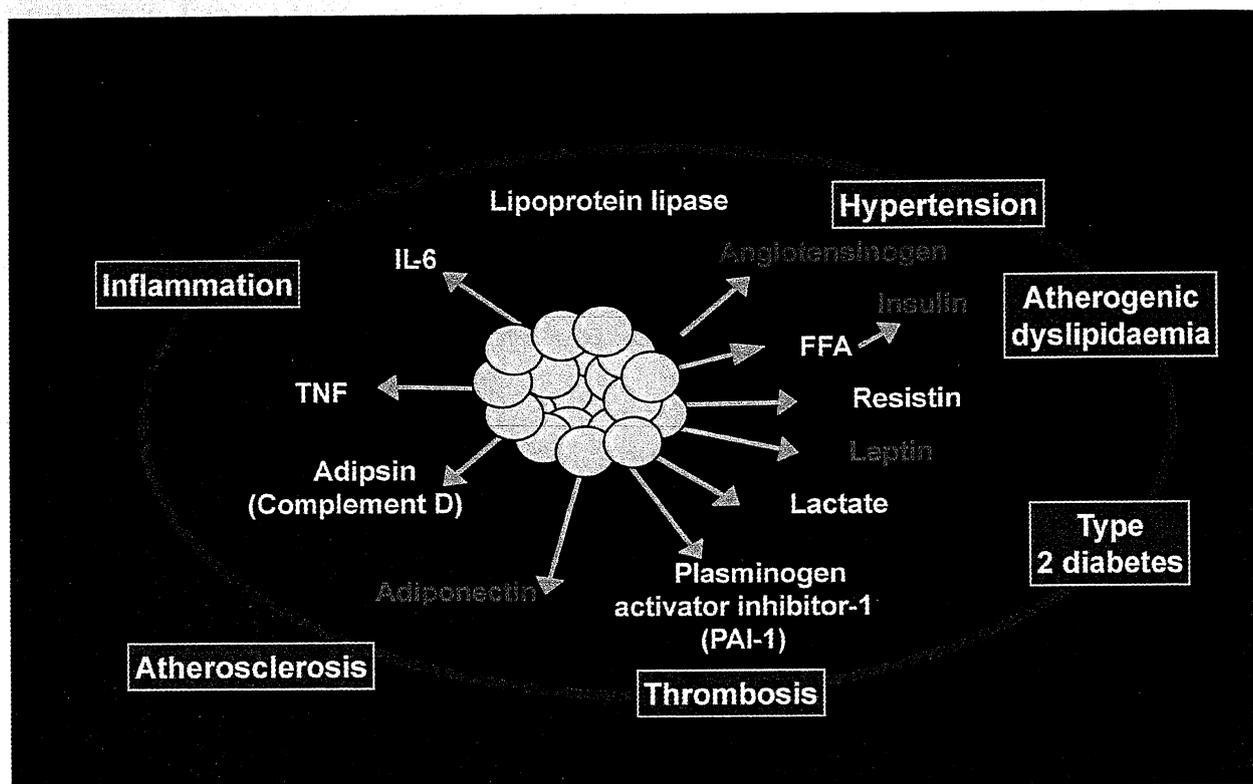


Fig. 2. Effetti cardiometabolici delle principali adipocitokine

A differenza del TNF- α , IL-6 è una sostanza con azione endocrina; viene secreta dai depositi viscerali nel sistema portale ed è in grado, a livello epatico, di alterare il segnale insulinico, stimolare la produzione e la secrezione epatica di trigliceridi e la gluconeogenesi con iperinsulinemia compensatoria (6). Essa è inoltre in grado di ridurre la produzione di ossido nitrico e di provocare il recruitment intravascolare dei leucociti e l'incremento della sintesi epatica di proteina C reattiva. Quest'ultima, a sua volta, ha tutte le potenzialità biologiche per favorire lo sviluppo di un pattern infiammatorio proaterogeno (9,17,18).

L'adiponectina è l'unica proteina prodotta dal tessuto adiposo che subisce down-regulation in relazione all'eccesso di grasso viscerale, ed i suoi livelli circolanti sono inversamente correlati con diversi indici di insulino-resistenza. Bassi livelli di adiponectina si associano ad aumentato rischio di diabete, ridotta utilizzazione periferica del glucosio e ridotta ossidazione muscolare degli acidi grassi (9, 18,19).

Per alcune adipochine dotate di azione pro-infiammatoria, la cui produzione risulta aumentata nell'obesità, è stato ipotizzato un ruolo diretto anche nella patogenesi della disfunzione endoteliale e dell'aterosclerosi: al TNF- α , è attribuita la capacità di favorire

l'adesione e la migrazione dei monociti circolanti nella parete arteriosa e la loro conversione in macrofagi, mentre la leptina favorisce l'accumulo di colesterolo nei macrofagi attivati (18).

Per l'adiponectina, invece, è ormai dimostrato dai risultati di numerosi studi sperimentali e clinico-epidemiologici, un ruolo protettivo antiaterogeno, in quanto essa, oltre ad accumularsi solamente in sede di lesione vascolare, inibisce la proliferazione delle cellule monocitarie e muscolari lisce, antagonizzando l'azione del TNF- α a livello endoteliale e vascolare. Inoltre, una ridotta biodisponibilità di adiponectina, dotata di effetto antinfiammatorio e insulinosensibilizzante, potrebbe contribuire ulteriormente a ridurre la sensibilità periferica all'ormone pancreatico nei pazienti con SM. In modelli sperimentali, infatti, mentre la riduzione dei livelli circolanti di adiponectina è associata alla comparsa di caratteristiche alterazioni metaboliche, la sua somministrazione riduce, addirittura, le lesioni aterosclerotiche nel topo Apo-E KO e stimola la produzione di NO e la fosforilazione di eNOS in cellule endoteliali. Studi clinici hanno, inoltre dimostrato, che bassi livelli di adiponectina si associano o a volte risultano predittivi per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, lesioni carotidee ed eventi cardio e cerebrovascolari (17-21).

E' stato pertanto ipotizzato che alla base fisiopatologica della SM ci sia un'incrementata attivazione di tessuto adiposo viscerale che diviene disfunzionante, producendo in eccesso adipochine aterogene ed in difetto adipocitochine protettive e che in un lasso di tempo più o meno breve conduce alla SM ed alle complicanze cardiovascolari (20-22) (Figura 3).

Conclusioni

In conclusione, sembra ormai acquisito che la riduzione ponderale è una importantissima misura terapeutica per il trattamento della SM (9,10,20-25). Sulla base delle evidenze sperimentali attualmente disponibili, la dieta per il trattamento della SM deve essere mirata primariamente a ridurre l'introito di grassi saturi, per il loro riconosciuto effetto sfavorevole sull'insulino-sensibilità, sulla pressione arteriosa, e sui lipidi plasmatici. Gli alimenti ricchi in carboidrati con un elevato indice glicemico dovrebbero anch'essi essere limitati per il loro effetto negativo sulle alterazioni metaboliche e sui fattori di rischio cardiovascolare caratteristici della SM. Alimenti ricchi in fibre/con basso indice glicemico si dovrebbero invece usare preferenzialmente e senza specifiche limitazioni. Moderate quantità di acidi grassi monoinsaturi sono consentite, poiché essi non inducono effetti metabolici negativi, specie se utilizzati in modo equilibrato. Se la dieta presenta queste caratteristiche (insieme a una limitazione del consumo di sale e di alcol), non è necessario ridurre drasticamente il suo contenuto globale di grassi, come raccomandato in passato per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. È oggi infatti chiaro che, entro certi limiti, è la qualità piuttosto che la quantità dei grassi a creare problemi.

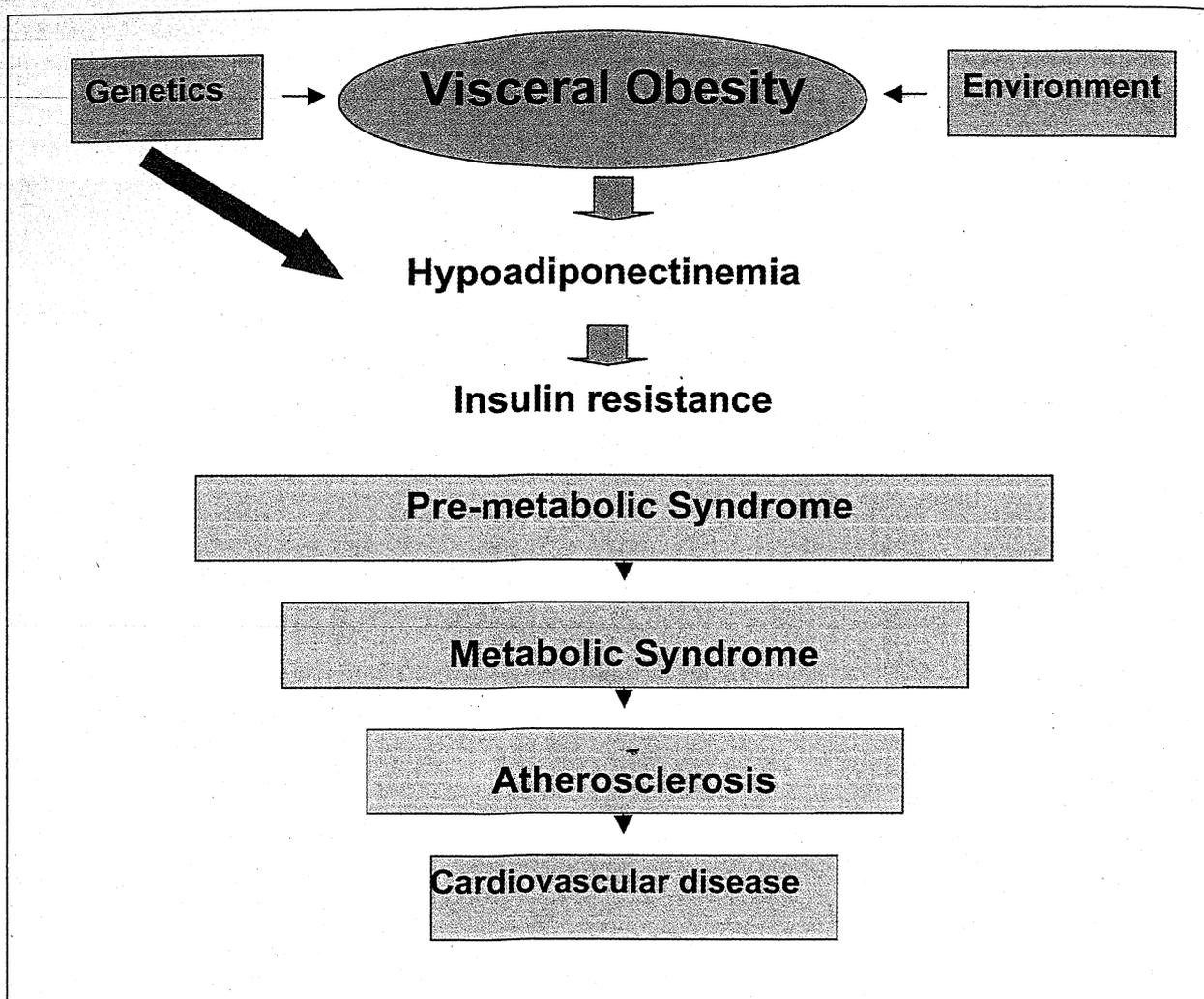


Fig. 3. Ruolo dell'obesità viscerale nello sviluppo e progressione della sindrome metabolica.

Infatti un'eccessiva riduzione di grassi della dieta potrebbe indurre un incremento del consumo di carboidrati e, tra questi, quelli con effetti metabolici negativi. Infatti gli alimenti a elevato indice glicemico hanno il più delle volte una palatabilità maggiore rispetto a quelli a basso indice glicemico con alto contenuto in fibre.

Tuttavia, sulla base delle considerazioni sin qui esposte, fissare un limite al consumo di grassi potrebbe essere utile anche al fine di evitare diete eccessivamente squilibrate. Sembra tuttavia che questo limite vada fissato intorno al 40% e non al 30%, come oggi viene raccomandato da molte istituzioni, giacché finora non sono stati dimostrati effetti negativi per diete contenenti circa il 40% di energia sotto forma di grassi, purché a basso contenuto in grassi saturi. Inoltre, poiché da 1/3 a circa la metà della popolazione nei Paesi Occidentali consumano più del 40% dell'energia sotto forma di grassi, l'obiettivo di non superare tale limite è più fattibile rispetto a quello di una drastica riduzione dei grassi che potrebbe scoraggiare sia pazienti che medici. Studi di intervento specificamente disegnati, utilizzando campioni adeguati di popolazione, dovrebbero essere intrapresi per valutare i benefici clinici di un approccio nutrizionale

appropriato per il trattamento della SM, da confrontare con gli approcci multifarmacologici attualmente utilizzati. Sfortunatamente, per diverse ragioni, studi di intervento nutrizionale non sono facilmente finanziabili né dalle industrie alimentari né dagli Organismi Istituzionali, e quindi possiamo aspettarci che, in assenza di chiare evidenze scientifiche, individui affetti da SM anche in futuro saranno trattati con un approccio multi farmacologico, in grado certamente di attenuare la sintomatologia, ma assolutamente inadeguato dal punto di vista patogenetico e fisiopatologico.

Bibliografia

1. Grundy SM. Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2243-2244.
2. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111:1448-14542
3. Licata G, Corrao S, Parrinello G, Scaglione R. Obesity and Cardiovascular diseases. *Excerpta Medica* 1996; 5-166.
4. G.Licata, S.Corrao, G.Parrinello, R.Scaglione. Obesità e malattie cardiovascolari. Relazione al 93° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Interna. Firenze 17-21 Ottobre 1992. L. Pozzi Ed., Roma, 1-193; 1992
5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288(21):2709-16.
6. Sundström J, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ.* 2006;332: 878-882
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-97.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome : a worldwide definition. A consensus statement of the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006; 23: 469-480.
9. Scaglione R, Di Chiara T, Cariello T, Licata G. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal? *Intern. Emerg. Med.* 2010; 5 (2):111-9.
10. Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(1):269-274.
11. den Boer AT, Herraets IJ, Stegen J, Roumen C, Corpeleijn E, Schaper NC, FeskensE, Blaak EE. Prevention of the metabolic

- syndrome in IGT subjects in a lifestyle intervention: Results from the SLIM study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013 Feb 22. online.
12. Reaven GM. Do high carbohydrate diets prevent the development or attenuate the manifestations (or both) of syndrome X? A viewpoint strongly against. *Curr. Opin. Lipidol.* 1997; 8(1):23-7.
 13. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013 Jan;23(1):1-10
 14. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin. Nutr.* 2004; 23(4):447-56.
 15. Kiechl S, Willeit J, Poewe W, Egger G, Oberhollenzer F, Muggeo M, Bonora E. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ.* 1996; 26 (313):1040-4.
 16. Hornstra G, Barth CA, Galli C, Mensink RP, Mutanen M, Riemersma RA, Roberfroid M, Salminen K, Vansant G, Verschuren PM. Functional food science and the cardiovascular system. *Br. J. Nutr.* 1998; 80 Suppl 1:S113-46
 17. Bays H.. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(25):2461-73
 18. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS* 2006; 580: 2917- 2921.
 19. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (5): 1930-1935.
 20. Di Chiara T, Argano C, Corrao S, Scaglione R, Licata G. Hypoadiponectinemia: a link between visceral obesity and metabolic syndrome. *J. Nutr. Metab.* 2012, online. doi: 10.1155/2012/175245. Epub 2011 Oct 16.
 21. Kishida K, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visceral adiposity as a target for the management of the metabolic syndrome. *Ann. Med.* 2012 ; 44(3):233-41.
 22. Di Chiara T, Licata A., Argano C., Duro G., Corrao S., Scaglione R. Plasma adiponectin: a contributing factor for cardiac changes in visceral obesity associated hypertension. 2013, submitted to *Eur.J.Int.Med.*
 23. S. Corrao, S. Arnone, R. Scaglione, V. Amato, G. Amico, A. Licata, G. Licata. Effects of a short-term hypoenergetic diet on morphofunctional left ventricular parameters in centrally obese subjects. *PanMinerva Medica* 2000; .421: 123-129.
 24. Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM, Buring JE, Lee IM. Association between modifiable lifestyle factors and residual lifetime risk of diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*; 2013;; 23(1):17-22.
 25. de Simone G, Arnett DK, Chinali M, De Marco M, Rao DC, Kraja AT, Hunt SC, Devereux RB. Partial normalization of components of metabolic syndrome does not influence prevalent echocardiographic abnormalities: the HyperGEN study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*. 2013; ;23(1):38-45.