

Insulino-resistenza e rischio cardiovascolare

Alessandra Dei Cas¹, Valentina Spigoni¹, Marco Metra², Livio Dei Cas²

¹Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università degli Studi, Parma, ²Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi, Brescia

Key words:
Cardiovascular risk;
Insulin-resistance.

Insulin resistance is associated with a cluster of metabolic and hemodynamic abnormalities that lead to increased cardiovascular morbidity and mortality. In this review the main pathophysiological mechanisms and metabolic consequences of insulin resistance are summarized. The correlation between insulin resistance and cardiovascular disease and the practical utility of the concept of metabolic syndrome as a diagnostic tool are also discussed.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 935-975)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Alessandra Dei Cas

Sezione di Endocrinologia
Dipartimento di Medicina
Interna e Scienze

Biomediche
Università degli Studi
Via Gramsci, 14
43100 Parma

E-mail:
alessandra.deicas@
unipr.it

La prima definizione di insulino-resistenza (IR) risale al 1922 ad opera di Banting e Best, i due ricercatori che identificarono l'insulina, secondo i quali era da ritenersi insulino-resistente un soggetto che necessitasse di produrre più di 200 unità di insulina al giorno per mantenere un controllo metabolico accettabile¹. A seguito di ricerche di fisiopatologia sull'azione dell'insulina, alla fine degli anni '70, Kahn² definì l'IR come "ogni condizione in cui concentrazioni normali di insulina producono una risposta biologica inferiore alla normalità". Questa definizione comprende i due aspetti dell'IR: la minore sensibilità e la ridotta azione dell'insulina che, nella pratica clinica, sono sempre tra loro associate.

La tecnica *gold standard* per la misurazione *in vivo* della sensibilità insulinica è il *clamp* euglicemico, che consiste nella somministrazione di una dose prefissata di insulina a velocità costante e di glucosio in quantità variabile in modo da mantenere costanti i valori di glicemia fino al raggiungimento dello *steady-state*, ovvero quando la quantità di glucosio infuso corrisponde a quella utilizzata dai tessuti periferici, in particolare dal muscolo scheletrico che è responsabile del 70% del consumo di glucosio nella fase post-assorbitiva. In base agli studi effettuati mediante questa tecnica è stata elaborata da Reaven et al.³ un'ulteriore definizione di IR come "ridotta capacità di indurre consumo di glucosio nel muscolo scheletrico". Con l'avvento della biologia molecolare si sono ricercati i meccanismi molecolari alla base dell'IR ed è stato riconosciuto un difetto di trasduzione del segnale del recettore insulinico, dando luogo ad una definizione di IR basata sul difetto molecolare come "ridotta capacità dell'ormone circolante di regolare il metabolismo dei nutrienti determinata dal disaccoppia-

mento fosforilazione-dipendente del segnale intracellulare di insulina"⁴.

Fisiopatologia dell'insulino-resistenza

La genesi dell'IR è multifattoriale in quanto partecipano sia fattori genetici sia ambientali. La componente genetica è stata dimostrata in base all'osservazione che soggetti insulino-resistenti presentano familiarità positiva per diabete mellito di tipo 2 in parenti di primo grado. Non è ancora stato individuato un singolo gene specifico e responsabile ma sono state studiate mutazioni a carico di diversi geni, in particolare del gene dei trasportatori del glucosio, del recettore per l'insulina, del gene dell'insulina, del DNA mitocondriale, del gene della leptina e del fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α). Per questo, l'IR è considerata una patologia poligenica.

A livello molecolare l'IR sembra essere dovuta a difetti localizzati in diversi punti del percorso dell'insulina, dalla sua produzione al legame con il suo recettore fino ad un'alterazione delle vie di trasduzione del segnale.

A livello recettoriale si possono presentare differenti tipi di alterazioni: un ridotto numero di recettori, un'alterata struttura del recettore stesso, una difettosa affinità di legame recettoriale o una difficoltosa trasmissione del segnale. Le alterazioni a livello post-recettoriale sono quelle per le quali vi è un maggior numero di evidenze scientifiche.

Fisiologicamente, l'insulina, in seguito al legame con il suo recettore tirosinchinasi localizzato sulla superficie cellulare a livello dei tessuti bersaglio, determina l'attivazione di due vie di segnalazione intracellulare: la via della chinasi dell'inositolo-3 fosfato (IP3-kinasi) e quella della chinasi della proteina attiva-

ta dai mitogeni (MAPK). Gli effetti di queste due vie sono opposti: la via dell'IP3-kinasi stimola la captazione di glucosio da parte dei tessuti bersaglio⁵ e la produzione di ossido nitrico (NO) a livello endoteliale⁶, mentre la via della MAPK agisce a livello vascolare dove favorisce la proliferazione e la crescita delle cellule muscolari lisce, promuove la migrazione dei monociti⁷ ed ha un effetto protrombotico in quanto favorisce l'espressione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1)⁸. Da ciò si deduce come la via di trasduzione del segnale dell'IP3-kinasi abbia effetti positivi a livello endoteliale favorendo la vasodilatazione insulino-mediata mentre la via delle MAPK può essere definita proaterogena. È stato dimostrato che in condizioni di IR si manifesta un difetto a livello selettivo della via dell'IP3-kinasi mentre la via della MAPK continua a funzionare correttamente. Ne consegue uno sbilanciamento dei segnali post-recettoriali che potrebbe essere responsabile dei danni a livello vascolare che si verificano in tale circostanza.

Le alterazioni della via di trasduzione del recettore insulinico che causano IR possono essere indotte anche da alcune molecole, denominate adipochine, secrete dal tessuto adiposo, che agiscono con un meccanismo di tipo endocrino. Le principali molecole prodotte dal tessuto adiposo in grado di favorire l'IR sono il TNF- α e la resistina⁹. La produzione di TNF- α è aumentata nel tessuto adiposo e muscolare di pazienti obesi ed insulino-resistenti. Questa citochina si lega a due diversi recettori che, una volta attivati, stimolano I κ B kinase (IKK), una proteina ad attività chinasi in grado di inattivare la proteina *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) che fa parte della cascata di fosforilazioni a partenza dal recettore insulinico¹⁰. Il TNF- α , inoltre, inibisce la lipoproteinlipasi (LPL), enzima che agisce a livello endoteliale favorendo il metabolismo delle lipoproteine, determinando in ultima analisi un aumento del colesterolo LDL e dei trigliceridi circolanti¹¹.

Ulteriori alterazioni in grado di scatenare IR sono state riscontrate nell'ambito del sistema effetore: una difettosa azione del sistema di trasporto del glucosio mediata dal trasportatore GLUT-4 può essere riconducibile a diversi meccanismi, quali riduzione del contenuto intracellulare di GLUT-4, sua difettosa traslocazione sulla membrana cellulare o riduzione della sua attività funzionale¹².

Conseguenze metaboliche dell'insulino-resistenza

Gli effetti metabolici dell'IR si esplicano a livello di quattro organi principali: tessuto adiposo, muscolo, fegato e pancreas endocrino. Questi organi, soprannominati "*the deadly quartet*", hanno ruoli ben precisi ed interdipendenti nello sviluppo e nel mantenimento dello stato di IR e nella progressione a diabete mellito di tipo 2¹³.

Effetti sul tessuto adiposo

Le osservazioni più recenti attribuiscono un ruolo sempre maggiore al tessuto adiposo nella genesi e nel mantenimento dell'IR. Fisiologicamente, a livello adipocitario, l'insulina inibisce la lipolisi mediante l'inibizione della lipasi ormono-sensibile e la stimolazione dell'attività della LPL, favorendo la lipogenesi. L'effetto antilipolitico dell'insuli-

na si esplica principalmente nel periodo post-prandiale. Nei soggetti insulino-resistenti questo meccanismo risulta fortemente compromesso portando ad un'esaltata lipolisi sia a digiuno sia nel periodo post-prandiale e quindi ad un aumento dell'immissione in circolo di acidi grassi liberi (FFA). In condizioni di IR, inoltre, l'attività enzimatica della LPL risulta fortemente rallentata, favorendo ulteriormente la mobilitazione degli acidi grassi. La quantità di FFA rilasciati dal tessuto adiposo nelle 24h non è elevata, ma è il protrarsi del fenomeno nel tempo che condiziona i meccanismi dismetabolici a valle nel fegato, nel muscolo e nel pancreas. La quantità di FFA immessi in circolo è maggiore nei soggetti obesi, in particolare in quelli con distribuzione centrale o viscerale dell'adipe. Il tessuto adiposo viscerale, soprattutto addominale, rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo presenta, infatti, una maggiore attività lipolitica, un'incrementata vascolarizzazione, un'aumentata attività simpatico-adrenergica e un maggiore rilascio di adipochine e di citochine. Inoltre, gli FFA liberati dal tessuto adiposo viscerale vengono immessi nel circolo portale, raggiungendo direttamente il fegato senza essere prima metabolizzati dai tessuti periferici, in particolare dal muscolo scheletrico e dal cuore¹⁴.

Effetti a livello epatico

L'IR epatica può essere definita come la ridotta capacità dell'insulina di sopprimere la sintesi epatica di glucosio. L'insulina inibisce due enzimi chiave del metabolismo glucidico: la fosfo-enolpiruvico-carbossi kinasi, ovvero la tappa limitante della gluconeogenesi, e la glucosio 6-fosfatasi, tappa finale della glicogenolisi. In condizioni di IR questa azione risulta fortemente deficitaria poiché gli FFA provenienti dal tessuto adiposo, una volta raggiunto il circolo portale, sono captati dal fegato dove sono in grado di aumentare l'IR epatica promuovendo la gluconeogenesi a partire da un eccesso di acetil-coenzima A disponibile ed inducendo la soppressione della glicogeno-sintasi indotta dall'insulina. Ne consegue un'aumentata produzione epatica di glucosio ed iperglicemia. A livello epatico avviene inoltre la trasformazione degli FFA in trigliceridi che tornano in circolo come VLDL. La LPL endoteliale trasforma le VLDL circolanti in lipoproteine *remnants* ad elevata quantità di colesterolo e quindi in LDL fenotipicamente alterate, le cosiddette LDL piccole e dense, notoriamente aterogene. L'alterazione delle VLDL e delle LDL causa un anomalo scambio di trigliceridi e colesterolo esterificato con le HDL, che risultano più soggette alla *clearance* epatica. Questo fenomeno spiega la riduzione delle HDL circolanti, che, insieme all'ipertrigliceridemia e alla presenza di LDL piccole e dense, costituisce la triade lipidica caratteristica degli stati di IR. I trigliceridi che non vengono ossidati o incorporati nelle VLDL si accumulano all'interno degli epatociti determinando la condizione nota come steatosi epatica non alcolica che può evolvere verso la steatoepatite e la cirrosi epatica¹⁵.

Effetti sul tessuto muscolare

Quantitativamente il muscolo è il principale tessuto insulino-dipendente. Gli FFA a livello muscolare competono con il glucosio con un meccanismo definito di "furto di substrato", inibiscono la cascata di attivazione dell'insulina e bloccano la captazione muscolare di glucosio tramite l'inibizio-

ne dei trasportatori GLUT-4 e GLUT-1. Ne consegue un aumento di FFA circolanti, che determina una minore captazione di glucosio ed una maggiore ossidazione degli FFA da parte del muscolo. Un altro dato importante è la tendenza all'accumulo di trigliceridi in sede intramuscolare che si verifica nei soggetti insulino-resistenti. La causa di questo fenomeno va ricercata nel deficit dell'ossidazione dei grassi nei periodi di digiuno, condizione metabolica tipica del soggetto insulino-resistente. L'eccesso di FFA e di trigliceridi nel muscolo determina un incremento di derivati acilati e di diacilglicerolo che sono in grado di peggiorare la condizione di IR. In particolare il diacilglicerolo può attivare diverse isoforme della proteinchinasi C che inibisce l'azione dell'insulina agendo direttamente su IRS-1 ed inibendo la glicogeno-sintasi.

Effetti sul pancreas

Gli FFA, in particolare quelli saturi e a lunga catena, in acuto sono in grado di stimolare la secrezione insulinica da parte della β -cellula¹⁶. Esperimenti condotti sia *in vitro* sia *in vivo* hanno infatti permesso di chiarire che mentre l'esposizione acuta (<4h) ad acidi grassi stimola il rilascio dell'ormone, l'esposizione protratta della β -cellula ad elevate concentrazioni di FFA può contribuire ad inibire la secrezione insulinica¹⁷. Il permanere di elevati livelli circolanti di FFA sia a digiuno sia nel periodo post-prandiale, come osservato nell'IR, nell'obesità e nel diabete di tipo 2, determina un accumulo progressivo di grassi in sede insulare con un meccanismo definito lipotossicità. Tale fenomeno causa dapprima iperplasia della β -cellula con ipersecrezione insulinica reattiva ma a lungo termine apoptosi della stessa.

I mediatori del danno β -cellulare indotti dalla lipotossicità sono diversi: l'eccesso di NO causato dall'attivazione della NO-sintasi inducibile, l'accumulo di ceramidi¹⁸, l'attivazione di isoforme della proteinchinasi C che potenziano l'apoptosi cellulare indotta dal palmitato e l'aumentata attività dell'enzima caspasi 3¹⁹. Ciò determina la progressiva riduzione della secrezione insulinica e quindi la progressiva incapacità della β -cellula di fronteggiare l'aumentata produzione epatica di glucosio. L'iperglicemia inoltre, mediante un fenomeno definito glucotossicità, è in grado di inibire ulteriormente la secrezione insulinica. Si viene così a determinare un circolo vizioso che tende a cronicizzare e ad inasprire la condizione di IR.

Insulino-resistenza e rischio cardiovascolare

L'associazione tra IR e fattori di rischio cardiovascolare (CV) è stata definita nel 1988 da Reaven²⁰ come sindrome da IR o sindrome X. In particolare l'IR, come già descritto nei meccanismi fisiopatologici, si associa ad obesità centrale, ridotta tolleranza al glucosio, dislipidemia aterogena (elevata trigliceridemia, ridotto colesterolo HDL, aumento delle LDL piccole e dense) ed ipertensione arteriosa. La sindrome da IR predispone pertanto i soggetti al rischio di sviluppare diverse patologie tra cui diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, aterosclerosi e quindi malattia CV. Lo studio Barilla, condotto su una popolazione di 647 soggetti sani non diabetici, ma con diversi gradi di IR definiti sulla base dei quartili di insulinemia 120 min dopo il carico

orale di glucosio, ha infatti mostrato come i soggetti appartenenti al quarto quartile di insulinemia (quindi con i livelli insulinici più elevati) hanno sviluppato, nel corso dei 15 anni di osservazione previsti dallo studio, la maggiore incidenza di casi di diabete, ipertensione ed eventi CV²¹, suggerendo un ruolo centrale dell'IR quale fattore eziologico alla base dello sviluppo di una serie di eventi conducenti ad un aumento del rischio CV.

Esiste, tuttavia, il problema dell'individuazione sul piano clinico dei soggetti insulino-resistenti ovvero di individuare un "valore soglia" oltre al quale un soggetto possa essere considerato insulino-resistente. In uno studio promosso dallo European Group for the Study of Insulin-Resistance (EGIR), è stata misurata l'insulino-sensibilità mediante *clamp* euglicemico iperinsulinemico in un ampio campione di soggetti sani²². I risultati hanno mostrato una distribuzione dei valori di insulino-sensibilità di tipo gaussiano, suggerendo come l'IR sia una variabile biologica continua. Da ciò deriva l'impossibilità di definire *a priori* un valore soglia o di normalità se non attraverso artifici statistici. Inoltre, i test di misurazione dell'IR dinamici comportano misurazioni complesse, indagose e con costi elevati, quindi non è ipotizzabile un loro utilizzo routinario. Pertanto, al fine di individuare con una buona approssimazione e nella pratica clinica i soggetti insulino-resistenti e quindi a maggior rischio CV, sono stati proposti diversi criteri clinici che si basano sulla presenza di un certo numero di alterazioni metaboliche ed emodinamiche che si associano all'IR.

La definizione di sindrome da IR o sindrome metabolica (SM) più attuale e maggiormente applicata nella pratica clinica è stata formulata nel 2001 dall'ATP III come una "costellazione di fattori di rischio lipidici e non lipidici di origine metabolica, strettamente legata all'IR"²³. Attraverso questo report dell'ATP III, la comunità cardiologica americana, oltre a proporre i criteri diagnostici della SM, ha ufficialmente riconosciuto l'importanza dell'IR e delle alterazioni ad essa correlate nello sviluppo della malattia CV. Questa definizione si è dimostrata la più agevole e la meno costosa per l'utilizzo nella pratica clinica in quanto si basa essenzialmente sulla presenza di almeno tre criteri clinici facilmente ottenibili: circonferenza addominale >102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna; trigliceridemia >150 mg/dl, colesterolo HDL <40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna, glicemia a digiuno >100 mg/dl e pressione arteriosa >130/80 mmHg o terapia in atto.

L'IR si accompagna infatti, come già trattato, ad una costellazione di fattori di rischio CV quali alterata tolleranza ai carboidrati fino al diabete mellito, dislipidemia (triade lipidica), ipertensione arteriosa, iperuricemia ed uno stato proinfiammatorio. Lo stato proinfiammatorio è mediato dalle citochine proinfiammatorie prodotte dal tessuto adiposo viscerale, dallo stress ossidativo a livello endoteliale e dall'attivazione del sistema monocitario-macrofagico in seguito alla fagocitosi dei depositi lipidici a livello vasale. L'IR si accompagna inoltre a disordini della funzione emostatica con uno stato protrombotico dimostrato dall'aumento del fibrinogeno, del PAI-1 e da diverse alterazioni a livello dell'attivazione piastrinica. In particolare, le piastrine di soggetti insulino-resistenti mostrano una ridotta sensibilità agli agenti che fisiologicamente si oppongono all'aggregazione piastrinica a causa di alterazioni

nella trasduzione del segnale, di un'aumentata sintesi di trombassano A2 e di un'aumentata espressione e funzione del complesso glicoproteina IIb/IIIa posto sulla membrana cellulare. Inoltre, l'aggregazione piastrinica è favorita dallo stress ossidativo che causa la produzione di isoprostano, fattore in grado di attivare le piastrine legandosi al recettore del trombassano²⁴.

Finora pochi studi longitudinali hanno valutato la relazione tra sindrome da IR e mortalità CV. Il primo studio in tal senso è stato lo studio DECODE su iniziativa del Gruppo di Studio Europeo dell'Epidemiologia del Diabete²⁵, che si proponeva di valutare la prevalenza della SM in una larga popolazione di soggetti non diabetici e l'incidenza di mortalità CV nel periodo di follow-up. La mortalità generale nella popolazione affetta da SM è risultata più elevata rispetto ai controlli ed in particolare la mortalità CV è risultata 2.26 volte superiore negli uomini e 2.78 volte superiore nelle donne con SM dopo aver corretto per diversi fattori di confondimento (età, fumo ed ipercolesterolemia).

Durante gli 11 anni di follow-up previsti dallo studio ARIC²⁶ l'aumento del rischio di cardiopatia ischemica associato alla SM risultava 1.7 volte superiore negli uomini e 2.6 volte superiore nelle donne. Oltre che in popolazioni di soggetti sani, la mortalità CV è risultata aumentata anche in studi effettuati su soggetti con diabete di tipo 2: il Verona Diabetes Complications Study ha dimostrato che la presenza di SM ha comportato nel periodo di osservazione un'incidenza di malattie CV 5 volte superiore rispetto ai diabetici non affetti da SM²⁷.

In una recente metanalisi, il rischio relativo di patologia CV (1.2-1.4) e di mortalità totale (1.7-1.9) era aumentato in soggetti con SM rispetto a soggetti senza sindrome, sia considerando gli studi che avevano utilizzato i criteri diagnostici dell'ATP III sia quelli dell'Organizzazione Mondiale della Sanità²⁸.

L'aumentato rischio CV nei soggetti affetti da sindrome da IR è dovuto a diversi fattori ma ancora non è noto che peso abbia l'IR di per sé nello sviluppo della patologia CV, in quanto l'IR è un fattore di rischio CV complesso strettamente associato alle sue dirette conseguenze. Se l'IR risulta una variabile correlata al rischio in maniera indipendente rispetto al sesso, all'età, all'indice di massa corporea, non lo è più quando nell'analisi statistica multivariata sono introdotti i parametri alterati nella SM. In numerosi studi longitudinali l'IR non risulta correlata in modo indipendente al rischio CV, mentre in altri studi è stata riscontrata una correlazione molto debole. Alla base del problema vi è un limite statistico che si pone quando variabili strettamente associate sono introdotte insieme in un'analisi multivariata: i parametri connessi possono mascherare il valore predittivo dell'IR ed inficiare il risultato²⁸.

Infine, la complessità della relazione tra malattie CV e fattori di rischio è insita al problema stesso, avendo la patologia CV genesi multifattoriale, caratterizzata dall'intreccio di numerosi fattori genetici e ambientali, che in larga parte non sono ancora stati identificati.

La disfunzione endoteliale sembrerebbe rappresentare il fattore che lega la condizione di IR ad un aumentato rischio CV. L'associazione tra IR e disfunzione endoteliale è stata dimostrata sia negli animali sia nell'uomo²⁹. È ancora dibattuto se le due alterazioni siano legate sequenzial-

mente oppure rappresentino una manifestazione di una patologia comune sottostante (teoria del "common soil")³⁰. In corso di IR l'aumentata concentrazione di citochine proinfiammatorie, l'attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema monocitario-macrofagico, l'aumentato stress ossidativo, sono considerati elementi chiave per spiegare la correlazione tra IR e disfunzione endoteliale.

Le cellule progenitrici endoteliali sono state riconosciute quali elementi chiave nei meccanismi di riparazione del danno endoteliale. Il numero e la funzione di queste cellule sono risultati ridotti in presenza di fattori di rischio o di patologia CV. Recentemente, abbiamo dimostrato come la presenza di IR in soggetti giovani adulti sani, pur in assenza di manifestazioni cliniche ad essa correlate, si associ ad un ridotto numero di cellule progenitrici endoteliali, suggerendo un ulteriore meccanismo tramite cui l'IR si accompagna allo sviluppo e alla progressione del danno vascolare³¹.

Nonostante la riconosciuta importanza della sindrome da IR o SM quale patologia complessa e multifattoriale in termini epidemiologici e sul rischio CV, il significato clinico della sindrome per la prevenzione CV è oggetto di acceso dibattito. Infatti, alcuni studi mostrano come l'utilizzo dei singoli fattori di rischio CV o di algoritmi, quali quello di Framingham, siano migliori predittori di rischio CV rispetto ai criteri della SM³². Questo fenomeno potrebbe essere imputabile al fatto che la SM può solo indicare un rischio CV relativo e non assoluto, indebolendo il suo potere predittivo. È stato inoltre evidenziato come a differenza dei fattori di rischio classici, i parametri considerati nella SM non mostrino un effetto sinergico sul rischio CV³³, ma ciò potrebbe anche essere espressione del fatto che riconoscono probabilmente un meccanismo patogenetico comune. Un panel di esperti sull'argomento ha recentemente discusso, per conto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, sull'utilità clinica di identificare i soggetti con SM³⁴. Gli esperti sono concordi nel riconoscere dei limiti nell'impatto clinico della SM. L'esistenza infatti di differenti definizioni di SM, la dicotomizzazione dei criteri diagnostici che crea variabili discrete anziché continue nella definizione del rischio CV, il fatto che non vengono considerati fattori di rischio tradizionali quali l'età, il genere, la familiarità, l'etnia, il tabagismo, l'attività fisica e le terapie in atto, l'esistenza di 16 differenti combinazioni per la diagnosi di SM se considerati i criteri dell'ATP III, suggeriscono una possibile eterogeneità nell'identificazione del rischio CV. Nel documento redatto, gli esperti concludono che, nonostante le problematiche aperte, esiste comunque un razionale all'utilizzo clinico della SM in quanto non solo contempla una base fisiopatologica alla clusterizzazione di fattori di rischio CV, ma può anche fornire informazioni sull'impatto epidemiologico del disturbo e può guidare decisioni cliniche in base al rischio relativo di patologie CV.

Riassunto

L'insulino-resistenza si associa ad una costellazione di fattori di rischio che si configurano come sindrome metabolica e che ne conferiscono un aumentato rischio cardiovascolare. In questa revisione vengono illustrati gli aspetti fisiopatologici e le principali con-

sequenze metaboliche dell'insulino-resistenza. Viene inoltre discussa la complessa relazione tra sindrome metabolica e patologia cardiovascolare, con accenni alla dibattuta utilità clinica dell'impiego dei criteri identificativi della sindrome stessa.

Parole chiave: Insulino-resistenza; Rischio cardiovascolare.

Ringraziamenti

Si ringrazia la prof.ssa Ivana Zavaroni per la collaborazione e la partecipazione alla discussione del lavoro.

Bibliografia

1. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 2002; 48: 2270-88.
2. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27 (12 Suppl 2): 1893-902.
3. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 604-15.
4. Zick Y. Insulin resistance: a phosphorylation-based uncoupling of insulin signaling. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 437-41.
5. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998; 333 (Pt 3): 471-90.
6. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101: 1539-45.
7. Sasaoka T, Ishiki M, Sawa T, et al. Comparison of the insulin and insulin-like growth factor 1 mitogenic intracellular signaling pathways. *Endocrinology* 1996; 137: 4427-34.
8. Takeda K, Ichki T, Tokunou T, et al. Critical role of Rho-kinase and MEK/ERK pathways for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor type-1 gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 868-73.
9. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-32.
10. Birnbaum MJ. Turning down insulin signaling. *J Clin Invest* 2001; 108: 655-9.
11. Rydén M, Arner P. Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue - from signalling mechanisms to clinical implications. *J Intern Med* 2007; 262: 431-8.
12. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
13. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004; 88: 787-835.
14. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 7522-7.
15. George J, Little C. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and potential for nuclear receptors as therapeutic targets. *Mol Pharm* 2008; 5: 49-59.
16. Opara EC, Garfinkel M, Hubbard VS, Burch WM, Akwari OE. Effect of fatty acids on insulin release: role of chain length and degree of unsaturation. *Am J Physiol* 1994; 266 (4 Pt 1): E635-E639.
17. Warnotte C, Gilon P, Nenquin M, Henquin JC. Mechanisms of the stimulation of insulin release by saturated fatty acids. A study of palmitate effects in mouse beta-cells. *Diabetes* 1994; 43: 703-11.
18. Spiegel S, Merrill AH Jr. Sphingolipid metabolism and cell growth regulation. *FASEB J* 1996; 10: 1388-97.
19. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-94.
20. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
21. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999; 48: 989-94.
22. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1996; 45: 947-53.
23. 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: 2486-97.
24. Anfossi G, Trovati M. Pathophysiology of platelet resistance to anti-aggregating agents in insulin resistance and type 2 diabetes: implications for anti-aggregating therapy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4: 111-28.
25. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
26. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 1249-54.
27. Bonora E, Targher G, Formentini G, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004; 21: 52-8.
28. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
29. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
30. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 423-36.
31. Dei Cas A, Spigoni V, Ardigò D, et al. Reduced circulating endothelial progenitor cell number in healthy young adult hyperinsulinemic men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, in press.
32. Kohli P, Greenland P. Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. *JAMA* 2006; 295: 819-21.
33. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006; 49: 41-8.
34. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600-5.