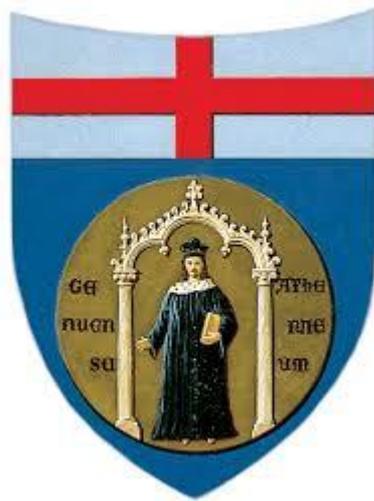


Università degli Studi di Genova

Corso di Laurea in Scienze e Tecniche delle
Attività Motorie Preventive e Adattate



TESI DI LAUREA

L'attività fisica adattata per la prevenzione
e il trattamento della sindrome metabolica

RELATORE: Professore Emilio Grasso

CANDIDATO: Benedetta Fossati

Anno accademico 2021/2022

Indice

1. INTRODUZIONE	2
1.1 La definizione di sindrome metabolica	3
1.2 Epidemiologia e dati statistici	11
1.3 Fattori di rischio predisponenti	16
2. FISIOPATOLOGIA	21
2.1 Resistenza all'insulina	25
2.2 Obesità viscerale	28
2.3 Infiammazione cronica	31
2.4 Dislipidemia	34
2.5 Ipertensione	38
3. PREVENZIONE E TRATTAMENTO	45
3.1 L'importanza dello stile di vita	45
3.2 Utilizzo di terapie farmacologiche e regime alimentare dietetico	49
3.3 Il beneficio dell'autofagia indotta dall'attività nella Sindrome Metabolica	53
3.4 Il piano d'azione della World Health Organization sull'attività fisica 2018-2030	58
3.5 Evidenze scientifiche	64
3.6 Il paragone tra le diverse tipologie di attività fisica adattata per la Sindrome Metabolica	78
4. CONCLUSIONI	86
5. SITO-BIBLIOGRAFIA	89

1. INTRODUZIONE

L'attività fisica adattata è una terapia non farmacologica fondamentale per la modifica dello stile di vita, in particolare per le malattie cardiovascolari. L'esercizio fisico è in grado di influenzare positivamente molteplici fattori di rischio della Sindrome Metabolica quali la pressione sanguigna, la sensibilità all'insulina, il metabolismo lipidico e del glucosio, il peso corporeo e il grasso viscerale, la funzione endoteliale e cardiaca. Con l'aumento della prevalenza di stili di vita sedentari e malattie metaboliche, diversi studi hanno dimostrato che l'attività fisica risulta essere benefica per la salute cardiovascolare e può ridurre la mortalità generale per Sindrome Metabolica. Condurre uno stile di vita sano richiede un regolare esercizio fisico e questo elaborato si propone di valutare le differenze tra le principali tipologie di allenamento nei confronti dei fattori di rischio della Sindrome Metabolica. La durata e l'intensità dell'attività fisica hanno una correlazione diretta con il maggiore o minore grado beneficio complessivo. L'elaborato si propone di dare il giusto valore all'inserimento, nel team multidisciplinare, della figura del Chinesiologo Clinico nell'ambito della prevenzione primaria, ma anche di quella secondaria e terziaria, della Sindrome Metabolica.

1.1 La definizione di sindrome metabolica

La sindrome metabolica si riferisce alla presenza di diversi fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione, l'obesità, la dislipidemia aterogena e la resistenza all'insulina. Queste condizioni sono interconnesse e causate da meccanismi alla base in comune. Fanno parte di una nuova classe di malattie non trasmissibili, o NCD (non communicable-diseases), le quali sono diventate una delle principali preoccupazioni per la salute nella società moderna, causa di morbilità e mortalità. Il suo nome deriva dal fatto che condivide mediatori, meccanismi e cause sottostanti con le altre malattie di cui si compone.

Sebbene inizialmente queste patologie nascano in Occidente, con la diffusione dello stile di vita occidentale il problema diventa globale. Questa sindrome identifica un gruppo di persone con fisiopatologia comune che sono ad alto rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari. Comprendere la fisiopatologia sottostante e la patogenesi di una malattia è importante quando si considera la sindrome metabolica, uno dei motivi principali è che le caratteristiche specifiche associate alla sindrome metabolica sono tutte correlate tra loro.

Questa sindrome è destinata ad aumentare a causa di due fattori principali, uno è sicuramente l'inattività fisica dovuta a strategie sul lavoro e ai trasporti meccanizzati che implementano lo stile di vita sedentario e l'altro è a causa della dieta ipercalorica, ricca in grassi saturi e povera di fibre proposta dai fast food. Queste ragioni combinate aumentano i casi della suddetta sindrome in maniera sproporzionale e pertanto il costo totale associato a questa serie di patologie è estremamente

elevato. Nel 1998, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha posto l'insulino-resistenza come elemento necessario per poter parlare di sindrome metabolica. Pertanto, questa condizione si rende necessaria per l'inserimento nella classificazione dell'OMS.

Possiamo parlare di IFG (Impaired Fasting Glucose) o bassa glicemia a digiuno, è definito come un livello di zucchero nel sangue a digiuno superiore a una certa soglia, di solito 100 milligrammi per decilitro, o anche di IGT (Impaired Glucose Tolerance) o ridotta tolleranza al glucosio se ad esempio il suo livello di glucosio è superiore a una soglia pari a 140 milligrammi per decilitro 120 minuti dopo aver mangiato un carico di 75 grammi di glucosio.

Altre prove che possono essere soddisfatte come misura di insulino-resistenza sono l'Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance Values (HOMA-IR) e risultati di studi di clamp euglicemico iperinsulinemico. L'HOMA-IR viene calcolato prendendo in considerazione l'insulina a digiuno e i livelli di glicemia a digiuno. Per questi motivi, l'evidenza della sindrome metabolica deve soddisfare l'assoluta insulino-resistenza e anche altri due criteri quali pressione sanguigna elevata, livelli elevati di colesterolo, livelli elevati di albumina nelle urine e stato di obesità. [2]

La definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma che una persona deve presentare diverse condizioni, tra cui ipertensione, obesità, dislipidemia e resistenza all'insulina per essere diagnosticata con Sindrome Metabolica. Poiché la diagnosi è fatta in questo modo, i pazienti che soffrono di questa sindrome non si qualificheranno se soddisfano solo gli altri criteri. La definizione dell'OMS consente anche la diagnosi di Sindrome Metabolica nei pazienti con T2D se sono soddisfatti

altri criteri. Gli studi sul clamp euglicemico non vengono sempre eseguiti, rendendo questa definizione impraticabile per l'uso clinico. È anche meno efficace per i grandi studi epidemiologici in cui sono necessarie valutazioni più precise.

Il gruppo europeo per la ricerca sulla resistenza all'insulina, noto anche come EGIR, ha proposto una modifica alla definizione dell'OMS nel 1999. Sia l'EGIR che l'OMS considerano l'insulino-resistenza un indicatore chiave della malattia alla base della sindrome metabolica. Pertanto, entrambe le organizzazioni richiedono che alti livelli di insulina a digiuno siano considerati indicativi di insulino-resistenza. La definizione EGIR di sindrome metabolica richiede due criteri aggiuntivi, che possono essere selezionati tra obesità, ipertensione e bassi livelli di colesterolo HDL. Poiché l'insulina a digiuno elevata è un riflesso dell'insulino-resistenza, questo semplifica il modo in cui viene definita la definizione. Tuttavia, significa che ai pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2D) non può essere diagnosticata la sindrome metabolica, poiché l'insulina a digiuno potrebbe non essere una misura utile della resistenza all'insulina in questi pazienti.

Esiste un'unica definizione per l'Organizzazione Mondiale della Sanità, BMI o il rapporto vita-fianchi, e i criteri per essere obesi si basano sull'aver un peso corporeo elevato. Infatti, l'OMS ha eliminato l'uso della microalbuminuria come criterio diagnostico.

[2]

Figura-1 Definizione dell'OMS della sindrome metabolica

Il paziente deve avere 1 dei seguenti disturbi:

Diabete mellito

Glicemia plasmatica a digiuno ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) o carico postglucosio a 2 ore $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)

Alterata tolleranza al glucosio

Glicemia plasmatica a digiuno < 7 mmol/L (126 mg/dL) e carico post-glucosio a 2 ore $\geq 7,8$ mmol/L (140 mg/dL) e $< 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)

Alterata glicemia a digiuno

Glicemia plasmatica a digiuno $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL) e < 7 mmol/L (126 mg/dL) e (se misurata) carico postglucosio a 2 ore $< 7,8$ mmol/L (140 mg/dL)

Resistenza all'insulina

Captazione del glucosio al di sotto del quartile più basso per la popolazione di base sotto indagine in condizioni iperinsulinemiche ed euglicemiche

Più 2 dei seguenti elementi:

Rapporto vita-fianchi $> 0,9$ negli uomini, $> 0,85$ nelle donne; indice di massa corporea > 30 ; o entrambi

Triacilgliceroli $\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL); Colesterolo HDL $< 0,9$ mmol/L (35 mg/dL) negli uomini, $< 1,0$ mmol/L (39 mg/dL) nelle donne; o entrambi

Pressione sanguigna $\geq 140/90$ mm Hg (rivisto da $\geq 160/90$ mm Hg)

Microalbuminuria (tasso di escrezione urinaria di albumina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ o rapporto albumina/creatinina ≥ 30 mg/g)

(Fonte:

<https://academic.oup.com/ajcn/article/83/6/1237/4633091>)

La definizione del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III del 2002 afferma che, qualcuno ha la sindrome metabolica, se ha tre o più dei seguenti cinque criteri: pressione sanguigna alta, trigliceridi elevati, girovita superiore a 40 pollici corrispondenti a 102 centimetri per gli uomini e 35 pollici corrispondenti a 88 centimetri per le donne, livelli di glucosio nel sangue e bassi livelli di colesterolo HDL. L'American Heart Association e dal National Heart, Lung, and Blood Center Institute nel 2005 hanno aggiornato la definizione. [2]

La definizione NCEP ATP III è quella più comunemente utilizzata per la sindrome metabolica. Fornisce un facile accesso a informazioni sulle implicazioni epidemiologiche e mediche grazie al suo utilizzo nei laboratori e ai risultati prontamente disponibili per i medici. I criteri si applicano a qualsiasi possibile causa di sindrome metabolica, indipendentemente dal fatto che sia causata da insulino-resistenza o obesità. Per questo motivo, una diagnosi non ha bisogno di aderire a criteri specifici, basta che siano soddisfatti almeno tre criteri su cinque.

Figura 2- Definizione Adult Treatment Panel III della sindrome metabolica

Qualsiasi 3 dei seguenti:

Glicemia a digiuno $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL)

Girovita

Uomini: > 102 cm (40 pollici)

Donne: > 88 cm (35 pollici)

Triacilgliceroli $\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL)

colesterolo HDL

Uomini: < 1.036 mmol/L (40 mg/dL)

Donne: $< 1,295$ mmol/L (50 mg/dL)

Pressione sanguigna $\geq 130/85$ mm Hg

(Fonte:

<https://academic.oup.com/ajcn/article/83/6/1237/4633091>)

L'International Diabetes Foundation (IDF) ha rilasciato nuovi criteri per la sindrome metabolica nel 2005. Questa sindrome è comunemente definita come avente almeno tre dei seguenti tratti: BMI elevato, trigliceridi elevati, pressione sanguigna elevata e insulino-resistenza. L'IDF pone la maggior importanza nella presenza di obesità invece che sulla insulino-resistenza o pressione sanguigna elevata. Tabelle specifiche riportano i dati

di varie popolazioni e stabiliscono le differenze tra esse nel soddisfare il requisito dell'obesità. Grazie a questi dati, capiamo perché, etnie e popolazioni diverse hanno standard diversi per peso e circonferenza vita. Inoltre, queste informazioni spiegano che il rischio di incorrere in malattie cardiovascolari o diabete mellito di tipo 2 varia tra le popolazioni. Nei paesi occidentali, l'obesità è considerata meno importante della sua controparte dell'Asia meridionale. Questo perché le popolazioni dell'Asia meridionale hanno maggiori possibilità di contrarre malattie cardiovascolari (CVD) e T2D in rapporto a noi e nonostante il loro valore di circonferenza vita sia inferiore al nostro. Inoltre, si è visto che il grasso viscerale è un fattore importante per la salute, l'IDF dà maggior importanza all'obesità e si concentra su di essa più che sulla resistenza all'insulina.

Figura 3- Definizione IDF della sindrome metabolica

Affinché una persona possa avere una diagnosi di sindrome metabolica, deve averla

Obesità centrale (definita come circonferenza vita ≥ 94 cm per gli uomini europei e ≥ 80 cm per le donne europee, con valori specifici per etnia per altri gruppi

Più 2 dei seguenti 4 fattori:

- Elevata concentrazione di triacilglicerolo: ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o trattamento specifico per questa anomalia

- Bassa concentrazione di colesterolo HDL: < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) nei maschi e < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) nelle femmine), o trattamento specifico per questa anomalia lipidica

- Pressione alta (PA): pressione sistolica ≥ 130 mm Hg o pressione diastolica ≥ 85 mm Hg, o trattamento di ipertensione precedentemente diagnosticata

- Alta concentrazione di glucosio plasmatico a digiuno (FPG) ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) o diabete di tipo 2 precedentemente diagnosticato. Se l'FPG è superiore ai valori sopra indicati, è fortemente raccomandato un test di tolleranza al glucosio orale, ma non è necessario per definire la presenza della sindrome.

(Fonte:

<https://academic.oup.com/ajcn/article/83/6/1237/4633091>)

Confrontando le tabelle delle figure 1, 2 e 3 sono evidenti solo piccole differenze tra i criteri specifici che riguardano le 3 versioni della sindrome metabolica.

Esistono due differenze fondamentali tra i tre metodi diagnostici. Questo perché gli standard sono organizzati in modo simile. La combinazione di 3 criteri su 5 provoca gli stessi effetti avversi di qualsiasi altro gruppo anormale di criteri di sintomi. Definire la causa della sindrome metabolica è un compito difficile. L'American Heart Association e il National Heart, Lung, and Blood Institute sono recentemente giunti alla conclusione che non è possibile trovare una singola causa, hanno invece dichiarato che la sindrome metabolica è causata da molteplici fattori che agiscono insieme. L'IDF e l'OMS affrontano il problema in modo diverso. Entrambe decidono un criterio di base prima di andare avanti con la loro diagnosi.

L'OMS richiede test di insulino-resistenza prima di concedere una diagnosi mentre l'IDF considera l'obesità addominale, relativamente all'etnia, indicativa nella diagnosi di Sindrome Metabolica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità riconosce l'obesità come criterio aggiuntivo per definire la sindrome metabolica. Questo è mostrato nella Tabella 1 delle definizioni che usano. Le persone obese con un indice di massa corporea elevato o un rapporto vita-fianchi indicativo di obesità addominale sono considerate come un criterio accessorio della malattia.

Per poter parlare di Sindrome Metabolica è necessario che una persona superi i valori specifici per sesso, per il BMI che per la circonferenza vita (WC). La tabella 2 dell'ATP III mostra come il superamento di uno dei cinque criteri aumenti il rischio di diagnosi di sindrome metabolica. L'IDF ne ha aggiunto un altro all'elenco nella Tabella 3: la circonferenza vita è ora il criterio necessario per una diagnosi di sindrome metabolica.

1.2 Epidemiologia e dati statistici

Secondo il National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES), gli indici di massa corporea di uomini e donne americani sono aumentati dello 0,37% all'anno nel periodo di tempo tra il 1988 e il 2010. Inoltre, la loro circonferenza vita è aumentata rispettivamente dello 0,37 per gli uomini e dello

0,27% per le donne. Inoltre, oltre il 12% (circa 30,2 milioni) degli adulti americani ha il T2DM, chiamato anche diabete di tipo 2, un risultato diretto di alti tassi di obesità e sindrome metabolica. I Centri statunitensi per il controllo delle malattie hanno rilasciato questi dati nel 2017. [1]

Gli americani più anziani hanno un quarto di possibilità di avere il diabete senza rendersene conto. Anche se il rischio aumenta con l'età, il 23,8% delle persone di età pari o superiore a 65 anni non sa di avere la malattia. Il prediabete o sindrome metabolica, che viene diagnosticata quando una persona ha livelli elevati di zucchero nel sangue e rischia di sviluppare un T2DM conclamato, è osservata in circa tre volte più individui rispetto al T2DM classico. La sindrome metabolica è il nome di un insieme di sintomi che descrivono una serie di problemi di salute, da tassi più elevati di T2DM in alcune popolazioni etniche a tassi più elevati di obesità addominale in alcune popolazioni di discendenza dell'Asia meridionale. Circa un terzo degli adulti statunitensi ha questa sindrome, sebbene il tasso sia più alto tra gli indiani d'America rispetto ai cinesi americani. Inoltre, circa il 15% degli indiani d'America ha il diabete di tipo 2, ma il tasso è inferiore tra i cinesi americani. L'Organizzazione mondiale della sanità ha riferito che la percentuale di cittadini in sovrappeso e obesi è passata dal 14,6% al 21,8% in Cina durante il periodo dal 1992 al 2002. [1]

Secondo la definizione cinese di obesità, la Cina ha un BMI medio inferiore al range normale. Infatti, l'aumento del BMI variava dal 20% al 29%. L'incidenza di MetS è aumentata dal 4,9% al 5,3% nelle aree rurali e dall'8% al 10,6% nelle aree urbane. Se lo stesso tasso di crescita è continuato, la prevalenza di MetS in Cina era di circa il 15,5% nel 2017. Dal 1980, la prevalenza dell'obesità è raddoppiata in 73 paesi. Inoltre, il più

alto tasso di aumento è stato notato in quasi tutti i paesi che hanno partecipato al Global Obesity Survey 2015. Oltre 604 milioni di adulti e 108 milioni di bambini sono attualmente obesi. Si tratta di un aumento significativo rispetto alle cifre del 1980. Negli ultimi tre decenni, l'obesità è aumentata notevolmente nella maggior parte dei paesi del mondo. I paesi con gli indici di status socioeconomico più bassi hanno tassi più elevati di obesità negli individui di età compresa tra i 25 e i 29 anni. E questa tendenza è in crescita dal 1980. Nel 1980, l'1,1% della popolazione maschile giovane mondiale era obeso. Nel 2015, il 3,85% dei giovani era obeso. Le persone in sovrappeso causano 120 milioni di Disability Adjusted Life Years (DALY) ogni anno, ovvero la somma degli anni di vita persi per morte precoce e degli anni di vita vissuti in condizione di disabilità. Tra il 1990 e il 2015, il tasso di mortalità associato all'obesità è aumentato del 28,3%. Il paese con il cambiamento più significativo in termini di disabilità e nei decessi correlati al BMI è stato il Bangladesh, uno dei paesi più poveri del mondo. Hanno anche scoperto che la morbilità e la mortalità correlate all'IMC standardizzate per età sono diminuite del 37,2% e 43,7 % circa in Turchia. [1]

Esistono persone obese metabolicamente sane (MHO); sono obesi quanto qualcuno con la sindrome metabolica, ma non hanno altri sintomi della sindrome. Uno studio ha mostrato che le persone MHO costituivano una grande porzione della popolazione obesa. Lo studio di CoLaus sulle varianti del gene per il recettore specifico della leptina, ha scoperto che l'albuminuria era più comune negli uomini più anziani rispetto alle donne più giovani. Ha anche scoperto che la prevalenza dell'albuminuria aumenta con l'età in tutti i dati demografici. Insieme a questo, lo studio ha rivelato che la popolazione

svizzera di Losanna aveva tassi più elevati di ipertensione, diabete, iperlipidemia e obesità. Inoltre, la loro dimensione del campione era di 6188 persone di età compresa tra i 35 e i 70 anni che vivevano in quella città. Sono stati anche classificati come obesi, in sovrappeso o con alcune altre complicazioni mediche.

Nel 2015, l'IDF Diabetes Atlas ha riferito che l'8,8% della popolazione mondiale era affetta da diabete, ovvero 415 milioni di persone; si prevedeva un aumento fino al 10,4% nel 2040. Il Nordamerica e i Caraibi hanno avuto la più alta prevalenza di diabete pari all'11,5%. Più della metà delle persone con diabete viveva nel sud-est asiatico e nelle isole del Pacifico occidentale. Si prevede che i tassi di crescita del diabete in Nord Africa e nell'Africa sub-sahariana aumenteranno rispettivamente del 141% e del 104% nei prossimi 25 anni. In confronto, si prevede che la regione del Medio Oriente e Nord Africa vedrà un aumento della prevalenza solo del 104%. La sindrome metabolica è difficile da misurare a causa della sua prevalenza globale. Tuttavia, poiché è circa tre volte più comune del diabete, stimiamo che circa un quarto della popolazione mondiale soffra di sindrome metabolica. Oltre 1 miliardo di persone nel mondo sono attualmente colpite da questa condizione.

Diversi criteri per la Sindrome Metabolica producono dati di prevalenza variabili, ad esempio, un sondaggio del 2007 in Iran ha utilizzato i criteri ATP III per riportare una prevalenza di MetS del 34,7%. Tuttavia, quando è stata utilizzata la definizione IDF, la prevalenza di MetS è balzata al 37,4%. Quando sono stati utilizzati i criteri AHA/NHLBI, la prevalenza è salita al 41,6%. Secondo i criteri delle forze di difesa israeliane, la prevalenza in Tunisia è del 45,5%. Tuttavia, secondo i criteri ATP III, la

prevalenza è del 24,3%. Ma tutti i paesi del Medio Oriente hanno una prevalenza molto più alta di femmine rispetto ai maschi. [1]

Figura 4- Prevalenza della Sindrome Metabolica secondo ATP III

	Uomini	Donne
	Prevalenza SM	Prevalenza SM
15-24 anni	0%	0,8%
25-34anni	9,2%	12,5%
35-44anni	16,7%	30,8%
45-54anni	48,3%	45%
55-64anni	66,7%	46,7%
65-74anni	70%	40,8%
> 74anni	39,2%	3,3%
25-74 anni	38,5%	33%

(Fonte:

<http://www.cardiorete.it/cardio/atti/2005/capuano.htm>)

Negli anni '80 e fino al 2012, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno stabilito che la prevalenza del MetS è aumentata del 35% negli Stati Uniti. Sia l'obesità che il T2DM aumentano la probabilità di MetS e di conseguenza anche di malattie cardiovascolari. Circa l'85% dei pazienti con T2DM ha MTS, che aumenta le loro possibilità di sviluppare CVD. Circa il 12,2% dei cittadini americani con diabete è stato diagnosticato nel 2017. Un quarto dei soggetti affetti dalla sindrome non sa di

averla. NHANES ha scoperto che la prevalenza di MetS era diminuita del 24% per gli uomini e del 22% per le donne dall'ultima indagine. Secondo i dati, circa un terzo degli adulti americani soffre di questa condizione cronica, ciò non sorprende, poiché la sindrome metabolica, o MetS, colpisce tre volte di più le persone obese. [1]

1.3 Fattori di rischio predisponenti

È difficile conoscere la causa reale della sindrome; tuttavia, si ritiene che possano essere coinvolte una serie di abitudini alimentari squilibrate e l'inattività fisica. I ricercatori hanno scoperto che lo sviluppo di MetS è collegato a interazioni tra fattori genetici, epigenetici e ambientali. In particolare, è stato recentemente dimostrato che i cambiamenti nell'espressione proteica variano in base alla causa della MetS. Ad esempio, recentemente è stato scoperto che i cambiamenti nell'espressione genica per i recettori accoppiati alla proteina G (GPCR) sono dovuti a diverse cause ambientali e genetiche di MetS. Un modello analizzato è quello dei ratti Wistar che sono stati nutriti con il 70% di fruttosio per 9 settimane come indotto dalla dieta specifica del MetS e dei ratti Zucker utilizzati come modello genetico. I GPCR sono stati studiati per i loro recettori, noti anche come recettori orfani. [3] Molti di questi recettori sono stati inizialmente identificati come GPCR senza ligandi endogeni,

una nuova classe di recettori. Nel diabete, i cambiamenti di espressione di GPR22 e GPR162 aiutano a spiegare gli effetti di GPR22 sul metabolismo del glucosio. Allo stesso modo, GPR3, GPR6 e GPR12 sono coinvolti nella dislipidemia o nei livelli elevati di trigliceridi. Si ritiene che GPR21 abbia un effetto sulla tolleranza al glucosio, sulla sensibilità all'insulina e sul peso corporeo. Il gene GPR21 svolge un ruolo nell'associazione tra MetS e cuore, fegato, reni, cervello e aorta. Nei ratti è stata osservata una maggiore espressione di GPR21 nel cuore, presente anche nel pancreas, dove influenza la risposta all'insulina, quando manca o non è ben espresso dall'organismo, i topi risultano essere protetti dall'obesità.

I ratti obesi hanno mostrato una maggiore espressione nel loro fegato rispetto ai ratti nutriti con fruttosio. Ciò può essere dovuto al fatto che avevano livelli più elevati di fruttosio nei loro sistemi. I recettori GPR21 possono svolgere un ruolo nell'aumento della pressione sanguigna nella MetS, anche se la causa non è del tutto correlata. Non sono state trovate differenze significative tra i due modelli nel cervello. Il recettore GPR21 potrebbe non solo essere coinvolto nell'eziologia della MetS, ma anche nella sua progressione. È stato dimostrato che tre tessuti importanti per il controllo della pressione arteriosa diminuiscono di espressione con l'avanzare della MetS. Ciò è dimostrato dal coinvolgimento di GPR21 con l'attivazione della proteina Gq, che regola la formazione dei messaggeri diacilglicerolo (DAG) e inositolo 1,4,5-trifosfato (IP3). DAG e IP3 attivano gli ioni calcio nella cellula, che provoca vasocostrizione e ipertrofia cardiaca nel cuore e aumenta la velocità di filtrazione glomerulare nei reni. Questo può essere visto confrontando i due modelli di

MetS con regime dietetico specifico e quello genetico. Sia i modelli dietetici che quelli genetici sperimentano una bassa espressione di GPR21 nella loro aorta, cuore e reni, suggerendo che la bassa espressione di questo recettore è un meccanismo di compensazione dell'ipertensione osservata in questi modelli. GPR82 è un altro recettore orfano coinvolto nel metabolismo, poiché è stato dimostrato che i topi carenti di GPR82 riducono il peso corporeo, la massa grassa e i livelli di trigliceridi e aumentano la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina, che sono tutti associati agli effetti dell'assunzione di cibo correlati. Sebbene i recettori GPR82 mediano anche i loro effetti accoppiandosi alle proteine Gq, la loro espressione e i loro effetti variano a seconda del tipo di tessuto e dipendono dal fatto che il modello MetS sia indotto dalla dieta o geneticamente. Ad esempio, nei ratti trattati con fruttosio, la loro espressione era diminuita nel cervello, nei reni e nel fegato, aumentata nel cuore e invariata nell'aorta. Tuttavia, i ratti Zucker obesi hanno mostrato una maggiore espressione di GPR82 nel fegato e nel cervello, ma una ridotta espressione nel cuore, nell'aorta e nei reni. L'aumento dell'espressione dei recettori GPR21 e GPR82 in vari tessuti è indicativo di MetS ed è correlato a cause specifiche della malattia. Queste informazioni evidenziano l'utilità di questi recettori come potenziali bersagli terapeutici per le malattie metaboliche. Molti studi hanno analizzato la fisiopatologia e gli effetti della Sindrome Metabolica sui pazienti. Tuttavia, si sa poco sull'ereditarietà, avere un genitore con MetS e il rischio di un individuo di svilupparla. Alcuni credono che un cambiamento epigenetico nei genitori possa essere tramandato di generazione in generazione. Ciò potrebbe

portare a un metabolismo lipidico epatico alterato nel bambino, il quale potrebbe causare la steatosi epatica. Per esplorare il potenziale legame tra la sindrome metabolica dei genitori (MetS) e la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), i ricercatori stanno utilizzando modelli animali. Ad esempio, De Jesus et al. hanno utilizzato i murini LIKRO (liver-specific insulin receptor knockout), che mostrava tre marcatori chiave di MetS: dislipidemia, iperglicemia e insulino-resistenza. I loro risultati indicano che sia la MetS materna che quella paterna possono influenzare lo stato di metilazione epatica dei membri della famiglia del TGF- β , in particolare la proteina associata alla rigenerazione neuronale (NREP) e il fattore di differenziazione della crescita 15 (GDF15), i quali controllano l'espressione di numerosi geni associati al metabolismo lipidico. In particolare, la progenie di topi LIKRO materni o paterni ha dimostrato una marcata esacerbazione della steatosi epatica dopo essere stata alimentata con una dieta ricca di grassi. I risultati dell'ultimo studio sottolineano l'impatto della MetS dei genitori sull'epigenoma della prossima generazione. [3] Attraverso alterazioni di vasta portata della metilazione del DNA, questa ricerca fa luce su potenziali trattamenti per prevenire l'avanzamento della malattia e le sue successive ramificazioni cliniche.

Si ritiene che MetS sia influenzato in modo più significativo dall'epigenetica. L'obesità nei genitori può portare all'obesità della prole a causa di modificazioni epigenetiche nello sperma, negli ovociti o nell'ambiente uterino. Tuttavia, i bambini nati dopo l'intervento bariatrico dei genitori hanno meno probabilità di sviluppare MetS rispetto a quelli nati prima dell'intervento. La ricerca epidemiologica ha stabilito

una correlazione convincente tra nutrizione prenatale e postnatale, modelli di crescita e sindrome metabolica nell'adulto. In particolare, le madri che hanno sperimentato la carestia olandese del 1944/45 durante i primi sei mesi di gravidanza hanno partorito bambini con basso peso corporeo alla nascita, in seguito, sono cresciuti con una maggiore prevalenza di obesità.

I neonati che sono nati con un basso peso corporeo alla nascita ma hanno sperimentato una rapida crescita nei loro primi anni hanno un rischio maggiore di sviluppare obesità e sindrome metabolica (MetS) in età adulta. Questo fenomeno è stato osservato anche in Cina, in seguito alla carestia del 1959-1961, si ritiene che ciò si verifichi a causa della ridotta metilazione del DNA del gene IGF2 e dell'ipermetilazione di due geni correlati all'obesità ovvero leptina e TNF. Anche i modelli di roditori con ipo o ipernutrizione materna e le modifiche nutrizionali specifiche del neonato hanno dimostrato questo effetto. Questi risultati sono particolarmente preoccupanti, poiché il meccanismo può aiutare a spiegare l'elevata incidenza di obesità e MetS nei paesi in via di sviluppo. [1]

2. FISIOPATOLOGIA

La comprensione della sindrome metabolica è progredita rapidamente negli ultimi 30 anni, poiché la sua prevalenza è aumentata. Non si crede più che tutti i tipi di tessuto adiposo siano uguali, poiché ora gli adipociti possono essere classificati in bianchi, marroni e beige o "brite" (Brown in white). Gli ultimi due sono morfologicamente e funzionalmente distinti, vantano più mitocondri nel citoplasma, una maggiore ricchezza di termogenina o proteina disaccoppiante 1 (UCP1) e una maggiore capacità di termogenesi. Ciò evidenzia che le cellule adipose non sono solo accumulatori di energia inerti, ma piuttosto metabolicamente attive, producono oltre una dozzina di ormoni che influenzano la sazietà, il metabolismo energetico e l'appetito. La leptina, ad esempio, è stato il primo ormone delle cellule adipose identificato come sopprime l'appetito, la delezione genetica dell'ormone provoca una grave obesità. D'altra parte, l'adiponectina produce l'esatto effetto opposto. Nella regolazione della sensibilità all'insulina e della sopravvivenza e della funzione delle cellule beta pancreatiche, l'adiponectina svolge un ruolo cruciale. Il miglioramento della qualità del tessuto adiposo è notevolmente implementato dall'aumento dell'adiponectina, con una maggiore densità mitocondriale, una riduzione delle dimensioni degli adipociti e una migliore trascrizione dei fattori di esterificazione degli acidi grassi. Inoltre, ci sono state scoperte convincenti sull'adiponectina, sembrerebbe proteggere dalla sindrome metabolica nei modelli murini con sindrome dell'ovaio policistico. Un altro aspetto importante è il contributo dei macrofagi del tessuto adiposo nella gestione efficiente del metabolismo energetico. La steatosi epatica e il fenotipo

dell'obesità sono stati osservati in un modello murino, causate dall'azione dei macrofagi pro-infiammatori. I macrofagi antinfiammatori invece mostrano l'effetto opposto. Ciò è stato dimostrato nel modello attraverso una promozione dei primi e un ostacolo nella produzione dei secondi.

Recentemente, "Chug et al." hanno condotto uno studio che ha rivelato che la ritenzione dei macrofagi M1 nel tessuto adiposo è regolata dall'integrina α - β 1. Anche l'espressione di VCAM1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) svolge un ruolo fondamentale in questo processo in quanto codifica per la molecola di adesione delle cellule vascolari, il controrecettore dell'integrina α - β 1. [1] È interessante notare che, quando i macrofagi M1 vengono trattenuti e attivati nel tessuto adiposo, l'espressione viene soppressa negli adipociti UCP1 e negli adipociti beige. Ciò evidenzia il valore dell'integrina nell'aumento di peso, ed è interessante notare che il natalizumab, un anticorpo monoclonale che interrompe questa integrina, è già approvato dalla FDA per il trattamento della sclerosi multipla. La sindrome metabolica è fortemente influenzata dallo stress del reticolo endoplasmatico (ER), che è un elemento chiave. Nei test sui topi, si scoperto che l'assunzione di una dieta ricca di grassi (HFD) provoca stress del reticolo endoplasmatico, che è fortemente dipendente dall'attività dell'enzima 1alfa (IRE1alpha) che richiede inositolo. La soppressione dei macrofagi M2 del tessuto adiposo è determinata da IRE1alpha, la sua carenza permette la riduzione dell'obesità indotta da HFD, l'insulino-resistenza e la steatosi epatica. La fisiologia alla base dei soggetti obesi non affetti da sindrome metabolica stabilisce che la loro struttura scheletrica è robusta. Ciò è attribuito ad un ormone Lipocalin2 (LCN2) derivato dagli osteoblasti, che ha un impatto significativo sulla

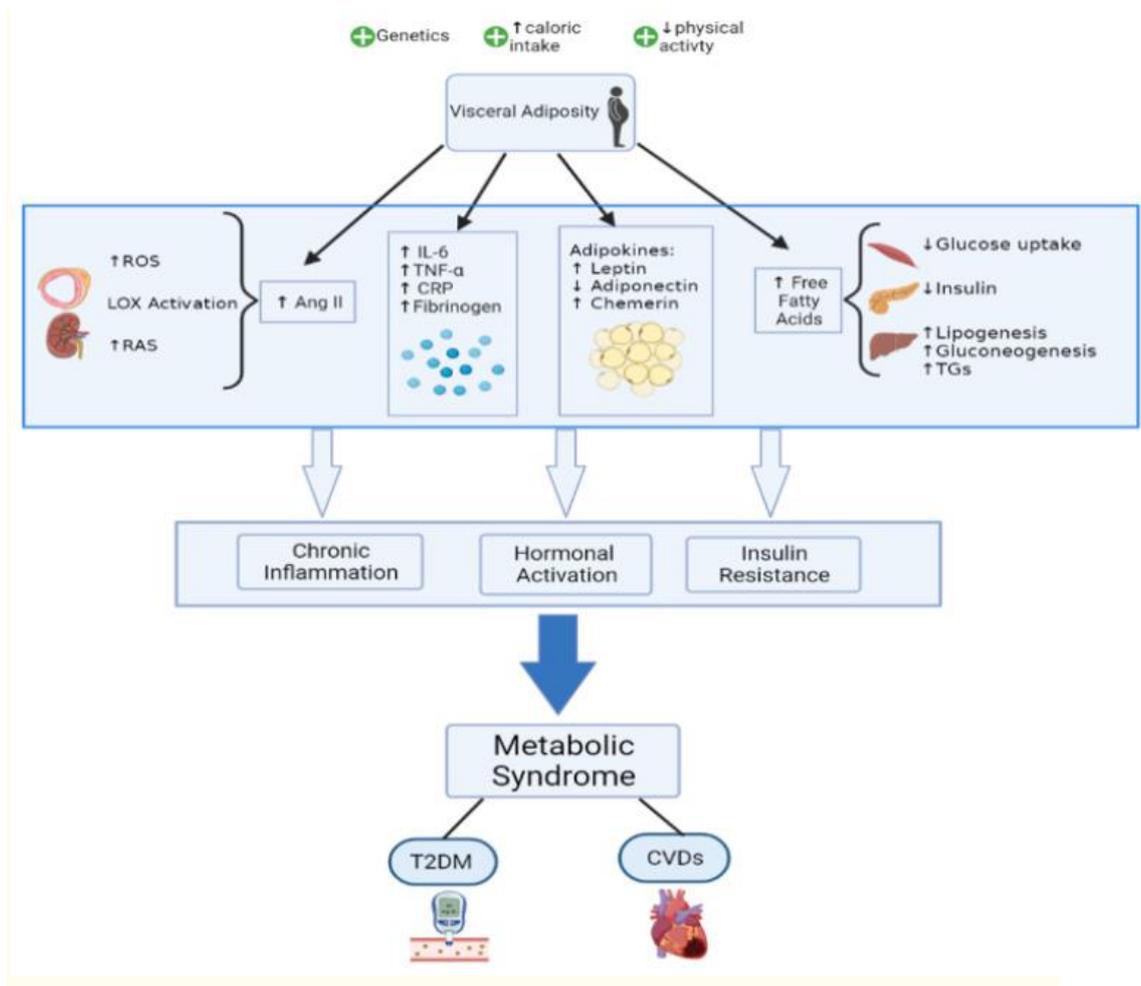
regolazione del glucosio. LCN2 incoraggia la secrezione e la sensibilità dell'insulina, con conseguente efficiente omeostasi del glucosio. Inoltre, LCN2 riduce l'assunzione di cibo inibendo i recettori della melanocortina 4 (MC4R) nei neuroni ipotalamici in entrambe le regioni paraventricolare e ventromediale, mentre attiva le vie anoressiche dipendenti da MC4R. Il metabolismo energetico è fortemente influenzato dagli ormoni tiroidei e beta-adrenergici. In recenti studi, è stato scoperto che il recettore del fegato x (LXR) ha un effetto repressivo sull'UCP1 negli adipociti bruni classici e interagisce con gli ormoni tiroidei.

Recentemente, il recettore del fegato x (LXR) è stato identificato come un soppressore dell'UCP1 negli adipociti bruni tradizionali e interagisce con gli ormoni tiroidei. Nei topi, l'esaurimento di LXR aumenta l'ormone tireostimolante (TSH) attraverso l'attività dei neuroni positivi nell'ipotalamo, portando alla secrezione dell'ormone tiroideo. È stato anche dimostrato che la deplezione perinatale degli epatociti della deiodinasi 2 riduce il rischio di steatosi e obesità indotte dalla dieta. Inoltre, il microbioma intestinale svolge un ruolo cruciale nella biologia umana, influenzando sia la salute che la malattia. La sindrome metabolica, il diabete e le malattie cardiovascolari possono essere prevenute da un microbioma ben funzionante.

La secrezione di peptidi intestinali, il controllo dell'infiammazione e il mantenimento della barriera intestinale rientrano tutti nell'ambito degli endocannabinoidi che sono elevati quando i livelli di *Akkermansia muciniphila*, un batterio intestinale che degrada lo strato di muco epiteliale dell'intestino, sono aumentati dall'assunzione di probiotici (frutto oligosaccaridi) ai topi obesi. Non solo è stata corretta la

sindrome metabolica, ma si è anche ottenuto un aumento di 100 volte dell'abbondanza di *A. muciniphila*. [1]

Figura 5- Fisiopatologia della sindrome metabolica



(Fonte:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8775991/>)

2.1 Resistenza all'insulina

Un ormone peptidico, l'insulina, viene secreto dalle cellule beta pancreatiche quando i livelli di glucosio nel sangue sono elevati. I suoi effetti anabolici includono il contenimento della lipolisi epatica e della gluconeogenesi, insieme ad un aumento dell'assorbimento del glucosio nel fegato, nei muscoli e nei tessuti adiposi. Purtroppo, la resistenza all'insulina nel tessuto adiposo compromette la capacità dell'ormone di sopprimere la lipolisi. Il risultato è un aumento degli acidi grassi liberi circolanti (Free Fatty Acids-FFA), che a loro volta determinano cambiamenti nelle vie di segnalazione dell'insulina in diverse parti del corpo. Questo peggiora la resistenza all'insulina, innescando un circolo vizioso. Promuovendo la gluconeogenesi e la lipogenesi nel fegato, gli FFA hanno anche un impatto sull'attività PI3K (fosfoinositide 3-chinasi) correlata al substrato del recettore dell'insulina (IRS-1) nei muscoli. Ciò si traduce in una diminuzione della traslocazione del trasportatore di glucosio GLUT-4 in superficie e impedisce l'assorbimento del glucosio. [3]

L'attività del fegato nel promuovere sia la gluconeogenesi che la lipogenesi sono stimulate contemporaneamente dagli FFA. Tuttavia, gli sforzi per compensare alla fine si rivelano inutili e ciò si traduce nella riduzione dei livelli di insulina. Inoltre, gli effetti lipotossici degli FFA sulle cellule beta pancreatiche possono peggiorare questa situazione. È fondamentale notare che la lipolisi viscerale amplifica il trasporto di FFA direttamente al fegato attraverso la circolazione splanchnica, rendendo l'accumulo di grasso viscerale una fonte più significativa di insulino-resistenza rispetto al grasso sottocutaneo. Inoltre, gli FFA a concentrazioni elevate aumentano la creazione di

colesterolo e trigliceridi (TG). Ciò porta ad un aumento della produzione di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) ricche di TG.

Questo processo innesca la proteina di trasferimento dell'estere del colesterolo (CETP), che avvia la modifica dei trigliceridi da VLDL a HDL. Questa azione aumenta la clearance dell'HDL e ne riduce la concentrazione. Nella sindrome metabolica, l'insulino-resistenza porta alla dislipidemia aterogena, caratterizzata da cambiamenti nelle concentrazioni di lipoproteine come l'idrolisi delle LDL ricche di trigliceridi in particelle LDL impoverite di colesterolo, attraverso le lipoproteine epatiche o le lipasi. L'effetto vasodilatatore dell'insulina viene perso, con conseguente ipertensione, in parte a causa delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) generate dalla vasocostrizione indotta dagli acidi grassi liberi che causano la rimozione del nitrato ossidato. L'insieme di questi fattori contribuisce alla resistenza all'insulina nella sindrome metabolica.

Ulteriori meccanismi importanti comprendono una maggiore stimolazione del sistema nervoso simpatico e la ritenzione renale di sodio dovuta all'attivazione della renina. La resistenza all'insulina è un fattore chiave che aumenta il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD) e diabete di tipo 2 (T2DM). [3] La condizione è responsabile dell'aumento della viscosità del siero, dello stato protrombotico e dell'eccessivo rilascio di citochine proinfiammatorie nel tessuto adiposo. Sebbene l'euglicemia iperinsulinemica sia l'approccio più ampiamente riconosciuto per diagnosticare la resistenza all'insulina, sono state stabilite diverse tecniche semplici e minimamente invasive con una buona accuratezza predittiva. Queste tecniche consentono il calcolo dell'indice di valutazione del modello di resistenza all'insulina omeostatica (HOMA-IR) e

dell'indice di controllo della sensibilità quantitativa all'insulina (QUICKI) utilizzando solo i livelli di glucosio e insulina a digiuno. Secondo una ricerca di Hrebicek et al. (2002) e Singh e Saxena (2010), queste tecniche si sono dimostrate efficaci nella valutazione della resistenza all'insulina.

Sia in ambito clinico che epidemiologico, due indici si sono dimostrati strumenti efficaci per valutare la resistenza all'insulina. Recenti scoperte suggeriscono che un punteggio HOMA-IR di 2,0 (YI = 0,312) è ottimale per la diagnosi di Sindrome Metabolica nei maschi, mentre un punteggio di 2,5 (YI = 0,255) è ottimale per le femmine. Allo stesso modo, il punteggio QUICKI di 0,343 (YI = 0,315) giustifica la diagnosi di MetS nei maschi, mentre un punteggio di 0,331 (YI = 0,264) è lo standard per le femmine. [3]

2.2 Obesità viscerale

La scoperta della funzione endocrina del tessuto adiposo ha fatto luce sul suo ruolo di termoregolatore e di deposito di lipidi e ha fornito ulteriori informazioni sullo sviluppo della sindrome metabolica. Il rilascio di adipochine, che includono ormoni come leptina e adiponectina, peptidi come angiotensinogeno, apelina, resistina e inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI)-1 e citochine infiammatorie come interleuchina (IL)-6, fattore di necrosi tumorale (TNF α), visfatina, omentina e chemerina, hanno tutti ruoli significativi nella fisiopatologia dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica. I livelli di leptina, in particolare, sono direttamente proporzionali all'adiposità e ai livelli di grasso corporeo e svolgono un ruolo cruciale nel controllo dell'omeostasi del glucosio, della sensibilità all'insulina e nella regolazione dell'assunzione di cibo e del dispendio energetico quando le riserve energetiche del corpo sono sufficienti. [3]

Nonostante gli alti livelli di leptina nei casi di obesità, la disregolazione metabolica rimane invariata, portando alla nozione di "resistenza alla leptina" in cui i tessuti diventano insensibili alla leptina. Inoltre, si è scoperto che la leptina innesca risposte immunitarie pro-infiammatorie, attivando le vie Th1 e invertendo l'immunosoppressione indotta dalla fame. Data l'associazione tra livelli elevati di leptina e aumento del rischio cardiovascolare e dell'infiammazione, si può dedurre che la leptina svolge un ruolo cruciale nel collegare l'obesità, la sindrome metabolica e le malattie cardiovascolari.

D'altra parte, mentre la leptina è nota per le sue proprietà pro-infiammatorie, aterogeniche e pro-diabetiche, l'adiponectina agisce in opposizione ad essa. Questa adipochina possiede qualità antinfiammatorie, anti-aterogene e antidiabetiche. L'adiponectina raggiunge questi effetti modulando la via NF- κ B, migliorando la sensibilità all'insulina, ostacolando la proliferazione delle VSMC e rafforzando la stabilità della placca. La ricerca indica che i livelli di adiponectina sono più bassi negli individui con malattia coronarica, diabete e ipertensione rispetto a quelli che non presentano queste condizioni. In quanto tale, l'adiponectina funge da salvaguardia contro l'insorgenza e la progressione di queste malattie, infatti, gli individui con adiponectinemia ereditaria derivante da mutazioni genetiche mostrano una maggiore propensione a sviluppare la Sindrome Metabolica.

I pazienti con MetS mostrano livelli sbilanciati di vari ormoni, tra cui leptina e adiponectina come abbiamo visto. Recentemente, l'attenzione è stata rivolta alla chemerina, un chemiotattico prodotto dagli adipociti, utilizzata come biomarcatore per la Sindrome Metabolica a causa del suo coinvolgimento in vari processi fisiologici come l'infiammazione, il metabolismo del glucosio, l'adipogenesi e l'angiogenesi. Diversi studi hanno indicato un aumento significativo dei livelli di chemerina negli individui con MetS, anche dopo la diminuzione della circonferenza vita o del valore di BMI. Tuttavia, vale la pena notare che l'obesità stessa aumenta il livello di chemerina nel corpo. Un recente rapporto ha scoperto che gli individui con alti livelli di chemerina e bassi livelli di adiponectina avevano un rischio significativamente più elevato di MetS con un rapporto di probabilità di 5,8 superiore alla norma.

La ricerca indica che mentre il rapporto tra chemerina e adiponectina potrebbe non essere un predittore significativo di MetS nelle fasi iniziali dopo la diminuzione della circonferenza vita, il rapporto tra chemerina e lipoproteine ad alta densità potrebbe essere invece un biomarcatore più efficace della proteina C reattiva (PCR). Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per convalidare questi risultati e stabilire la vera correlazione tra i livelli di chemerina e la sindrome metabolica. Il ciclo di feedback positivo tra il sistema renina-angiotensinogeno (RAS), il recettore della lipoproteina LOX-1 e le specie reattive dell'ossigeno (ROS) crea un ciclo di disfunzione endoteliale, infiammazione e proliferazione dei fibroblasti, che alla fine porta a dislipidemia, diabete di tipo 2, ipertensione e malattie cardiovascolari. [3]

2.3 Infiammazione cronica

Lo sviluppo della sindrome metabolica deriva da diversi processi dannosi, il cui risultato collettivo è uno stato proinfiammatorio. Ciò spiega l'aumento dei marcatori infiammatori, che includono IL-6, proteina C reattiva (PCR) e TNF α , nei pazienti con sindrome metabolica. Come accennato in precedenza, l'insulino-resistenza e lo stress ossidativo causato dall'obesità innescano percorsi infiammatori a valle che culminano nella fibrosi tissutale, nell'aterogenesi e, in ultima analisi, nelle malattie cardiovascolari.

I macrofagi e gli adipociti rilasciano una citochina chiamata IL-6. La sua concentrazione aumenta con l'insulino-resistenza e l'obesità, l'IL-6 regola il metabolismo dei grassi e del glucosio e media la resistenza all'insulina attraverso molteplici meccanismi. Questa citochina agisce su vari tessuti, contribuendo agli effetti metabolici dell'obesità. Nel fegato, l'IL-6 stimola la produzione di reagenti di fase acuta, come la proteina C reattiva. Alti livelli di PCR sono stati fortemente collegati a eventi cardiaci, diabete di tipo 2 e alla sindrome metabolica. Inoltre, IL-6 promuove uno stato protrombotico aumentando i livelli di fibrinogeno, un altro reagente della fase acuta.

Inoltre, IL-6 ha la capacità di colpire vari tessuti, tra cui le cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) e cellule endoteliali, per incoraggiare l'espressione di molecole di adesione delle cellule vascolari e attivare le vie RAS locali. Queste azioni alla fine portano all'aterosclerosi, all'infiammazione e alla disfunzione della parete vascolare. [3] Nel frattempo, anche il TNF α , una citochina prodotta principalmente da macrofagi localizzati all'interno del tessuto adiposo, è legato all'insulino-resistenza,

un aspetto chiave della sindrome metabolica che alimenta citochine infiammatorie. I suoi livelli oscillano proporzionalmente alla massa del tessuto adiposo. Attraverso la fosforilazione della serina e l'inattivazione dei recettori dell'insulina e delle molecole di segnalazione a valle, il TNF α ha un impatto negativo sulla segnalazione dell'insulina negli adipociti e negli epatociti, con conseguente diminuzione del metabolismo dell'insulina.

Oltre a indurre la lipolisi epatica, il TNF α promuove la resistenza all'insulina aumentando i livelli circolanti di acidi grassi. I recettori innati del sistema immunitario Toll-like (TLR), svolgono un ruolo significativo nella perpetuazione dell'infiammazione cronica nella sindrome metabolica (MetS). Questi recettori rilevano i patogeni, stimolando percorsi di segnalazione infiammatoria a valle che attivano il rilascio di citochine, tra cui TNF α , IL-6, IL-1 β e la proteina-1 chemiotattica dei monociti (MCP-1). Questi recettori riconoscono modelli molecolari associati ai patogeni e modelli molecolari associati al danno come lipopolisaccaridi e acidi grassi saturi (SFA) dai tessuti ospiti infiammati. Inoltre, le LDL modificate sono tra i numerosi ligandi endogeni che fungono da modelli molecolari associati al danno. I TLR, in particolare TLR2 e TLR4, possono avviare una cascata pro-infiammatoria identificando i prodotti finali della glicazione avanzata, i prodotti di degradazione della matrice extracellulare e le proteine da shock termico. Numerosi studi di ricerca che coinvolgono sia animali che esseri umani hanno sottolineato l'importanza dei TLR nella MetS, uno studio ha rivelato che l'espressione e l'attività del TLR4 sono aumentate nei modelli murini che avevano indotto la MetS attraverso una dieta ricca di grassi. Al contrario, i topi con TLR4 basso hanno mostrato una minore infiammazione dei tessuti e risultavano

protetti dall'insulino-resistenza causata da una dieta simile. Allo stesso modo, i modelli carenti di TLR2 hanno mostrato una ridotta insulino-resistenza, obesità, infiltrazione di macrofagi ed espressione di citochine nel tessuto adiposo rispetto ai topi con gene non mutato. [3]

Studi condotti sugli esseri umani hanno dimostrato che gli individui con sindrome metabolica presentano livelli elevati di mRNA sulla superficie dei monociti, insieme a un'espressione significativamente aumentata di TLR2 e TLR4. Questi risultati sono stati ulteriormente ribaditi dallo studio condotto da Hardy et al. in cui gli adolescenti con MetS hanno dimostrato di avere risultati simili rispetto ai controlli corrispondenti al BMI. Questa maggiore attivazione dei recettori immunitari innati è legata all'aumento dei livelli di attivatori endogeni (acidi grassi, Ox-LDL, proteine leganti i lipopolisaccaridi ecc.) ed esogeni trovati nei pazienti con Sindrome Metabolica. L'intrigante scoperta di livelli elevati di endotossina (LPS) nella sindrome metabolica rafforza la teoria secondo cui le modificazioni nel microbiota intestinale all'interno di MetS causano una maggiore permeabilità intestinale. Questo, a sua volta, si traduce in livelli più elevati di LPS, noto ligando per TLR4 classico.

Avere una comprensione completa della funzione dei TLR nella MetS sarebbe fondamentale per identificare bersagli terapeutici efficaci volti a ridurre lo stress infiammatorio persistente che caratterizza la MetS.

2.4 Dislipidemia

Le modificazioni delle lipoproteine rivestono un ruolo importante nello spiegare l'aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con sindrome metabolica. Questi cambiamenti includono modesti aumenti dei livelli di trigliceridi plasmatici a digiuno e postprandiali, bassi livelli di colesterolo nelle lipoproteine ad alta densità (HDL), mentre un modesto aumento del colesterolo nelle lipoproteine a bassa densità (LDL) è solitamente indistinguibile dai soggetti non affetti dalla sindrome metabolica. Un'altra caratteristica associata alla sindrome metabolica è l'aumento delle concentrazioni di lipoproteine ricche di trigliceridi, causa della composizione anomala delle lipoproteine ricche di trigliceridi, e LDL e HDL si configura il caratteristico profilo lipidico definito come dislipidemia aterogena. La triade lipidica aterogena non è solo tipica sindrome metabolica, ma anche del Diabete di tipo 2 e dislipidemia genetica, presenti nella maggior parte (55-65% dei casi) dei pazienti con patologia coronarica acuta. [4]

Prove raccolte negli ultimi anni suggeriscono che l'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Un recente studio "Hoorn Study" ha mostrato che l'ipertrigliceridemia è un fattore rischio indipendente in soggetti con alterato metabolismo del glucosio. L'ipertrigliceridemia è la caratteristica tipica del fenotipo lipidico della sindrome metabolica. Il livello plasmatico di trigliceridi correla maggiormente con il grado di resistenza all'insulina più che con i livelli di glucosio nel plasma. Gli acidi grassi sono ingredienti base della molecola dei trigliceridi. I livelli plasmatici di acidi grassi hanno il compito importante di produrre trigliceridi nel fegato e in alcune parti dell'intestino. Negli

individui con sindrome metabolica la resistenza all'insulina a livello delle cellule adipose metaboliche porta ad un aumento della lipolisi nell'area viscerale. Gli FFA raggiungono il fegato, dove l'insulina controlla la normale produzione di TG nelle lipoproteine a bassa densità (LDL) e successivamente aumenta la produzione di VLDL con tanti trigliceridi. L'iperglicemia contribuisce allo stato di insulino-resistenza e aumenta la sintesi di VLDL, Il trattamento dell'iperglicemia può correggere solo in parte questo aspetto della dislipidemia. Il ruolo dell'insulina e dell'insulino-resistenza sul metabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi rimane complesso e non ancora del tutto chiarito. La malattia di Niemann Pick C vi è un gene mutato che aumenta l'espressione dell'RNA messaggero della NPC1, proteina che regola l'assorbimento del colesterolo nell'intestino e le proteine ATP Binding Cassette protein transporter ABC-G5 e G8 che contoregolano l'assorbimento del colesterolo e sono diminuiti sia nel fegato che nell'intestino. Inoltre, la proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTP) è aumentata nell'intestino dei pazienti con sindrome metabolica. Le concentrazioni di trigliceridi sono inversamente correlate alle concentrazioni di colesterolo HDL, pertanto l'aumento delle concentrazioni di lipoproteine e i trigliceridi alti causano l'aterosclerosi. Le concentrazioni di trigliceridi postprandiali possono essere un migliore predittore di eventi cardiovascolari rispetto ai trigliceridi a digiuno, indipendentemente dalla concentrazione di colesterolo LDL. Il profilo lipidico dei pazienti con sindrome metabolica è caratterizzato da colesterolo LDL notevolmente elevato rispetto ai soggetti normali. Ogni particella LDL contiene molecole di apoproteina B e quindi le concentrazioni di apoproteina B sono aumentate parallelamente nei soggetti con sindrome metabolica. L'aumento del numero di

particelle LDL misurate direttamente o indirettamente attraverso La concentrazione dell'apoproteina B è un fattore essenziale che spiega l'aumento del rischio cardiovascolare caratteristico della sindrome metabolica.

Da un punto di vista metabolico, le VLDL di dimensioni maggiori, solitamente presente nelle persone con sindrome metabolica, rimangono più a lungo in circolo in confronto alle VLDL di dimensioni minori, facilitando lo scambio tra trigliceridi e colesterolo esterificato con le LDL attraverso l'azione della proteina di trasferimento dell'estere del colesterolo (CETP).

Durante questo processo, l'LDL impoverito di colesterolo esterificato, ricco in trigliceridi, diventa substrato nella lipasi epatica, un enzima che aumenta la sua attività nei casi di insulino-resistenza (sindrome metabolica e diabete tipo 2) e favorisce la formazione di LDL piccole e dense. [4]

Le LDL piccole e dense sono più aterogene perché si accumulano in circolo e sono eliminate in misura inferiore dal fegato a causa della loro bassa affinità ai recettori LDL, attraverso i recettori scavenger; permeano facilmente l'endotelio vascolare, hanno un'elevata affinità di legame con proteoglicani dell'intima dei vasi sanguigni, penetrano più facilmente nelle pareti dei vasi sanguigni e diminuendo il rilascio di ossido nitrico causano disfunzione endoteliale, richiamano monociti attraverso la risposta infiammatoria; sono più facile da ossidare e glicosare. Le LDL cambiano nei pazienti con sindrome metabolica, il rapporto tra esterificazione e aumento del colesterolo libero è più suscettibile all'ossidazione. Nella sindrome metabolica sono state riportate concentrazioni aumentate di LDL ossidate, anche la composizione in acidi grassi delle LDL gioca un ruolo molto importante nelle loro proprietà ossidative, ad esempio alti livelli

di acidi grassi poliinsaturi, come l'acido linoleico, sono correlati all'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità.

Sulla base di questi dati, si incoraggia ad una dieta ricca di acidi grassi monoinsaturi come l'olio extra vergine d'oliva che contiene acido oleico, un grasso insaturo considerato salutare da consumare al posto dei grassi saturi come l'acido palmitico.

Nella sindrome metabolica, bassi livelli di colesterolo HDL sono caratteristici del disturbo lipidico, nel trattamento, i livelli glicemici sono importanti. Le malattie cardiache sono predette da livelli di HDL più bassi; questa tendenza è stata confermata più volte. Gli sforzi per aumentare i livelli complessivi di colesterolo detto "buono" si sono dimostrati infruttuosi nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Negli individui con sindrome metabolica a volte si osservano livelli ridotti di colesterolo HDL e apoproteina AI (Apo AI) circolante, è la proteina maggiormente espressa da HDL.

Il colesterolo nelle placche aterosclerotiche viene rimosso tramite HDL e apoproteina AI grazie al processo di rimozione del colesterolo chiamato trasporto inverso del colesterolo, per questa ragione sono molto importanti. Le lipoproteine ad alta densità hanno proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, negli individui affetti da sindrome metabolica queste contengono più trigliceridi rispetto a quelle di individui sani e per questo motivo risultano essere meno efficaci quando si tratta di andare contro nell'inibire l'azione vasodilatatoria endotelio-dipendente causata dalle LDL.

Anche una proteina pro-infiammatoria quale l'amiloide A del siero si attacca alle HDL e aumenta la produzione della placca aterosclerotica. I macrofagi dei soggetti che hanno bassa produzione di HDL hanno proprietà spiccatamente infiammatorie, anche alti livelli di LDL anche detto "colesterolo cattivo" favoriscono

l'infiammazione. Al contrario, alti livelli di colesterolo HDL nei soggetti insulino-resistenti sono associati a un minor rischio di sviluppare la malattia aterosclerotica. [4]

2.5 Ipertensione

Al fine di esplorare la relazione tra sindrome metabolica e PWV (Pulse Wave Velocity) carotido-femorale, la cosiddetta rigidità arteriosa tipica delle persone ipertese, uno studio ha esaminato un sottogruppo di individui affetti da questa malattia che non erano ancora stati trattati in alcun modo. Questo studio ha rivelato quindi che la massa dei ventricoli sinistri degli individui ipertesi è superiore del 57,7% contro il 25,1% degli individui sani. Inoltre, i pazienti affetti da sindrome metabolica manifestavano pareti più spesse, una maggiore prevalenza di ipertrofia e una maggiore prevalenza di dilatazione atriale. I soggetti con sindrome metabolica avevano un'età significativamente più alta quando la loro frequenza cardiaca rallentava ($226,8 \pm 50,1\%$ vs. $201,8 \pm 30,8\%$; $p < 0,0001$) e un tempo di decelerazione dell'onda E più lungo ($17,5 \pm 1,6\%$ vs. $15,9 \pm 1\%$; $p < 0,002$). [5]

Dopo aver tenuto conto di altre variabili come il sesso, l'età, la gravità e la durata della pressione alta, la precedente terapia antipertensiva è efficace nel ridurre la significatività dei risultati. I risultati hanno mostrato che i soggetti con la sindrome

metabolica avevano 2,89 volte la possibilità di avere tessuto ventricolare ipertrofico rispetto a quelli senza sindrome.

La combinazione di più componenti della sindrome metabolica in un'unica variabile può aumentare significativamente i suoi effetti sulla funzionalità cardiaca. Ciò era evidente quando i modelli di regressione multivariata combinavano la sindrome metabolica con le sue singole componenti e questo denotava che le riduzioni della massa cardiaca causate da questa sindrome influivano negativamente su altre sue componenti. Inoltre, vale la pena notare che la riduzione della massa cardiaca è stata confermata in questi modelli in concomitanza alla sindrome metabolica; ciò suggerisce che anche le altre componenti della sindrome metabolica possono avere un effetto dannoso sulla struttura cardiaca.

Uno studio è stato mirato a soggetti ipertesi e un altro è stato fatto sulla popolazione complessiva, entrambi hanno dato risultati simili ai dati presentati. Un sottoinsieme della popolazione studiata per lo Strong Heart Study era costituito dalle comunità degli indiani d'America, che è stato esaminato in un'indagine longitudinale, questo gruppo aveva 1436 partecipanti non diabetici e il 61,2% di loro aveva la pressione bassa. Studiando la sindrome metabolica e la struttura e funzione cardiaca in questi partecipanti, i ricercatori hanno potuto analizzare l'impatto della sindrome metabolica sulla struttura e funzione cardiaca. I pazienti con sindrome metabolica presentavano maggiori dimensioni, massa, spessore e diametro del ventricolo sinistro. Inoltre, avevano una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra, che indica un aumento dello spessore nella porzione centrale della parete cardiaca, nonché un ridotto accorciamento della parete media rispetto ai pazienti non affetti da sindrome metabolica.

“Cuspidi et al.” ha scoperto che 448 persone di mezza età con sindrome metabolica mostravano complicazioni cardiache ed extra-cardiache più significative rispetto a quelle a cui non era stata diagnosticata la sindrome. Un altro studio recente ha scoperto che 14 su 354 pazienti con ipertensione primaria presentavano ipertrofia ventricolare sinistra, superiore all'1% previsto. Inoltre, hanno scoperto che la sindrome metabolica aumentava il rischio di microalbuminuria e anomalie strutturali carotidee in 15 casi. Questo aumento del rischio è dovuto a diverse possibili cause.

L'ipertrofia del miocita cardiaco è legata alla sindrome metabolica, ciò è dovuto all'insulino-resistenza e agli alti livelli di insulina, che sono considerati gli aspetti fisiopatologici chiave della sindrome. L'insulino-resistenza aumenta a causa dell'iperinsulinemia compensatoria, che è causata dall'esaurimento energetico dovuto all'insulino-resistenza. Ciò è stato dimostrato in modelli cellulari e animali, nonché in associazione con la sindrome metabolica. Inoltre, l'insulina può avere effetti trofici nel miocardio: studi su animali hanno dimostrato che i recettori del fattore di crescita insulino-simile-1 possono essere stimolati e il tessuto cardiaco può essere coltivato in coltura cellulare. L'aumento dei livelli di questi fattori di crescita può svolgere un ruolo nell'ipertrofia cardiaca dovuta all'iperinsulinemia compensatoria. Negli studi sugli effetti dell'insulina in vivo non è stata trovata una chiara correlazione tra l'insulina e l'aumento della massa cardiaca. Le persone hanno anche riportato risultati contrastanti per quanto riguarda la massa cardiaca quando sono stati eseguiti studi in vitro, questo era dovuto al fatto che il corpo umano reagisce in modo diverso all'insulina rispetto ad altri ormoni, l'insulina può aumentare la ritenzione di sodio o aumentare i livelli di

endotelina-1 attraverso meccanismi indiretti e questo può influenzare la massa ventricolare. Inoltre, può causare l'attivazione simpatica attraverso i meccanismi menzionati o l'aumento dei livelli di insulina.

Leptina e angiotensina II sono ormoni peptidici che possono indicare la presenza di sindrome metabolica e ipertrofia ventricolare sinistra. La leptina può indurre la divisione dei cardiomiociti, mentre l'Ang II può contribuire all'aumento della massa cardiaca. La divisione dei cardiomiociti è un processo naturale che il corpo esegue per mantenere la funzionalità cardiaca. Inoltre, il 30% dei soggetti con MetS può mostrare una risposta positiva all'Ang II. Inoltre, uno studio recente ha indicato che oltre la metà dei partecipanti con sindrome metabolica ha mostrato risultati positivi durante il test dell'effetto dell'Ang II sulle cellule del miocardio. Anche i tassi di escrezione di albumina più elevati meritano ulteriore attenzione, le ricerche hanno mostrato che le persone con sindrome metabolica avevano un tasso di escrezione di albumina superiore del 36,2% rispetto a quelli senza. Inoltre, più di un terzo dei soggetti con sindrome metabolica presentava microalbuminuria, ovvero quando il livello di albumina urinaria è inferiore a 300 mg/giorno ($p=0,002$).

Tutti questi rapporti concordano sul fatto che si riscontrano spesso alti tassi di microalbuminuria nei soggetti con MetS. Inoltre, uno studio trasversale basato sui dati NHANES III ha concluso che un indice di massa corporea elevato e un basso colesterolo HDL sono fortemente correlati alla microalbuminuria. Infine, l'analisi dei dati NHANES III ha mostrato che oltre 5360 civili americani non istituzionalizzati avevano la sindrome metabolica. Pertanto, questi risultati confermano i dati della ricerca precedente e supportano le linee

guida NCEP esistenti. L'Organizzazione Mondiale della Sanità riconosce la microalbuminuria come criterio per la diagnosi di sindrome metabolica, tuttavia, alcuni medici ritengono che non dovrebbe far parte della diagnosi. Alcuni ritengono che l'insulino-resistenza non sia associata alla microalbuminuria in tutti i rapporti, ma solo in alcuni rapporti. È risaputo che i livelli di microalbuminuria sono un importante predittore delle condizioni di salute cardiovascolare, è indice di problemi cardiovascolari e rischio di morte.

Uno studio europeo ha recentemente scoperto che avere microalbuminuria insieme ad altri componenti della sindrome metabolica aumenta il rischio di morte per malattie cardiovascolari di una persona di 16 volte maggiore rispetto alla sola obesità, ipertensione o elevati livelli di colesterolo LDL. Questa scoperta può aiutare a spiegare perché le persone con la sindrome hanno un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. Le ricerche hanno rivelato un aumento della quantità di retinopatia ipertensiva di grado I e II nei soggetti con sindrome metabolica, ciò è stato visto confrontando individui con sindrome metabolica con quelli che non l'avevano. Lo studio ARIC ha recentemente intervistato 11.265 partecipanti.

Sebbene attualmente si sappia poco sul significato di questa scoperta, gli studi che coinvolgono le associazioni tra i primi due stadi della retinopatia ipertensiva e potenziali problemi cardiovascolari hanno prodotto risultati incoerenti. Ciò che si sa della rigidità aortica è che ha costantemente predetto la mortalità e la morbilità cardiovascolare. Inoltre, l'esame clinico e il valore prognostico dell'aumentata rigidità delle grandi arterie hanno mostrato risultati coerenti, l'aumento della rigidità aortica ha costantemente predetto complicanze cardiovascolari.

PWV è la misura più comunemente usata della rigidità arteriosa, l'onda del polso che viaggia attraverso un'arteria dimostra quanto sia flessibile la parete dell'arteria dalla velocità con cui viaggia lungo l'albero arterioso, in altri termini, più la parete è elastica, più velocemente l'onda del polso la attraversa.

La malattia cardiovascolare è causata dalla rigidità arteriosa, dall'aorta e dai suoi primi rami. Una misurazione PWV lungo le arterie che si diramano dall'aorta è una misurazione clinicamente più rilevante di una misurazione eseguita lungo l'aorta stessa. In uno studio in cui sono stati valutati pazienti non diabetici con ipertensione essenziale, livelli più elevati di sindrome metabolica nei soggetti hanno provocato un aumento della velocità dell'onda del polso carotideo-femorale (PWV). Questo aumento della rigidità aortica è rimasto significativo dopo il controllo per età, sesso e pressione arteriosa sistolica media nelle 24 ore. Tuttavia, questo risultato non era più significativo dopo ulteriori aggiustamenti per il tasso di escrezione di albumina e il controllo per età, sesso e livelli di pressione arteriosa.

Questi risultati possono essere spiegati perché la funzione endoteliale compromessa può essere riflessa dalla microalbuminuria. Diversi studi suggeriscono che l'endotelio è un importante regolatore della rigidità arteriosa. Gli scienziati hanno scoperto che la velocità dell'onda del polso aortica differisce tra i gruppi di sindrome metabolica e no. Uno studio, il Baltimore Longitudinal Study on Aging, ha scoperto un aumento della rigidità dell'arteria carotidea nei soggetti con sindrome metabolica.

La sindrome metabolica comprende molte componenti, ciascuna aumenta il danno cardiovascolare e renale così come il rischio di sviluppare ipertensione. Questo perché più linee di evidenza

indicano che questa sindrome aumenta la quantità di danni agli organi chiave. Successivamente, l'aumento del rischio cardiovascolare è associato alla diagnosi di sindrome metabolica. Valutando il rischio cardiovascolare del paziente in base alla presenza della sindrome metabolica, un medico può comprendere meglio la sua salute generale e determinare la migliore linea d'azione verso il trattamento. Una volta che questa condizione è stata diagnosticata, l'implementazione di appropriati cambiamenti nello stile di vita e la somministrazione di farmaci adeguati possono migliorare notevolmente le possibilità di sopravvivenza dei pazienti.

3. PREVENZIONE E TRATTAMENTO

3.1 L'importanza dello stile di vita

La Sindrome Metabolica come abbiamo visto è il risultato di un aumento dell'introito calorico che supera le richieste metaboliche ma anche di diversi altri fattori; pertanto, per ottenere una prevenzione o cercare di non peggiorare l'andamento della sindrome andando incontro a patologie cardiovascolari e diabete di tipo 2 è essenziale attuare un cambiamento nello stile di vita. Ciò include il mantenimento di un peso corporeo ideale, che può essere raggiunto attraverso la riduzione del peso del 7-10% del peso corporeo di base per un periodo di 6-12 mesi. [5] L'apporto calorico dovrebbe essere ridotto di un certo numero di calorie al giorno in base alla necessità per facilitare il processo. I cambiamenti nella dieta possono anche avere un impatto positivo su altri componenti della Sindrome Metabolica oltre che nel prevenirla, infatti una dieta a basso contenuto di grassi saturi trans, colesterolo, sodio e zuccheri semplici può aiutare con dislipidemia, iperglicemia e ipertensione. Tuttavia, le diete ricche o molto povere di grassi possono esacerbare la dislipidemia aterogena, quindi di solito si raccomanda che il 25-35% dell'apporto calorico giornaliero provenga da grassi sani.

La chirurgia bariatrica ha dimostrato di essere una scelta saggia per coloro che sono patologicamente obesi e non riescono, anche a causa di difetti genetici, a perdere peso naturalmente. Questa procedura facilita la perdita di peso, che a sua volta migliora vari aspetti legati alla Sindrome Metabolica. L'esercizio fisico regolare aiuta a bruciare le calorie in eccesso e a favorire la perdita di peso, riducendo efficacemente il rischio di malattie

cardiovascolari e diabete. Per prevenire e migliorare la sindrome metabolica vari studi hanno dimostrato l'importanza dell'attività fisica svolta regolarmente durante la settimana e anche l'adozione di uno stile di vita più attivo. [1]

Incorporare l'attività fisica e l'esercizio fisico nel proprio stile di vita è fondamentale per mantenere l'equilibrio energetico e la salute generale. Mentre l'esercizio fisico aiuta indubbiamente a bruciare calorie, i suoi benefici vanno oltre quest'aspetto. L'esercizio fisico costante e l'aumento della pressione arteriosa portano a cambiamenti strutturali nelle fibre muscolari, in particolare un aumento del numero di mitocondri. Questo processo comporta anche la secrezione di ormoni metabolicamente vantaggiosi come l'irisina, che aiuta a invertire la resistenza all'insulina muscolare. Inoltre, l'esercizio aiuta a ridurre la lipogenesi epatica postprandiale per una funzione metabolica ottimale.

I dati NHANES dal 1988 al 2010 mostrano che con l'aumento del BMI e della WC medi degli adulti statunitensi, è aumentata anche la percentuale di adulti che non hanno svolto alcuna attività fisica nel tempo libero. Lo studio afferma che le donne hanno riportato un aumento del 19,1%, mentre gli uomini dell'11,4% di stile di vita sedentario nel tempo libero. Sorprendentemente, l'apporto calorico è rimasto costante durante questo periodo e le tendenze di BMI e WC sono state collegate maggiormente alla sedentarietà piuttosto che all'apporto calorico maggiore.

Nuove scoperte del Center for Disease Control and Prevention (CDC) rivelano che il 40,8% degli adulti americani conduce uno stile di vita inattivo, impegnandosi in meno di 10 minuti di attività fisica moderata o vigorosa a settimana tra lavoro, trasporti e tempo libero. Sebbene i dati sull'attività fisica

nei paesi in via di sviluppo non siano prontamente disponibili, l'adozione delle usanze occidentali ha portato ad un aumento della sedentarietà, dovuto ad un maggior tempo trascorso in casa a guardare la TV o giocare ai videogiochi e un maggiore utilizzo delle automobili per i trasporti. Uno stile di vita così sedentario contribuisce in modo significativo all'aumento della Sindrome Metabolica.

Studi come Predimed hanno dato prove convincenti che attestano l'impatto vantaggioso della dieta mediterranea tradizionale nel contrastare il diabete e la sindrome metabolica.

[14]

Sebbene una dieta specifica e l'integrazione di alcuni fitofarmaci specifici possa essere efficace, non è una soluzione definitiva. Per fermare e gestire l'epidemia di Sindrome Metabolica è necessario un approccio immediato e onnicomprensivo da parte della società e del governo, la società deve aumentare la consapevolezza al di là della comunità medica riguardo l'impatto significativo della sindrome metabolica sulla salute globale. Ciò è possibile organizzando discussioni, dibattiti, conferenze e utilizzando efficacemente i mass media che possono educare il popolo in generale su questioni rilevanti.

Lo sviluppo di una cultura rivolta alle sane abitudini dovrebbe essere l'obiettivo della nostra società. La ricerca scientifica ha dimostrato che la Sindrome Metabolica è meno frequente nei soggetti che consumano prodotti a base di cereali integrali rispetto ai carboidrati raffinati, questo grazie alla maggiore ricchezza di fibre che rende il carico glicemico inferiore.

L'elaborazione di leggi che prevedano uno sforzo sociale globale per combattere l'obesità e la sindrome metabolica è fondamentale per il successo.

Per garantire benefici per la salute i governi possono adottare misure proattive come l'introduzione di lezioni di cucina di base e conoscenze nutrizionali nelle scuole secondarie, il che potrebbe ridurre il consumo di cibi fast food. Incorporare parchi e percorsi pedonali nei piani di sviluppo urbano è un altro metodo utilizzato dai governi per promuovere stili di vita più sani e attivi. Una città latino-americana ha attuato una strategia unica vietando l'uso delle automobili una domenica al mese e il risultato è stato sorprendente: le strade brulicavano di bambini e adulti che giocavano a calcio e non c'erano macchine in vista. Inoltre, i governi dovrebbero guidare l'educazione degli operatori sanitari sull'enorme costo economico dell'epidemia di Sindrome Metabolica e imporre incentivi per le cure preventive. Ma non solo i medici sono adatti per le cure preventive e l'inserimento di un Chinesiologo nell'ambito della prevenzione primaria della Sindrome Metabolica sarebbe ottimale.

È responsabilità degli operatori sanitari quella di guidare la società verso una comunità solida che non solo sia libera da malattie contagiose, ma promuova anche l'attività fisica per condurre una vita lunga e sana. La maggior parte dei medici tende a trascurare l'importanza di buone abitudini alimentari e di un'adeguata attività fisica settimanale per i propri pazienti, invece, una piccola spinta da parte dei medici durante le visite regolari nell'affrontare queste tematiche importanti può fare una differenza sostanziale nell'incoraggiare i pazienti a adottare abitudini più sane. Numerosi casi di Sindrome Metabolica sono dovuti a cause iatrogene. In particolare, i moderni farmaci antidepressivi e antipsicotici sono stati ritenuti un importante colpevole, ma anche i farmaci per l'HIV portano con più facilità all'obesità, il che rende essenziale avvertire i pazienti dei

potenziali effetti collaterali e istruirli sulle misure preventive in una fase precoce. [1]

3.2 Utilizzo di terapie farmacologiche e regime alimentare dietetico

Numerosi studi hanno approfondito la connessione tra lo stato pro-infiammatorio e pro-trombotico nella sindrome metabolica. Uno di questi ha rivelato che le statine, impiegate nella cura del colesterolo, possono abbassare i livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) nel sangue a testimonianza delle sue proprietà antinfiammatorie. In una recente ricerca condotta da "Gladys P. Velarde et al.", un gruppo di donne con diagnosi di Sindrome Metabolica sono state trattate per 3 mesi con atorvastatina ad alta intensità, ci si è concentrati sulla valutazione di vari marcatori come lipogenesi, infiammazione e trombogenesi, non ha incluso donne con malattie cardiovascolari o diabete. Nonostante queste donne avessero un rischio inferiore di patologia aterosclerotica a 10 anni, l'atorvastatina ha portato ad una marcata riduzione dei livelli di colesterolo totale, LDL-C e Apo-B, nonché ad un notevole aumento del rapporto tra Apo-A1 e Apo-B. Tuttavia, non vi è stato alcun cambiamento nell'Apo-A1, nei livelli di leptina umana o nei marcatori lipogenici. [3] Tuttavia, i farmaci a base di statine presentano anche numerosi effetti collaterali tra i quali la rabdomiolisi, che si manifesta con debolezza, crampi

muscolari e urine di colore scuro, ma possono aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro.

Altri farmaci impiegati nella cura della Sindrome Metabolica sono quelli anti-iperglicemici, di tutti i farmaci tradizionali approvati, la metformina si è dimostrata la più efficace nel contrastare la Sindrome Metabolica. Si distingue rispetto agli altri farmaci antidiabetici perché il suo meccanismo d'azione non è ancora del tutto compreso, in quanto simula i benefici dell'esercizio fisico. Nonostante come tutti i farmaci rispetto a quest'ultimo presenta effetti collaterali.

In uno studio clinico "Diabetes Prevention Program" i ricercatori hanno esaminato se le stime di prevalenza di MetS potessero essere modificate attraverso cambiamenti nello stile di vita che comprendevano la perdita di peso indotta dall'esercizio fisico e dalla dieta o il trattamento con metformina. Lo studio ha monitorato 3.234 partecipanti per più di 3 anni, monitorando l'incidenza di nuovi casi di Sindrome Metabolica e la guarigione di quelli esistenti in diversi gruppi di trattamento rispetto ad un gruppo di controllo placebo. In particolare, poiché lo studio includeva individui con ridotta tolleranza al glucosio, il 53% dei partecipanti soddisfaceva i criteri Sindrome Metabolica all'inizio. Il gruppo che seguiva uno stile di vita sano con attività fisica e dieta ha dimostrato una diminuzione del 41% di incidenza di Sindrome Metabolica, la più significativa, mentre il gruppo trattato con metformina una riduzione del 17% rispetto al gruppo di controllo con trattamento placebo. Inoltre, tra coloro che soddisfacevano i criteri di Sindrome Metabolica all'inizio dello studio, il gruppo che seguiva uno stile di vita sano aveva un tasso di prevalenza a 3 anni significativamente inferiore, pari al 38%. Il 23% di quelli nel gruppo trattato con metformina e il 18% di quelli nel gruppo placebo non hanno più mostrato la

sindrome. Tuttavia, non è chiaro se questi risultati siano coerenti anche per la popolazione che non presenta una ridotta tolleranza al glucosio. [3]

Per quanto riguarda le abitudini alimentari la nostra dieta mediterranea può rappresentare un efficace modo di prevenire e trattare la sindrome metabolica cercando di limitare la formazione di grasso viscerale metabolicamente attivo, risulta essere anche protettiva per gli anziani e non solo, affetti da malattie croniche.

La Dieta Mediterranea, ricca di frutta, verdura, cereali integrali e grassi polinsaturi, è un piano alimentare ben bilanciato che enfatizza la riduzione del consumo di carne e latticini pur consentendo un consumo moderato di alcol, in particolare vino rosso. La ricerca scientifica ha dimostrato che la Sindrome Metabolica è meno frequente nei soggetti che consumano prodotti a base di cereali integrali rispetto ai carboidrati raffinati, questo grazie alla maggiore ricchezza di fibre che rende il carico glicemico inferiore.

Nel 2010, l'UNESCO ha riconosciuto il potenziale di questa dieta per migliorare la longevità e mantenere la salute generale. La dieta mediterranea è un tesoro di sostanze nutritive che possiedono proprietà antinfiammatorie, antitumorali e riducono il rischio di obesità. Con una combinazione di elementi antiossidanti, fibre e grassi sani, serve come misura preventiva cruciale contro l'insorgenza di molte malattie croniche, riducendo in ultima analisi i costi sanitari.

Lo stesso studio Predimed ha rivelato che anche una semplice oncia di olio extra vergine di oliva incorporato come supplemento in una tipica dieta in stile occidentale può ridurre l'insorgenza di ipertensione e Sindrome Metabolica. Attraverso una revisione sistematica completa, è stato dimostrato che i

polifenoli alimentari possono avere un effetto positivo su molteplici aspetti della sindrome metabolica, specialmente a dosi elevate, è stato dimostrato che i polifenoli come l'isoflavone di soia, l'esperidina, gli agrumi e la quercetina migliorano il metabolismo dei lipidi. Gli integratori di cacao sono stati efficaci nel trattamento dell'ipertensione e dei livelli di zucchero nel sangue e il tè verde è stato considerato utile per ridurre l'indice di massa corporea, la circonferenza vita ed il miglioramento del metabolismo dei lipidi.

L'estratto di rosmarino, ricco di acido carnosico, si è dimostrato efficace nel mitigare l'obesità indotta da una dieta ricca di grassi e la sindrome metabolica nei topi. Allo stesso modo, in uno studio di 16 settimane, l'integrazione di 3 g di cannella ha prodotto miglioramenti significativi in tutti i componenti della sindrome metabolica per una coorte dell'India settentrionale.

[1]

3.3 Il beneficio dell'autofagia indotta dall'attività fisica nella sindrome metabolica

L'autofagia è un processo catabolico che avviene all'interno delle cellule ed è finemente regolato ed evolutivamente conservato. Svolge un ruolo vitale nel riciclaggio di materiali cellulari come proteine, lipidi e carboidrati, degradando anche gli organelli danneggiati e altri materiali di scarto cellulare che possono essere dannosi se non eliminati, ciò si traduce nel rinnovamento e nel corretto funzionamento degli organelli intracellulari. Nei lisosomi, l'autofagia è responsabile del riciclaggio delle sezioni cellulari ancora utilizzabili, della riduzione dei rifiuti cellulari e della protezione e del mantenimento dell'energia cellulare, elementi che contribuiscono alla sopravvivenza cellulare. Sebbene sia principalmente un meccanismo citoprotettivo, un'eccessiva autodegradazione può essere dannosa. L'attività autofagica è anche fondamentale per il metabolismo cellulare, la risposta immunitaria, il controllo del ciclo cellulare, lo sviluppo e la differenziazione e infine l'apoptosi ovvero la morte cellulare. La mancata regolazione dell'autofagia può portare problemi a vari organi tra cui il fegato, il cuore e il cervello per poi degenerare in vere e proprie patologie quali il diabete, l'obesità, le malattie cardiovascolari e il cancro. La disfunzione dell'autofagia innescata dalle malattie infiammatorie può svolgere un ruolo chiave nell'insorgenza della sindrome metabolica, poiché l'autofagia è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi metabolica cellulare. Ciò è stato stabilito attraverso modelli animali in cui sono state indotte alterazioni genetiche, come il knock out del gene autofagico essenziale ATG7 nelle cellule beta pancreatiche, che ha portato all'intolleranza al glucosio e all'aumento della suscettibilità al

diabete, al contrario, la sovra espressione di ATG5 ha migliorato il profilo metabolico dei topi più anziani. Gli effetti dell'autofagia sui Sindrome Metabolica sono ulteriormente dimostrati dal legame tra insufficienza autofagica sistemica e progressione dall'obesità al diabete. Presi insieme, questi risultati sottolineano il ruolo cruciale dell'autofagia nella regolazione dei processi metabolici ed evidenziano il suo potenziale come obiettivo per migliorare la salute metabolica. [6]

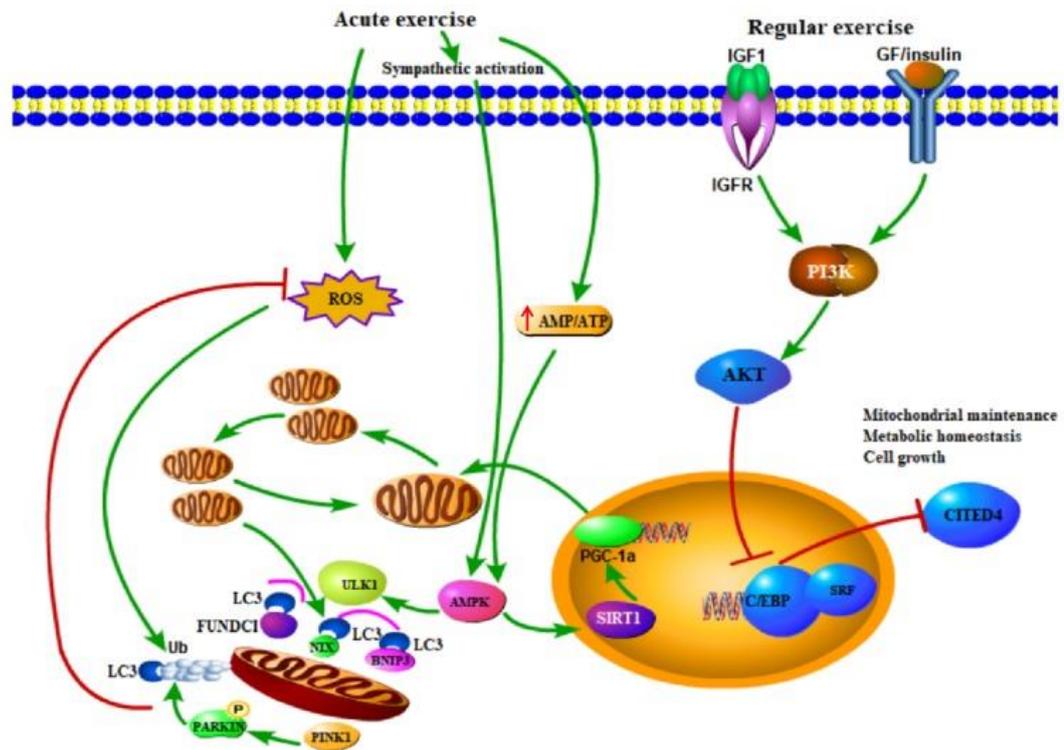
Secondo uno studio recente, l'imitazione della dieta chetogenica attraverso un regime di digiuno di quattro giorni a basso contenuto di calorie, proteine e carboidrati ma ricco di grassi promuove la generazione di cellule beta pancreatiche e inverte i fenotipi. Infatti il digiuno mette in atto il meccanismo di autofagia e pertanto riduce l'attività della protein-chinasi A mTOR, induce la produzione di Sox2, Neurogenina 3 e stimola la produzione di insulina. [1] Non solo attraverso il digiuno e diete drastiche come la chetogenica però si può mettere in atto il processo di autofagia. Esiste infatti una correlazione molto importante e meno difficile da mettere in atto anche con l'attività fisica, la letteratura recente ha portato alla luce il ruolo cruciale della mitofagia, una forma di autofagia selettiva dei mitocondri in condizioni di stress energetico come la fame, l'obesità e l'esercizio fisico prevede una rimozione tempestiva dei mitocondri danneggiati o vecchi ed è vitale per mantenere l'omeostasi cardiaca. In particolare, la ricerca passata ha rivelato che l'esercizio non solo induce transitoriamente la mitofagia cardioprotettiva, ma aiuta anche a mantenere un livello adeguato di mitofagia nel tempo, di conseguenza, la mitofagia potrebbe essere la chiave per comprendere l'impatto dell'esercizio sulla salute generale del corpo. Questa breve panoramica si concentra sull'evidenziare il ruolo critico della

mitofagia nel modo in cui l'esercizio avvantaggia il sistema cardiovascolare. Uno studio a livello cellulare ha rivelato che l'ipertrofia innesca vari meccanismi che migliorano la sopravvivenza cellulare, come il controllo della qualità delle proteine, la sintesi proteica per la crescita cellulare, la produzione di antiossidanti, l'autofagia lisosomiale e l'adattamento mitocondriale. Recenti ricerche mostrano che l'attività della telomerasi e la lunghezza dei telomeri, marcatori cruciali per l'invecchiamento sano e la senescenza cellulare, sono stati promossi dall'allenamento di endurance e dall'HIT (High Interval Training). [7] L'attività fisica ha un effetto positivo anche sullo stress cardiometabolico associato all'invecchiamento, mediato dall'autofagia. Recenti ricerche hanno fatto luce sul ruolo fondamentale dei mitocondri nei benefici cardiovascolari dell'attività fisica, il rimodellamento mitocondriale è un fattore chiave negli adattamenti indotti dall'esercizio, influenza la funzione mitocondriale, la dinamica e il loro turnover per una migliore rete metabolica. Le prove dimostrano che il fattore di trascrizione EB (TFEB) svolge un ruolo molto importante nella biogenesi mitocondriale indotta dall'esercizio e nell'assorbimento del glucosio, rendendolo un mediatore essenziale per l'adattamento metabolico. L'esercizio stimola l'aumento della biogenesi mitocondriale, che richiede la rimozione di organelli disfunzionali tramite la mitofagia per prevenire la morte cellulare. Pertanto, il potenziale cardioprotettivo dell'esercizio è principalmente legato alla mitofagia, numerosi studi hanno studiato i percorsi a monte della biogenesi mitocondriale e della mitofagia indotte dall'esercizio, portando a una comprensione più profonda dell'impatto dell'esercizio sull'integrità mitocondriale. Ad esempio, la fosforilazione di AMPK e ULK1, entrambe

fondamentali per il targeting dei lisosomi nei mitocondri, è stimolata dall'esercizio. PGC-1 α , un coattivatore trascrizionale, svolge un ruolo fondamentale nella mediazione delle risposte indotte dall'esercizio sui mitocondri e interagisce con fattori di trascrizione nucleare come PPAR β e ERR per promuovere la biogenesi mitocondriale e migliorare il metabolismo energetico mitocondriale. Tuttavia, la sovraespressione di PGC-1 α può sopprimere i livelli di FoxO1/3 e la mitofagia nei muscoli di immobilizzazione-rimobilizzazione. Inoltre, la cascata IGF-1/PI3K/Akt regola le funzioni cellulari tra cui la crescita cellulare, il metabolismo del glucosio e il ricambio mitocondriale, contribuendo agli adattamenti cardiaci cronici dopo l'esercizio. L'inibizione del fattore di trascrizione C/EBP β da parte di Akt facilita il rilascio di fattori di risposta sierica (SRF) per legarsi al promotore del gene bersaglio. Questa interazione stimola il mantenimento di una rete mitocondriale sana, promuovendo l'ipertrofia cardiaca. Questi risultati, illustrati nella forniscono informazioni sull'ampio meccanismo alla base della mitofagia innescata dall'esercizio nell'ambito della sindrome metabolica.

[7]

Figura 6- Mitofagia indotta dall'attività fisica



(Fonte:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912418/>)

Come vediamo in figura 6 L'adattamento mitocondriale nel muscolo cardiaco dopo l'attività fisica comporta un complesso meccanismo di vie di segnalazione. Durante l'esercizio, la mitofagia aumenta attraverso la fosforilazione di AMPK e ULK1. L'AMPK, attivato da una serie di segnali, tra cui l'aumento del rapporto AMP/ATP e l'attivazione simpatica, promuove sia la mitofagia che la biogenesi mitocondriale attraverso la regolazione della PGC-1α. Inoltre, l'esercizio fisico regolare innesca principalmente il percorso IGF1-PI3K-Akt, che prende di

mira i fattori di trascrizione nel nucleo e supporta la crescita cellulare, la sopravvivenza, l'omeostasi metabolica e il mantenimento mitocondriale. Anche il coinvolgimento di altri fattori come Sirt1, C/EBP β , Cited4 e SRF contribuisce al processo. In definitiva, questi meccanismi aiutano a rimuovere i mitocondri disfunzionali, ridurre i ROS e migliorare la qualità mitocondriale per una migliore funzione cardiaca. [7]

3.4 Il piano d'azione della World Health Organization sull'attività fisica 2018-2030

Nel 2010, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha redatto il documento "Raccomandazioni globali sull'attività fisica per la salute" nel quale chiarisce i vantaggi dell'attività fisica, quantifica i rischi dell'inattività fisica sui tassi di mortalità in tutto il mondo e delinea suggerimenti per l'attività fisica in tre fasce di età: 5-17 anni, 18-64 anni e >65 anni. L'inattività fisica rappresenta il 6% di tutti i decessi in tutto il mondo, con circa 3,2 milioni di decessi all'anno. È il quarto fattore di rischio più significativo, dietro solo all'ipertensione arteriosa (13%) e al consumo di tabacco (9%), ed è alla pari con l'iperglicemia (6%). Queste statistiche hanno spinto l'OMS a stabilire linee guida per l'attività fisica per le suddette fasce di età. [9] L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda ai bambini e agli adolescenti dai 5 ai 17 anni di impegnarsi in attività fisiche come praticare

sport, attività ricreative ed educazione fisica. Queste attività possono essere pianificate all'interno della famiglia, della scuola o della comunità e offrono numerosi vantaggi. Aiutano a migliorare la funzione cardiorespiratoria, l'apparato muscoloscheletrico, cardiovascolare e metabolico. Inoltre, l'attività fisica può ridurre i sintomi di ansia e depressione. Per raccogliere questi benefici, si suggerisce che questa fascia di età svolga almeno 60 minuti di attività fisica di intensità moderata ogni giorno, con almeno 3 sessioni di attività aerobica a settimana. Impegnarsi in attività che superano questa durata offre benefici per la salute ancora maggiori. Gli individui nella fascia di età compresa tra 18 e 64 anni dovrebbero impegnarsi in attività fisiche che implicino esercizi ricreativi, lavorativi e di trasporto, insieme a faccende domestiche, sport o esercizio programmato. Queste attività sono orientate a migliorare la funzionalità del sistema cardiorespiratorio e muscoloscheletrico, riducendo anche il rischio di malattie non trasmissibili. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda un minimo di 150 minuti di attività fisica di intensità moderata o 75 minuti di attività fisica di intensità vigorosa a settimana, o una combinazione di entrambe. Le attività aerobiche sono altamente raccomandate, le attività fisiche devono durare più di 10 minuti per essere considerate benefiche. Gli adulti nella fascia di età compresa tra 18 e 64 anni dovrebbero impegnarsi in 300 minuti di attività aerobica di intensità moderata o 150 minuti di attività di intensità vigorosa ogni settimana per ulteriori benefici. Per risultati ottimali, i principali gruppi muscolari dovrebbero idealmente essere rafforzati due o più giorni alla settimana. Per le persone di età pari o superiore a 65 anni, le linee guida per l'attività fisica si allineano a quelle del gruppo di età precedente. Tuttavia, gli

obiettivi ora comprendono la prevenzione del declino cognitivo e della demenza. La durata settimanale raccomandata dell'attività fisica rimane invariata. Per le persone di età compresa tra 18 e 64 anni, l'OMS raccomanda l'attività fisica per mantenere l'equilibrio e prevenire problemi di salute. Tuttavia, per le persone di età superiore ai 65 anni con mobilità ridotta, si consiglia vivamente di svolgere un'attività fisica regolare per migliorare l'equilibrio e prevenire complicazioni di salute dovute alle cadute. Per risultati ottimali, si consiglia di eseguire le sedute almeno tre volte alla settimana. [9]

I lenti progressi compiuti nel cercare di aumentare i livelli di attività fisica praticata in tutto il mondo possono essere attribuiti principalmente a investimenti insufficienti ed una mancata consapevolezza generale. I rapporti recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno attirato l'attenzione sul fatto che il 25% degli adulti e addirittura il 75% degli adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni, non soddisfano i livelli di attività fisica raccomandati a livello mondiale. Contrariamente a quanto ci si possa aspettare durante la crescita economica, i livelli di inattività fisica sono aumentati. In alcune regioni, l'aumento può anche raggiungere un massimo del 70%, principalmente a causa dei cambiamenti nei modelli di trasporto, dell'urbanizzazione e dell'accresciuta dipendenza dalla tecnologia. [8]

L'esercizio settimanale incarna una parte significativa di uno stile di vita sano, fornisce un fattore protettivo e aiuta a convalidare la prevenzione e il trattamento delle principali malattie non trasmissibili (NCD) come malattie cardiovascolari, obesità e diabete. I valori culturali giocano un ruolo significativo nel determinare i livelli di attività fisica, in alcuni paesi del mondo ancora oggi l'accesso a programmi e luoghi in cui

praticare attività fisica sicuri e idonei è spesso limitato per alcuni gruppi di persone come donne, persone anziane, comunità svantaggiate e coloro che vivono con disabilità o malattie croniche. Il bilancio economico mondiale dell'inattività fisica ha raggiunto una stima di 54 miliardi di dollari internazionali in spese sanitarie dirette nel 2013, questa cifra è accompagnata da ulteriori 14 miliardi di dollari in costi di produttività persi, inoltre, l'inattività fisica è responsabile dell'1% e del 3% del carico economico associato ai costi sanitari. L'attività fisica è fondamentale per tutta la durata di vita di un individuo, evidenziando il suo significato nella prima infanzia per una crescita e uno sviluppo sani, così come negli adolescenti e ancor di più negli anziani. Per promuovere stili di vita sani e attivi duraturi, l'educazione fisica di qualità unita ad ambienti scolastici favorevoli è vitale per l'alfabetizzazione fisica e sanitaria, nell'ambito scolastico il gioco attivo e la ricreazione sono componenti cruciali di uno stile di vita sano. Per quanto riguarda gli adulti è importante integrare l'attività fisica nella loro giornata lavorativa, gli anziani, in particolare, possono raccogliere i benefici di un regolare esercizio fisico che promuove una solida salute fisica, mentale e sociale, sostenendo un invecchiamento sano. Con l'assistenza di operatori sanitari primari e secondari e la supervisione del chinesiologo le persone di tutte le età possono aumentare il loro livello di attività, riducendo il rischio di malattie non trasmissibili, ciò avvantaggerebbe anche la riabilitazione e il recupero dopo interventi. I progressi digitali offrono infinite possibilità per promuovere l'attività fisica in tutte le fasce d'età. Per correggere le attuali disparità di attività fisica è necessario un approccio globale "di sistema". Ciò comporta la combinazione di azioni politiche "a monte" che migliorano il sostegno sociale,

culturale ed economico per l'attività fisica con metodi che si rivolgono agli individui attraverso l'istruzione e l'informazione. Il piano d'azione globale identifica quattro obiettivi strategici che possono essere affrontati attraverso 20 azioni politiche universalmente applicabili, riconoscendo che ogni paese sta partendo da un punto diverso nei suoi sforzi per ridurre l'inattività fisica e la sedentarietà.

Per migliorare la salute personale, è fondamentale fornire a tutti l'accesso ad ambienti sicuri e di supporto, nonché una varietà di opportunità per l'attività fisica nella routine quotidiana. Aiutando il progresso sociale, culturale ed economico di tutte le nazioni, l'OMS si sforza di rafforzare le comunità globali. Un anno degno di nota è stato il 2013, in cui gli Stati membri hanno raggiunto un consenso rispetto a nove obiettivi specifici inseriti nel "Global Monitoring Framework". Questi obiettivi hanno facilitato la valutazione mondiale dei progressi nella prevenzione e nel controllo. L'obiettivo di questo piano d'azione è ridurre del 10% l'incidenza di un'attività fisica insufficiente negli adulti e negli adolescenti rispetto alla baseline del 2010. Per garantire che l'obiettivo sia raggiungibile e in linea con l'agenda 2030, questa proposta suggerisce di prorogare di cinque anni l'obiettivo del 2025. Questa proroga implica che gli Stati membri disporranno di un periodo di 12 anni (2018-2030) per attuare le loro politiche e intraprendere le azioni necessarie per raggiungere l'obiettivo. È stato proposto un aumento del 5%, che riflette l'ulteriore arco temporale disponibile per l'azione, in particolare dal 2025 al 2030. L'aumento è in linea con gli impegni già assunti per il 2025 da molti Paesi che utilizzano gli stessi indicatori e strumenti. L'obiettivo è stato fissato per rappresentare realisticamente l'entità dei progressi compiuti nei paesi con le migliori prestazioni che hanno ridotto con successo

l'inattività fisica negli ultimi anni. [8] I quattro principali obiettivi strategici sono:

- Stabilire società che siano attive

Per rivoluzionare l'intera società e favorire un cambio di paradigma che promuova la crescita. Sviluppare la conoscenza, la comprensione e la consapevolezza dei molteplici vantaggi di un'attività fisica costante, indipendentemente dall'età o dalle capacità.

- Favorire un ambiente dinamico

Sviluppare e sostenere contesti che difendano i diritti di ogni individuo ad avere accesso equo e protezione a un ambiente sicuro, indipendentemente dall'età o dal background, dove gli individui si possano impegnare costantemente nell'attività fisica, in base anche alle proprie capacità nelle loro località e aree urbane.

- Incentivare le persone a diventare più attive

Stabilire e pubblicizzare un'ampia gamma di opportunità e programmi in ambienti diversi è la chiave per incoraggiare le persone di tutte le età e capacità a impegnarsi in una regolare attività fisica. Sia individualmente, con la famiglia o all'interno delle comunità, dovrebbero essere enfatizzate opportunità accessibili e ampie per l'esercizio.

- Stabilire sistemi che funzionino attivamente

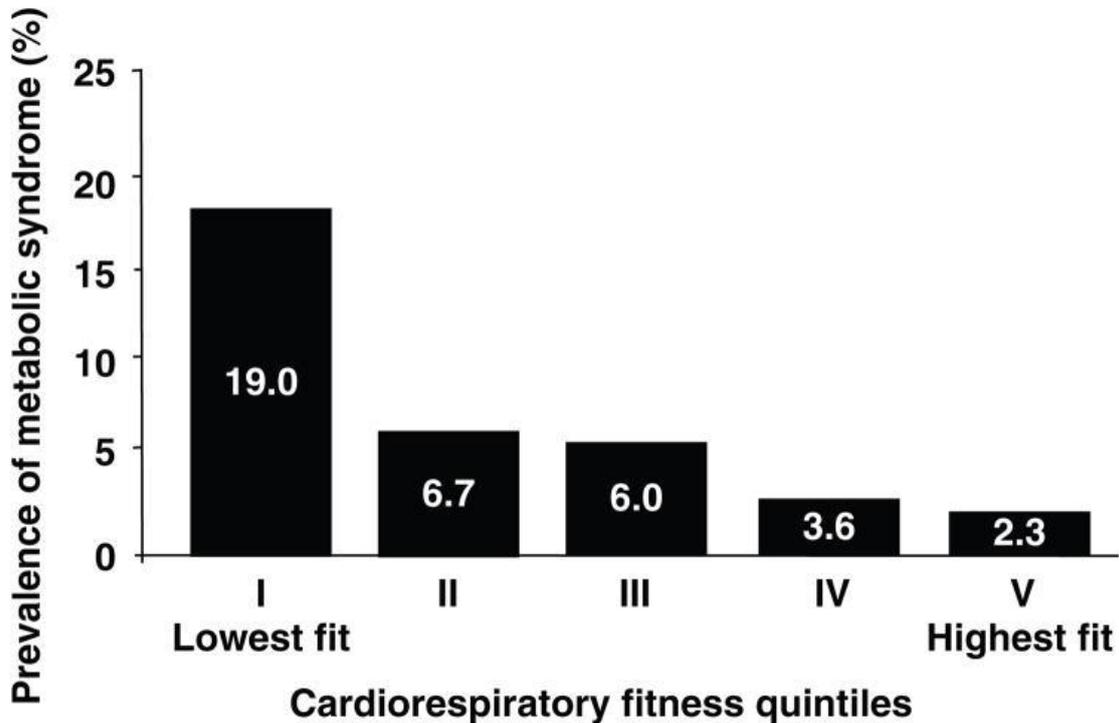
Per ottenere una mobilitazione e un'implementazione ottimali delle risorse, è essenziale coltivare la leadership, migliorare la governance, promuovere collaborazioni multisettoriali, migliorare la capacità della forza lavoro, dare priorità agli sforzi di advocacy e implementare sistemi informativi efficaci. La promozione dell'attività fisica e la riduzione del comportamento sedentario richiedono uno sforzo coeso a livello globale, nazionale e locale.

3.5 Evidenze scientifiche

I livelli di attività fisica svolgono un ruolo cruciale nella prevenzione e nel trattamento della Sindrome Metabolica, un importante problema di salute pubblica nel mondo. Diversi studi hanno ripetutamente dimostrato che il sovrappeso/obesità e l'inattività fisica contribuiscono in modo determinante alla patogenesi della MetS. Alcuni di questi hanno indicato che le persone con livelli di attività fisica inferiori hanno una maggiore prevalenza della patologia. In un campione basato sulla popolazione di 1069 uomini di mezza età senza T2D, CVD o cancro, "Lacca et al." hanno rilevato che coloro che si dedicavano a un'attività fisica moderata nel tempo libero di

un'ora a settimana circa o meno avevano il 60% di probabilità in più di sviluppare la sindrome metabolica rispetto a coloro che si impegnavano in almeno tre ore a settimana o più. Allo stesso modo, gli uomini con livelli di VO₂max di 29,1 ml/kg/min o meno avevano sette volte più probabilità di svilupparla rispetto a quelli con livelli di VO₂max di 35,5 ml/kg/min o superiori. Per le donne, è stata osservata una minore prevalenza all'aumentare dell'attività fisica in tutti i quintili CRF, che vanno dal 19,0% nel quintile meno in forma al 2,3% nel quintile più in forma, come misurato dal test di esercizio massimale su tapis roulant. [10] Inoltre, le donne che hanno raggiunto un livello massimo di MET (Metabolic Equivalent of Task) di 11 o più avevano da un terzo a un quarto delle probabilità di sviluppare la sindrome metabolica in tutti i gruppi di età rispetto a quelle che hanno raggiunto livelli massimi di MET inferiori. Allo stesso modo, gli uomini di mezza età che erano moderatamente e molto in forma avevano rapporti di probabilità basati su età e BMI di 0,55 e 0,26 rispettivamente, secondo un ulteriore studio.

Figura 8- Percentuale della Sindrome Metabolica in base al valore di fitness cardio-respiratorio



(Fonte:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129661/>)

Nella figura 8 l'immagine si riferisce ad uno studio longitudinale sull'attività fisica aerobica eseguito su oltre 7000 donne e condotto tra il 1979 e il 2000. Il numero di donne in ogni quintile era così suddiviso:

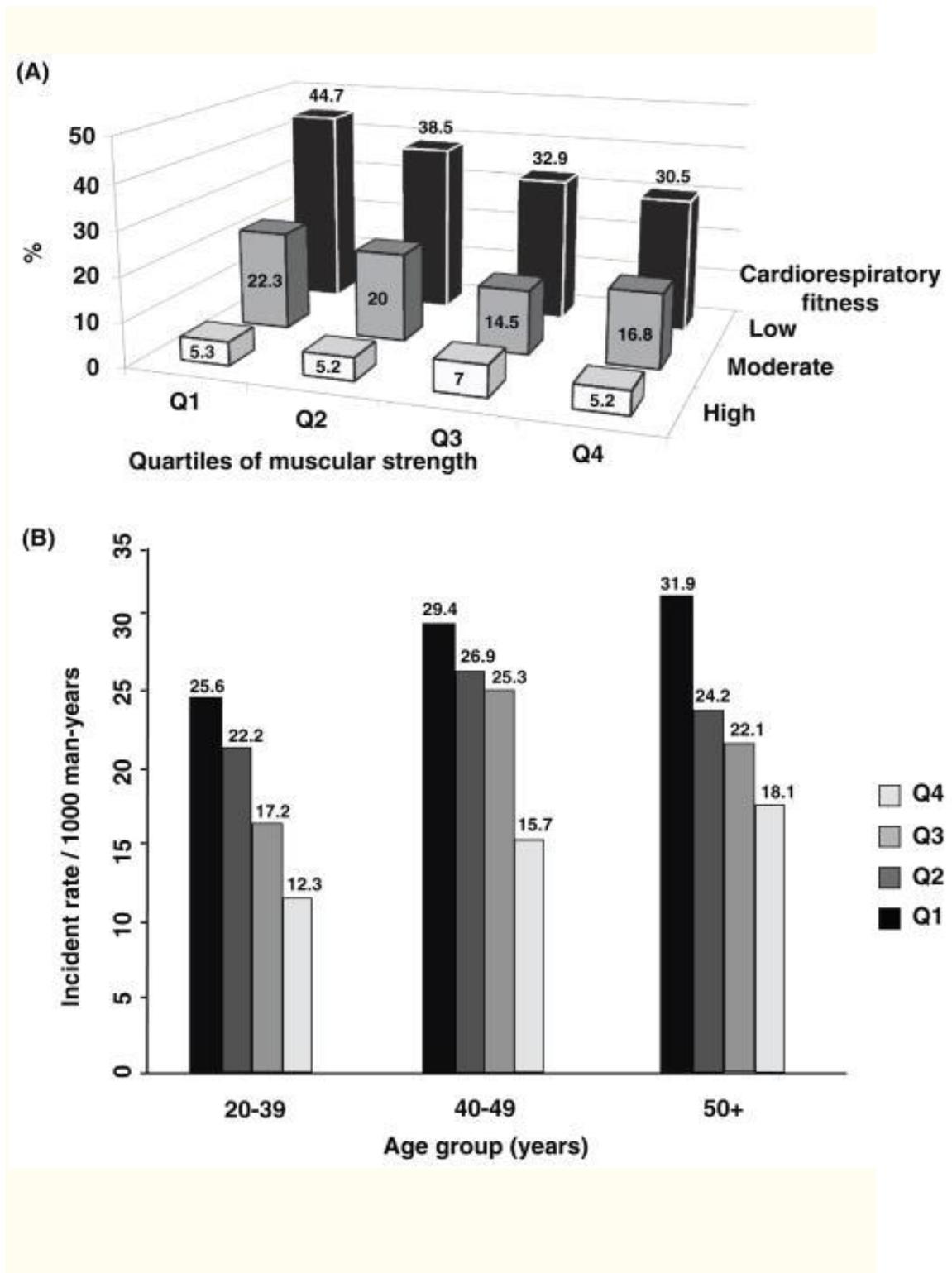
I: 796, II: 1173, III: 1241, IV: 1754, V: 2140

[10]

Lo studio ha anche trovato una significativa associazione inversa tra attività fisica e incidenza di SM quando gli uomini sono stati categorizzati in base al BMI, l'età e il numero di fattori di rischio metabolici al basale. Lo studio ha osservato che l'associazione

tra cardiorespiratory Fitness e sindrome metabolica prevalente è rimasta invariata anche dopo la gestione organizzata dei macronutrienti e altri potenziali fattori confondenti. È importante notare che il controllo dell'obesità non altera necessariamente la correlazione tra attività fisica e SM nella maggior parte dei casi. La prevalenza di componenti anormali della sindrome è inferiore negli uomini con una maggiore forza muscolare, secondo lo studio di "Jurca et al." sull'Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS). La distensione massima su panca e leg press (1-RM) con una ripetizione ha determinato l'associazione inversa tra ciascuna delle cinque componenti della SM e la forza muscolare. Ciò rimaneva vero anche dopo aver tenuto conto dell'età e di eventuale tabagismo, con il quartile con la forza muscolare più alta che mostrava un OR di 0,33 rispetto al quartile più basso. [10] Sorprendentemente, gli effetti della forza muscolare erano indipendenti sia dal fitness cardio-respiratorio che dal BMI. Durante il controllo della CRF, gli effetti della forza muscolare erano moderatamente attenuati, ma fitness aerobico e forza muscolare che condividevano comunque punti in comune. Ciò rafforza ulteriormente gli effetti preventivi sia della capacità aerobica che della forza muscolare sul rischio di Sindrome Metabolica. Inoltre, la forza muscolare era inversamente associata all'incidenza della patologia negli uomini di qualsiasi età. In un gruppo di 1019 adulti, la potenza muscolare ha mostrato una correlazione negativa con il punteggio di rischio di MetS. Tuttavia, quando è stata presa in considerazione la capacità aerobica, questa associazione inversa è stata indebolita. Inoltre, Atlantis et al. Ha osservato una maggiore incidenza di MetS, sulla base di entrambi gli standard ATP III e IDF, in quelli con bassa potenza muscolare.

Figura 9- Prevalenza sindrome metabolica in base a forza muscolare ed età



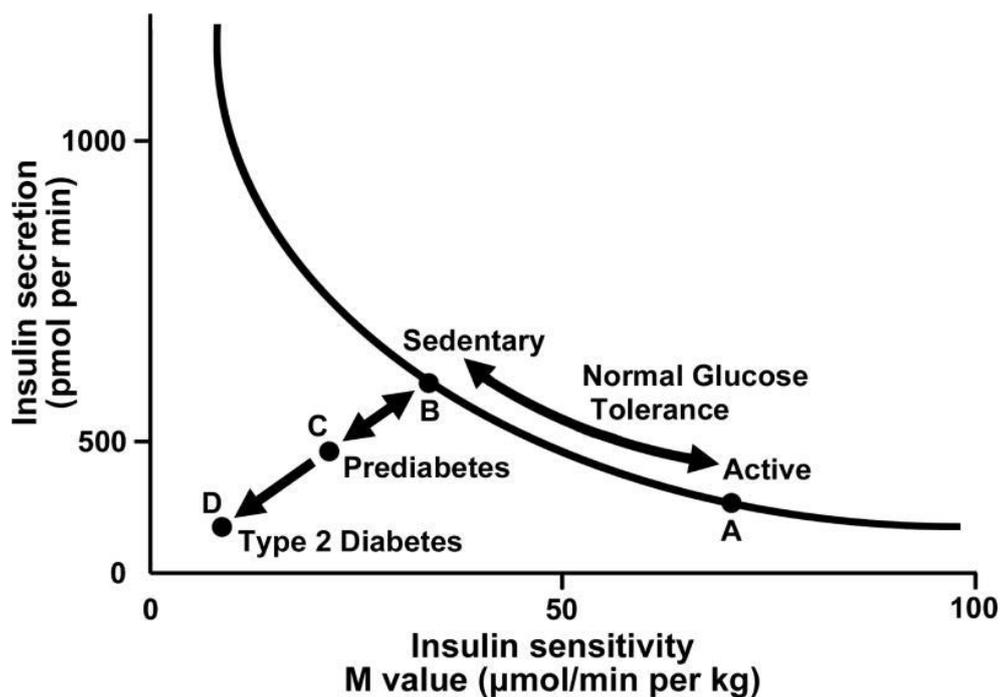
Q1 è il quartile più basso e Q4 quello più alto in base alla forza muscolare

(Fonte:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129661/>)

È noto che l'attività fisica influenza la sensibilità e la secrezione di insulina. Quando la secrezione di insulina non è in grado di compensare una diminuzione della sensibilità insulinica, questo può portare a livelli elevati di glucosio a digiuno, prediabete, ridotta tolleranza al glucosio e potenzialmente anche a sviluppare il diabete di tipo 2, a seconda della predisposizione genetica.

Figura 10- Curva della secrezione e sensibilità insulinica sulla base dei livelli di attività fisica praticata



(Fonte:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129661/>)

Questo grafico nella figura 10 illustra la relazione inversa tra la sensibilità e secrezione di insulina, evidenziando come una ridotta sensibilità all'insulina si traduca in un aumento della secrezione di insulina. Come illustrato, il passaggio da uno stato di attività fisica, dal punto A, ad uno stile di vita sedentario, nel punto B, può portare a una ridotta sensibilità all'insulina e ad un aumento della secrezione insulinica. Al contrario, l'allenamento fisico e l'aumento dei livelli di attività fisica, dal punto B al punto A, può aumentare la sensibilità all'insulina e ridurre la secrezione di insulina. Tuttavia, se la secrezione di insulina non riesce a compensare il declino della sensibilità all'insulina, punti da B a C, questo si traduce in prediabete ovvero ridotta tolleranza all'insulina e glicemia a digiuno elevata. Alla fine, sia la sensibilità all'insulina che la secrezione di insulina diminuiscono al punto D, portando allo sviluppo del diabete di tipo 2.

L'esercizio fisico regolare può ridurre efficacemente l'infiammazione nel corpo. Si ritiene che ciò si ottenga attraverso due meccanismi principali: la modulazione diretta del sistema immunitario e una diminuzione del grasso viscerale metabolicamente attivo, che porta a una riduzione delle citochine proinfiammatorie e delle chemochine rilasciate dagli adipociti. Gli studi hanno dimostrato che l'esercizio di resistenza può ridurre l'espressione del recettore Toll-like su monociti e macrofagi, portando a una diminuzione della segnalazione proinfiammatoria e dell'obesità. Nel frattempo, è stato scoperto che l'esercizio di tipo aerobico su Treadmill promuove un fenotipo di cellule immunitarie antinfiammatorie M2 e riduce l'infiltrazione di macrofagi nel tessuto adiposo. Anche il tessuto muscolo scheletrico svolge un ruolo fondamentale nella produzione e nella secrezione di citochine antinfiammatorie, che

hanno dimostrato di alterare la funzione e il fenotipo delle cellule immunitarie. Recenti ricerche forniscono prove convincenti che il tessuto muscolo scheletrico funziona come un organo endocrino che secerne vari fattori, con conseguenti cambiamenti metabolici nei tessuti periferici, è noto che queste miochine esercitano effetti umorali e potrebbero spiegare i benefici per la salute associati all'esercizio fisico regolare. Tra le presunte miochine attualmente prese in considerazione ci sono IL-6, IL-15, BDNF (Fattore neurotrofico derivato dal cervello, FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21 e Follistatin-like 1 e SPARC (Proteina secreta, acida e ricca di cisteina). L'interleuchina-6, la prima miochina identificata, migliora il turnover lipidico stimolando la lipolisi e l'ossidazione dei grassi, è interessante notare come stimoli anche lo smaltimento del glucosio contrariamente alla credenza popolare. IL-6 promuove anche altre citochine antinfiammatorie, come IL-1Ra e IL-10, mentre inibisce la produzione di quelle pro-infiammatorie di TNF α . [10] Inoltre, nuove proteine secrete dal proteoma del muscolo umano e del topo vengono studiate per i loro miglioramenti nella funzione delle cellule immunitarie e il potenziale per contenere la proliferazione delle cellule tumorali. Dato che i muscoli scheletrici rappresentano circa il 40% della massa corporea totale e svolgono un ruolo cruciale nell'assorbimento del glucosio mediato dall'insulina e nell'ossidazione degli acidi grassi, scoprire segnali dai muscoli che possono regolare l'equilibrio energetico e il metabolismo in tutto il corpo potrebbe avere applicazioni terapeutiche benefiche.

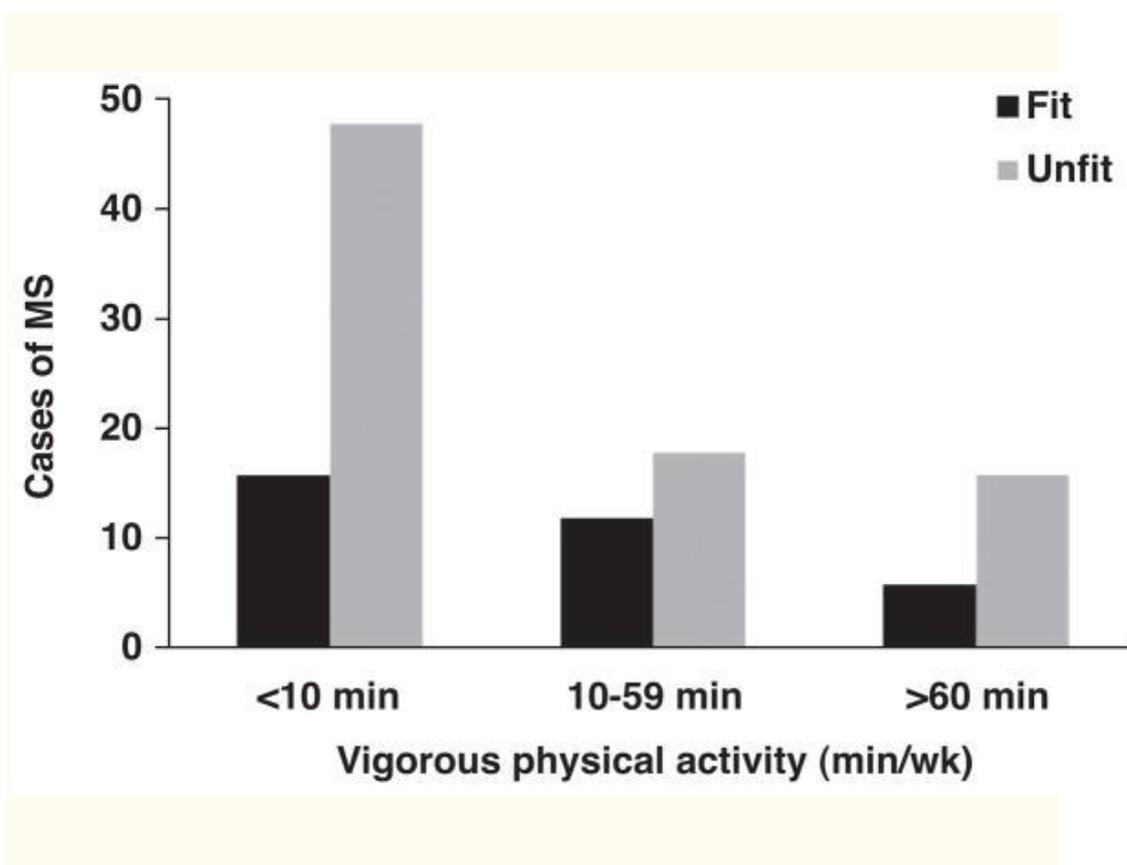
Livelli inferiori di fitness negli uomini sono stati collegati a maggiori probabilità di sviluppare fattori di rischio per la MetS, come pressione arteriosa sistolica elevata, trigliceridi sierici alti, glicemia elevata a digiuno e adiposità viscerale addominale con

probabilità riportate di 3,0. D'altra parte, gli uomini moderatamente in forma hanno dimostrato probabilità inferiori di sviluppare questi fattori di rischio con probabilità riportate di 10,1. L'importanza della forma fisica nel rischio di Sindrome Metabolica è sottolineata dallo studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), che ha indicato che bassi livelli di forma fisica aumentano le probabilità di sviluppo della Sindrome nella stessa misura dei tradizionali fattori di rischio. Uno studio su uomini di età compresa tra 40 e 59 anni ha ulteriormente supportato questa affermazione, mostrando una forte associazione tra i livelli di attività fisica e i fattori di rischio della Sindrome Metabolica, nonché il rischio di CDV e T2D. Coerentemente, un fitness cardio-respiratorio elevato è stato collegato a minori probabilità di sviluppo della SM e miglioramento della resistenza all'insulina, del colesterolo HDL, dei livelli di trigliceridi e della pressione sanguigna. Sebbene la quantificazione della forma fisica sia il modo più efficace per valutare il rischio, i questionari sull'attività fisica offrono un'alternativa per valutare grandi set di dati. Tuttavia, misurare con precisione il dispendio energetico dell'attività fisica è una sfida e studi precedenti si sono basati in gran parte sull'attività fisica auto-riportata per esaminare le associazioni con la Mets. Diversi studi hanno dimostrato che i livelli di attività sono fortemente legati alla patogenesi della Sindrome Metabolica, ad esempio, "Churilla e Fitzhugh" hanno utilizzato i dati NHANES 1999-2004 di 5.620 adulti americani e hanno scoperto che le stime di prevalenza della patologia tra gli adulti statunitensi variavano dal 21,9% al 36,3%, a seconda dei criteri utilizzati. È stato riscontrato che il quintile di attività fisica più alto prevedeva un odds ratio di 0,54 negli uomini e 0,50 nelle donne, rispetto al più basso. Allo stesso modo, lo studio Whitehall II,

che ha incluso 5.153 soggetti caucasici europei, ha trovato odds ratio di 0,52 e 0,78 per avere la sindrome metabolica tra i partecipanti impegnati in attività vigorose e moderate, rispettivamente. [10] Nello studio SMART (Second Manifestations of ARterial disease) condotto su 1.097 pazienti, la prevalenza della SM era inferiore nei pazienti fisicamente attivi rispetto a quelli che erano fisicamente inattivi. Inoltre, uno studio condotto su 2.164 partecipanti residenti in Portogallo ha rilevato che un livello più elevato di attività fisica era significativamente associato a una minore prevalenza di Sindrome Metabolica. Secondo le osservazioni di "Ford et al." su 1626 partecipanti del NHANES 1999-2000, gli individui che non hanno svolto alcuna attività fisica moderata o vigorosa durante il loro tempo libero avevano un rischio più elevato di sviluppare la Sindrome Metabolica (OR: 1,90) rispetto a quelli che si sono impegnati in 150 o più minuti di tali attività a settimana. Tuttavia, questo rischio è stato significativamente ridotto (OR: 0,33) nel gruppo ad alta attività per il tempo libero dopo aggiustamento per età, sesso, razza o etnia, stato di istruzione, abitudine al fumo e consumo di alcol. È interessante notare che nessuna associazione inversa di questo tipo è stata osservata per le attività fisiche legate al lavoro. Diversi studi longitudinali hanno stabilito una correlazione tra l'attività fisica e lo sviluppo della Sindrome Metabolica. Il "Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study", ad esempio, condotto su un periodo di follow-up di 4 anni, ha rilevato che gli uomini di mezza età che praticavano un'attività fisica strutturata o mantenevano uno stile di vita di $\geq 4,5$ MET per oltre 3 ore alla settimana manifestavano meno probabilità di sviluppare Sindrome Metabolica. Allo stesso modo, lo studio "Ely" del Medical Research Council, che ha seguito soggetti caucasici di mezza età

sani per 5,6 anni, ha rivelato che il dispendio energetico dell'attività fisica era un predittore affidabile della progressione verso la MetS, indipendentemente dalla capacità aerobica, dall'obesità e da altri fattori confondenti. Infine, lo studio di Oslo, condotto su 28 anni di follow-up, ha rilevato che l'attività fisica nel tempo libero era un predittore significativo di Sindrome Metabolica incidente negli uomini, con un rapporto di probabilità di 0,65. [10]

Figura 11- Casi di Sindrome Metabolica rapportati ai minuti settimanali impiegati nello svolgimento di attività fisica



(Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC412966>
1/) Copyright 2002 Associazione americana del diabete. Da Diabetes Care®, vol. 25, 2002; 1612-1618.

Lo studio "STRIDE", noto anche come Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise, ha rivelato che le persone che si sono impegnate in quantità minime di esercizio di intensità moderata, circa 19 km a settimana di camminata e quantità elevate di esercizio di intensità vigorosa, circa 32 km /settimana di jogging hanno registrato un miglioramento della SM rispetto a coloro che non si sono allenati. Tuttavia, coloro che si sono impegnati in minime quantità di esercizi ad intensità vigorosa non hanno riscontrato alcun miglioramento. Lo studio ha anche mostrato che le persone che si sono impegnate in esercizi ad alta intensità hanno avuto una diminuzione del rischio di sviluppare BMI. Nel frattempo, in uno studio separato di "Katzmarzyk et al." che coinvolgeva 621 partecipanti di diverse età, etnie e sessi, basato su l'allenamento aerobico supervisionato di 20 settimane per 3 sedute a settimana ha portato il 30,5% dei 105 partecipanti con Sindrome Metabolica al basale a non essere più classificato come affetto da MetS. Nello studio di "Kemmler et al." le donne anziane con Sindrome Metabolica hanno partecipato a 4 sessioni di esercizi di gruppo a settimana comprendenti sia attività aerobica della durata di 20 min con il 70-85% FCmax, che allenamento di resistenza composto di 2 serie da 12-15 ripetizioni. Mentre c'è stata una riduzione significativa di vari componenti della sindrome metabolica, c'è stata solo una diminuzione non significativa ($P = 0,15$) nel numero di fattori di rischio della SM secondo i criteri IDF. Allo stesso modo "Stewart et al." hanno condotto una ricerca sugli effetti di un protocollo di esercizio combinato di forza e resistenza così composto: 3 sessioni a settimana, sette esercizi, due serie ciascuna da 10-15 ripetizioni; 45 minuti di esercizio di resistenza al 60-90% della FC max, sulla prevalenza della Sindrome Metabolica nei

soggetti di età compresa tra i 55 e i 75 anni. [10] Sebbene non vi fosse alcuna differenza significativa nel numero di soggetti non affetti da MetS tra il gruppo di intervento e quello di controllo, il gruppo di esercizio ha visto una riduzione di 0,65% dei fattori di rischio nei soggetti con MetS, mentre il gruppo di controllo ha visto solo una diminuzione di 0,30 (P = 0,06). Sebbene non siano stati condotti studi dedicati esclusivamente all'esplorazione degli effetti del Resistance Training (RT) sulla Sindrome Metabolica, il "Finnish Diabetes Trial" ha riportato risultati promettenti, dei 137 partecipanti, quelli che si sono impegnati più frequentemente nell'allenamento di resistenza, una mediana di 51 volte all'anno, sono risultati avere marcatori di Sindrome Metabolica più favorevoli, tra cui iperglicemia, ipertrigliceridemia e bassi livelli di HDL. Ciò era in netto contrasto con quelli nel terzo più basso della partecipazione, che si sono impegnati in Resistance Training solo una mediana di 8,5 volte all'anno. Uno studio recente ha confrontato l'allenamento aerobico (AT) di intensità moderata al 70% della frequenza cardiaca massima con l'High Intensity interval training (HIIT) al 90% della FC massima, tre volte a settimana, nonostante cambiamenti simili nella riduzione del peso corporeo, l'HIIT si è dimostrato più efficace nel migliorare numerosi marcatori di salute, tra cui la funzione endoteliale dei vasi, la segnalazione dell'insulina nel grasso e nel muscolo scheletrico, l'ipertrofia muscolare e la riduzione della glicemia e della produzione di lipidi nel tessuto adiposo. Questa superiorità ha portato a una diminuzione dei criteri della sindrome metabolica da 5,9 a 4,0, rispetto alla diminuzione dell'AT da 5,7 a 5,0. Ad oggi, solo un numero limitato di studi è stato condotto per esplorare l'impatto dell'esercizio sulla Sindrome Metabolica, tra questi STRIDE e HERITAGE Family Study che sono i più degni

di nota. [10] Lo studio di "Anderssen et al." ha valutato l'impatto di un programma di resistenza supervisionato su uomini di mezza età con Sindrome Metabolica. Nel gruppo di esercizio, la MetS è stata ridotta del 24% con una perdita di peso dell'1%, mentre il gruppo combinato di restrizione calorica ed attività fisica ha visto una riduzione della prevalenza del 67% con una perdita di peso del 7%. Sebbene l'esercizio non sia stato studiato da solo, "Okura et al." ha notato che l'esercizio combinato con una dieta ipocalorica ha invertito la Sindrome Metabolica in 36 soggetti su 38, rispetto a solo 15 soggetti su 21 con una sola dieta ipocalorica. I risultati del programma di prevenzione del diabete hanno mostrato che in un periodo di 3 anni, l'incidenza del diabete è stata significativamente ridotta tra coloro che hanno modificato lo stile di vita. Lo studio ha rilevato che il gruppo placebo aveva un tasso di incidenza del 51%, il gruppo metformina aveva un tasso del 45% e il gruppo che seguiva uno stile di vita sano aveva un tasso del 34%. Inoltre, l'intervento sullo stile di vita ha portato a una riduzione del 41% dell'incidenza del diabete rispetto al gruppo placebo e una riduzione del 17% rispetto al gruppo metformina. Uno studio finlandese sulla prevenzione del diabete ha anche mostrato che un aumento dell'attività fisica nel tempo libero da moderata a vigorosa era associato a una minore probabilità di sviluppare la Sindrome Metabolica, ma anche a una maggiore probabilità di risoluzione del diabete. Nel corso dell'intervento, è stato osservato che l'incidenza della SM diminuiva (OR, 0,62) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. [10]

3.6 Paragone tra le diverse tipologie di attività fisica adattata alla Sindrome Metabolica

Tra le diverse tipologie di attività fisica adattata (AFA) alla Sindrome Metabolica troviamo:

➤ Allenamento aerobico

Gli studi hanno confermato che l'allenamento aerobico (AT) può aumentare l'azione dell'insulina nel muscolo scheletrico di individui sani, questa maggiore sensibilità all'insulina è stata osservata sia nei confronti di individui allenati che di quelli non allenati. In uno studio, i maschi allenati hanno mostrato livelli ridotti di insulina e glucosio durante un OGTT (Oral Glucose Tolerance Test). Altre ricerche hanno dimostrato che i soggetti allenati dal punto di vista aerobico e di resistenza avevano migliori risposte insuliniche al glucosio per via endovenosa, con una maggiore sensibilità all'insulina nei test EHC del glucosio per soggetti allenati rispetto a quelli non allenati. La ricerca ha dimostrato che sia l'allenamento aerobico che quello di resistenza forniscono un aumento dal 25% al 50% della sensibilità complessiva all'insulina, in età e popolazioni diverse. Ciò include uomini e donne sani, individui in sovrappeso e obesi, giovani, di mezza età, anziani e parenti di primo grado di pazienti con T2D e individui stessi affetti da T2D, come indicato da numerosi studi. Sono state condotte ricerche per studiare l'impatto dei diversi livelli di intensità dell'esercizio aerobico. Ad esempio, "Seals et al." hanno osservato che nei partecipanti più anziani, l'area sotto la curva dell'insulina (AUC) si riduceva dell'8% dopo 6 mesi di allenamento a bassa intensità (durata 30 minuti di camminata, 3-4 sessioni/settimana, ~40% di

riserva di frequenza cardiaca). Questo è diminuito di un ulteriore 23% dopo altri 6 mesi di allenamento ad alta intensità (durata 30-45 minuti di jogging, 3-4 sessioni/settimana, ~75% di riserva di FC). [10] Tuttavia, lo studio è stato condotto in sequenza piuttosto che come crossover. In uno studio più recente di 9 mesi su donne anziane, "DiPietro et al." hanno rilevato che solo l'allenamento ad alta intensità (80% Vo₂max) ha portato a un aumento della sensibilità all'insulina (21%) rispetto all'allenamento a intensità moderata (65% Vo₂max) (16%), nonostante lo stesso volume di allenamento e cambiamenti nella composizione corporea o nel Vo₂max. In un altro programma di 12 settimane per donne anziane in sovrappeso, l'allenamento ad alta intensità (75% Vo₂max) ha portato a un aumento del 28% dello smaltimento del glucosio attraverso l'EHC, a differenza dell'allenamento di intensità moderata al 50% Vo₂max, che non ha avuto un impatto significativo sul grasso corporeo o indice di massa corporea. Tuttavia, lo studio STRRIDE condotto da "Houmard et al." evidenzia il significato della durata, in quanto basso volume/intensità moderata e alto volume/alta intensità hanno mostrato risultati maggiori rispetto ad alta intensità/basso volume di allenamento aerobico nei soggetti sedentari e in sovrappeso. "Braun et al." hanno osservato modifiche comparabili nella sensibilità all'insulina tra le donne con T2D utilizzando intensità di esercizio del 50% e 75% Vo₂max. Numerosi studi hanno evidenziato l'aumento della sensibilità all'insulina senza alcun impatto sul peso corporeo o sulla composizione, ad esempio, in adulti di mezza età precedentemente sedentari, un intervento di attività fisica di intensità moderata ha rilevato un aumento del 40% della sensibilità all'insulina. Questo aumento era evidente anche nei

soggetti sottoposti a un programma di esercizi di 1 anno e nei soggetti più anziani senza cambiamenti nella massa grassa né a livello sarcopenico.[10] Inoltre, i soggetti con T2D hanno mostrato un miglioramento del 44% durante l'allenamento HIIT, senza variazioni del peso corporeo, anche i bambini hanno mostrato una diminuzione dell'AUC (area sotto la curva) per l'insulina durante un OGTT (test orale di tolleranza al glucosio), senza variazioni di peso corporeo, massa corporea magra o grasso viscerale. Determinare gli effetti acuti rispetto a quelli cronici dell'attività fisica sulla sensibilità all'insulina è un problema complesso, complicato dai tempi dei test di sensibilità all'insulina post-allenamento, è difficile separare gli effetti di una singola sessione di allenamento da quelli accumulati durante settimane di allenamento può comportare una ridotta risposta insulinica durante un OGTT più di un singolo periodo di esercizio. Ciò implica che il confine tra l'effetto "allenante" e gli effetti attribuiti all'ultimo periodo post-allenamento è piuttosto vicino. Inoltre, la tempistica dell'effetto varia negli studi, alcuni mostrano effetti decrescenti dopo appena 38-60 ore dalla sessione di allenamento finale, e altri dimostrano che quando i soggetti allenati non si allenano per tre giorni, il glucosio per via endovenosa ha indotto maggiori aumenti di insulina. Nei pazienti in sovrappeso con T2D, è degno di nota il fatto che un regime di allenamento aerobico intensivo di una settimana ha prodotto notevoli miglioramenti nella sensibilità all'insulina, nella reattività allo smaltimento del glucosio e nella soppressione della produzione epatica di glucosio, il tutto senza alcuna perdita di peso. Secondo i risultati del post-test, condotto 18-20 ore dopo l'ultimo incontro, i benefici sono stati evidenti. "Micus et al." hanno anche osservato un miglioramento del controllo glicemico con un programma di allenamento di una

settimana, verificato dal monitoraggio CGMS, questo miglioramento era indipendente dai cambiamenti nella forma fisica. [10]

➤ High Intensity Interval Training

L'High-Intensity Interval Training (HIIT) ha riacquisito popolarità negli ultimi anni. Sebbene sia noto da tempo che migliora gli adattamenti muscolari quali potenza, VO₂max, è stato oggetto di un numero crescente di studi e ricerche dal 2005, nel corso delle quali si è dimostrato che 20 settimane di allenamento di intervalli ad alta intensità si traducono in una maggiore riduzione dello spessore della plica cutanea determinata dal controllo con bioimpedenziometro rispetto all'allenamento aerobico, nonostante abbia meno del 50% costo energetico totale rispetto all'AT. Studi recenti hanno anche dimostrato che l'HIIT aumenta la sensibilità all'insulina, determinando significative diminuzioni dell'AUC del glucosio e dell'insulina durante un OGT. Recentemente, un gruppo di otto pazienti affetti da T2D è stato sottoposto a sei sessioni di HIT, ciascuna comprendente 10 serie per 60 cicli a circa il 90% della FCmax in un periodo di due settimane. Questo allenamento ha portato a una significativa riduzione della concentrazione media di glucosio nel sangue nelle 24 ore successive, così come la concentrazione di glucosio postprandiale (400), come valutato da CGMS. [10] Un altro studio di "Metcalfe et al." prevedeva un regime di esercizio di 10 minuti, consistente nella progressione da 2 a 20 sprint, da praticare tre volte a settimana per sei settimane, i risultati hanno mostrato un aumento del 28% della sensibilità all'insulina nei maschi, con risultati che giustificano

ulteriori indagini per le femmine. L'HIIT si è dimostrato più efficace dell'AT moderata nell'aumentare la fosforilazione e la produzione di ATP. Piccolo et al. ha utilizzato un allenamento che andava da 8 a 12 sessioni di sprint della durata di 60 secondi al 100% della potenza muscolare durante un test VO₂max e ha osservato un aumento del 119% del GLUT-4. Oltre a indurre la segnalazione dell'insulina, si ritiene che la deplezione di glicogeno durante l'HIIT aumenti la sensibilità all'insulina. [10]

➤ Allenamento della forza muscolare

In uno studio trasversale, "Yki-Jarvinen e Koivisto" hanno scoperto che i sollevatori di pesi mostravano un'eliminazione del glucosio paragonabile a quella dei corridori di lunga distanza. Un altro studio sulla stessa onda ha osservato che i bodybuilder mostravano una maggiore tolleranza al glucosio e azione dell'insulina rispetto ai gruppi di controllo, da allora questi risultati hanno portato a ricerche che rivelano che l'allenamento della forza muscolare (RT) migliora la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina in vari gruppi di studio, come giovani adulti, adulti e anziani, donne in fase post menopausa, pazienti ipertesi e con diabete di tipo 2. Numerosi studi hanno dimostrato che l'allenamento RT migliora la sensibilità all'insulina, come dimostrato dall'aumento della velocità di infusione di glucosio durante i morsetti iperinsulinemici euglicemici (EHC). [10] Ad esempio, negli uomini di mezza età, la RT ha determinato un aumento del 24% dell'infusione di glucosio durante l'EHC. Allo stesso modo, i soggetti con diabete di tipo 2 (T2D) hanno mostrato miglioramenti nella velocità di infusione di glucosio, che sono stati attribuiti all'aumento del metabolismo non

ossidativo del glucosio. Anche gli individui ipertesi più anziani hanno mostrato un migliore smaltimento del glucosio durante l'EHC dopo la RT e una piccola coorte di donne in post menopausa ha sperimentato benefici simili. Vale la pena notare che i programmi RT utilizzati in questi studi variavano notevolmente in termini di intensità e durata, indicando che più paradigmi di RT possono aumentare la sensibilità all'insulina. Tuttavia, esistono anche alcuni studi che non hanno rilevato aumenti statisticamente significativi della sensibilità all'insulina. Numerosi studi hanno dimostrato l'effetto della RT sulla sensibilità all'insulina e sulla velocità di clearance del glucosio, senza influire sulla composizione corporea e sulla capacità aerobica. Ad esempio, "Zachwieja et al." riportano un aumento del 33% della sensibilità all'insulina e del tasso di scomparsa del glucosio negli uomini anziani, mentre "Klimcakova et al." hanno notato un aumento del 24% del tasso di clearance del glucosio negli uomini obesi di mezza età. È interessante notare che "Ryan et al." non abbiano riscontrato variazioni di peso corporeo, massa grassa, percentuale di grasso corporeo, LBM o VO2max, il che suggerisce che altri interventi sullo stile di vita, come una dieta ipocalorica, potrebbero migliorare i risultati. È stato anche osservato che la RT migliora la sensibilità all'insulina nei bambini, senza alcuna variazione di peso, ma con un aumento della massa magra. Mentre "Van der Heijden et al." notano risposte altamente variabili nei giovani, hanno osservato un aumento del 24% della sensibilità all'insulina del fegato e un miglioramento della sensibilità all'insulina del tessuto adiposo. I soggetti con diabete di tipo 2 (T2D) hanno visto risultati simili. [10] I soggetti magri con T2D sottoposti a RT hanno visto un aumento del 48% dello smaltimento del glucosio, senza influire sul VO2max, sulla perdita di peso e sulla composizione corporea.

Negli uomini più anziani con T2D, seguire un programma di RT 2 volte a settimana ha migliorato la sensibilità all'insulina del 45% e ridotto il grasso addominale del 10%, mentre il peso corporeo è rimasto invariato. L'apporto energetico stimato è aumentato del 15%. Negli studi RT che esaminano l'azione dell'insulina, alcuni hanno utilizzato l'OGTT come indice, registrando alcuni progressi nella tolleranza al glucosio post-RT, è stato osservato che i livelli plasmatici di insulina diminuiscono durante questo processo e in questi studi la RT ha dimostrato di migliorare l'attività dell'insulina nei soggetti con IGT o T2D. Tuttavia, alcuni studi non hanno riportato cambiamenti nell'AUC del glucosio e dell'insulina nelle donne con T2D dopo sei settimane di RT. Mentre l'OGTT è stato utilizzato per stimare la tolleranza al glucosio, l'EHC stima lo smaltimento del glucosio e la secrezione di insulina FSIGT, la funzione delle cellule beta e la sensibilità all'insulina. Per ovviare a questo, Abdul-Ghani et al. ha convalidato un indice di sensibilità all'insulina muscolare (ISI) e un indice di resistenza all'insulina epatica (IRI) con dati EHC e DI orale, indicando un cambiamento nella funzione delle cellule beta dall'estensione FSIGT (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test). Recentemente, Roberts et al. dimostrato che 12 settimane di RT risultano efficaci nel migliorare l'ISI muscolare e la DI orale, senza influenzare l'IRI epatico, indicando che la RT ha un impatto positivo sulla sensibilità all'insulina nel muscolo scheletrico ma non nel fegato. [10]

In un'analisi sistemica di 20 studi, è stato scoperto che l'allenamento supervisionato con esercizi di forza ha portato a un migliore controllo glicemico e sensibilità all'insulina in una vasta gamma di gruppi di studio; al contrario, la compliance RT e il controllo glicemico sono risultati generalmente inferiori

senza supervisione, evidenziando l'importanza della direzione del Chinesiologo Clinico per ottimizzare i benefici dell'allenamento.

4. Conclusioni

Concludendo, in merito a quanto esplicitato dalle evidenze scientifiche, il confronto tra l'attività fisica di tipo aerobico, l'HIIT e quella basata sul potenziamento della forza muscolare ha dimostrato che entrambe hanno portato ad una diminuzione dell'AUC del glucosio e dell'insulina. Il peso corporeo è rimasto invariato all'inizio degli studi per poi presentare un calo ponderale graduale nel corso del tempo, ma il gruppo AT ha registrato più precocemente un leggero calo della percentuale di grasso corporeo rispetto a RT. Gli stessi studi su individui con T2D o IGT, hanno riportato maggiori benefici sul controllo glicemico determinati da RT rispetto all'allenamento aerobico nei pazienti con T2D, con una diminuzione media della glicemia del 15%, misurata dal CGMS. Inoltre, gli uomini obesi più anziani sottoposti a RT o AT per 6 mesi, 3 giorni a settimana, hanno visto aumenti comparabili del 20-25% nell'EHC, nonostante il primo abbia comportato un aumento del 2% del peso corporeo e il secondo abbia causato una perdita del 2%, il peso corporeo in aumento era di massa magra e quindi tessuto muscolare, il quale abbiamo visto essere metabolicamente attivo. Nei soggetti con Diabete Mellito di tipo 2, l'AT e RT per 4 mesi hanno prodotto tassi più elevati di smaltimento del glucosio durante l'EHC. È interessante notare che in ogni studio praticamente l'impegno del gruppo che praticava RT lo svolgeva per 60 minuti a settimana, mentre i gruppi aerobici e combinati si sono esercitati per 150 minuti a settimana, quindi il doppio. [10] La soluzione che risulta essere migliore per avere una protezione completa dai fattori di rischio della Sindrome Metabolica sembra essere una giusta combinazione dei due tipi di attività fisica. Nella prevenzione e nel trattamento dei fattori

di rischio si rendono necessari sicuramente anche aggiustamenti nello stile di vita, quindi la volontà di seguire un piano nutrizionale prodotto da professionisti del settore quali ad esempio Dietologi e Nutrizionisti. Sicuramente nelle fasi più avanzate della Sindrome, ovvero, quelle che precedono lo sviluppo del Diabete di tipo 2 e le patologie cardiovascolari, si rende necessario anche l'utilizzo dell'idonea terapia farmacologica. Sebbene alcuni farmaci siano stati sviluppati per aumentare la sensibilità all'insulina e migliorare i fenotipi della Mets, i numerosi benefici dell'attività fisica ne fanno un'opzione più adatta per la maggior parte della popolazione, senza incorrere nel rischio degli effetti collaterali che ogni farmaco si porta dietro, come abbiamo visto nei capitoli precedenti. L'attività fisica adattata regolare è una medicina non tradizionale, ma in grado di mimare gli effetti benefici farmacologici. Un altro elemento molto importante è che i regimi di attività fisica adattata supervisionati negli studi randomizzati controllati (RCT) hanno prodotto risultati migliori rispetto ai programmi in cui gli individui non venivano supervisionati. Questo dimostra quanto sia importante e ancora poco integrata la figura del chinesiologo nella prevenzione secondaria e terziaria della MetS. In base a quanto emerso possiamo affermare che l'attività fisica adattata rappresenta una delle soluzioni più efficaci per la prevenzione della Sindrome Metabolica. Altre misure, risultano essere utili nell'immediatezza, ma non svolgono tuttavia una funzione preventiva e di mantenimento, è importante, pertanto, che si adotti un piano di intervento Chinesiologico personalizzato in considerazione delle caratteristiche personali dell'individuo, delle sue abitudini e preferenze, quale ad esempio, un programma basato su sessioni bisettimanali della durata di circa 60 minuti che integri sia una

parte di attività aerobica/HIIT che una parte di esercizi di potenziamento muscolare, per ottenere il massimo beneficio dall'azione di entrambi. Questo migliorerà la qualità di vita degli individui affetti da Sindrome Metabolica e preverrà anche la cronicizzazione dei fattori di rischio in Diabete e Malattie Cardiovascolari, riducendo i casi di disabilità e i costi sanitari a livello mondiale. Pertanto, la soluzione migliore parlando di intervento diretto sulla Sindrome Metabolica è un approccio di tipo multidisciplinare, nel quale ogni figura professionale, tra cui il Chinesiologo Clinico, intervenga nell'ambito delle proprie competenze, solo così si potrà ridurre questa epidemia globale silenziosa.

5. SITO-BIBLIOGRAFIA

- [1] Saklayen M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- [2] Huang P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*, 2(5-6), 231–237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>
- [3] Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- [4] http://www.sisa.it/upload/GIA_2021_n1_09.pdf
- [5] Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 11(8), 215–225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
- [6] Maiuolo, J., Gliozzi, M., Musolino, V., Carresi, C., Scarano, F., Nucera, S., Scicchitano, M., Bosco, F., Ruga, S., Zito, M. C., Macri, R., Bulotta, R., Muscoli, C., & Mollace, V. (2021). From Metabolic Syndrome to Neurological Diseases: Role of Autophagy. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 651021. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.651021>

[7] Wu, N. N., Tian, H., Chen, P., Wang, D., Ren, J., & Zhang, Y. (2019). Physical Exercise and Selective Autophagy: Benefit and Risk on Cardiovascular Health. *Cells*, 8(11), 1436. <https://doi.org/10.3390/cells8111436>

[8] Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf?ua=1] Geneva: © World Health Organization; 2018. Accesso Ottobre 2020

[9] Global Recommendations on Physical Activity for Health. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979_eng.pdf?sequence=1] © World Health Organization; 2010. Accesso Ottobre 2020

[10] Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 1–58. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110062>

[11] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912418/>

[12] <http://www.cardiorete.it/cardio/atti/2005/capuano.htm>

[13] <https://academic.oup.com/ajcn/article/83/6/1237/4633091>

[14] Di Daniele, N., Noce, A., Vidiri, M. F., Moriconi, E., Marrone, G., Annicchiarico-Petruzzelli, M., D'Urso, G., Tesauro, M., Rovella, V., & De Lorenzo, A. (2017). Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*, 8(5), 8947–8979. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13553>