



FRAGILITÀ E CUORE

Sindrome metabolica e fragilità nell'anziano

Metabolic syndrome and frailty

G. VENDEMIALE

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Geriatria, Università di Foggia; U.O.C. di Medicina Interna, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

The metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic abnormalities leading to increased risk for cardiovascular diseases. Aging is associated to a high prevalence of the syndrome, going from ~25% in the middle age up to ~45% in older population (60-69 yrs and over). The major criteria which outline the MS are represented by visceral obesity, hypertension, derangement of glucidic and lipidic metabolism, also with a central hepatic involvement and a pro-thrombotic and inflammatory state. Insulin resistance (IR) represents most likely the main pathogenic mechanism leading to increased liver triglyceride (TG) content and steatosis. The imbalance of the mitochondrial beta-fatty acid oxidation leads to alternative oxidative pathways responsible for reactive oxygen species production which in turn activate a number of toxic cytokines such as TGF- β , TNF- α , inflammatory interleukins which play a major role in fibrogenetic and inflammatory processes. In the liver FFA are oxidised and serve as substrate for neoglucogenesis and excess TG production. These alterations lead to decreased HDL levels and increased small dense highly atherogenic LDL particles which induce impairment of endothelial function. IR is also implicated in the activation of RAA system, NA retention and stimulation of the sympathetic nervous system, all conditions leading the increased blood pressure. Visceral obesity and IR share several pathogenic mechanisms, the one being responsible for the other and vice-versa. Excess visceral adiposity produces high amounts of TNF- α which induces IR. Advancing age affects all levels of MS components. Aging is associated with a redistribution of the body composition in favour of the adipose tissue with a decrease of lean body mass. The adipose tissue is especially marked centrally which favours IR. The decreased muscle mass and strength causes reduced physical activity and a frailty status activating a vicious circle leading to obesity and worsening all the MS complications.

Key words: Metabolic syndrome • Aging • Frailty

Definizione, criteri diagnostici, prevalenza

La sindrome metabolica (SM) può essere definita una condizione clinica caratterizzata dalla contemporanea presenza in uno stesso individuo di più alterazioni, in prevalenza di origine metabolica, che insieme concorrono a determinare lo sviluppo di un importante rischio cardiovascolare. Il *cluster* di fattori di rischio che identifica i pazienti con tale sindrome è rappresentato da obesità viscerale, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico (presenza di insulino-resistenza [IR], alterata glicemia a digiuno fino a diabete tipo II), alterazioni del metabolismo lipidico, rappresentate da bassi livelli di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità), alterazioni quantitative/qualitative del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) (alti livelli di LDL, formazione di LDL piccole e dense con spiccata predisposizione a fenomeni di ossidazione e ad alta valenza



Tab. I. Criteri diagnostici NCEP-ATPIII della sindrome metabolica.**Sindrome metabolica in presenza di 3 o più dei seguenti fattori:**

1. Obesità addominale (circonferenza vita): uomini > 102 cm, donne > 88 cm
2. Trigliceridi \geq 150 mg/dl
3. Colesterolo HDL: uomini < 40 mg/dl, donne < 50 mg/dl
4. Pressione arteriosa \geq 130/85 mmHg
5. Glicemia a digiuno \geq 110 mg/dl (incluso diabete)

aterogena), ipertrigliceridemia. Tra tutte le definizioni e i criteri diagnostici in circolazione, probabilmente la più accreditata è quella dell'*Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) (Tab. I).

Un ruolo fondamentale nel determinismo delle numerose alterazioni metaboliche presenti in questa sindrome è inoltre svolto dal fegato al punto da poter essere considerato il vero e proprio mediatore della stessa SM. Esistono infine altre condizioni che contribuiscono a determinare la piena espressione di tale sindrome, rappresentate da uno stato pro-infiammatorio (alti indici di *Tumor Necrosis Factor* [TNF]- α , interleuchine, proteina C reattiva) e pro-trombotico (alti valori di inibitore dell'attivatore del plasminogeno [PAI-1]). L'insieme di queste condizioni in uno stesso individuo (e in ultima analisi l'instaurarsi della SM) comportano un rischio cardiovascolare globale che incrementa in modo esponenziale a seconda del numero delle alterazioni presenti. Numerosi studi di popolazione hanno dimostrato infatti che i soggetti con SM presentano un rischio di sviluppare cardiopatia ischemica, infarto del miocardio e ictus cerebrali di circa 3 volte superiore a soggetti senza sindrome.

Intuita come entità clinica già da molti decenni, fu solo nel 1988 che Raeven definì in maniera sistematica il ruolo dell'IR nell'eziopatogenesi della SM¹.

L'interesse che assume tale sindrome (che non è ovviamente a insorgenza in età geriatrica, instaurandosi a volte già in giovane età e progredendo lentamente ma inesorabilmente col passare degli anni) in ambito geriatrico deriva principalmente dal fatto che, come vedremo più avanti in dettaglio, l'invecchiamento è responsabile del peggioramento di tutte le condizioni che concorrono alla SM. Infatti, lo studio NAHNES (*NAtional Health and Nutritional Examination Survey*) III ha evidenziato come la prevalenza della sindrome sia del 7% in individui di età compresa tra i 20 e 29 anni, raggiungendo circa il 24-25% nella fascia 40-49 anni, per arrivare al 45% nella decade 60-69 e mantenersi sostanzialmente allo stesso livello oltre i 70 anni².

Ruolo dell'insulino-resistenza nella sindrome metabolica

L'IR è una condizione caratterizzata da elevati livelli di insulina e normali livelli di glicemia o al contrario normali livelli di insulina ed elevati livelli glicemici, e può essere semplicemente calcolata applicando la formula: glicemia (mg/dl) x insulina (μ U/ml)/405. Il risultato esprime infatti l'indice di IR (*HOmeoastasis Model Assessment* [HOMA]).

È interessante notare come tale parametro possieda rilevanza geriatrica, essendo infatti l'IR considerata un indice predittivo di malattie croniche età-correlate³.

IR ed epatopatia steatosica

Sia l'IR sia l'obesità sono determinate da fattori sia genetici sia ambientali in cui i primi predispongono verosimilmente alla diversa risposta all'esposizione dei secondi (prevalentemente iperalimentazione, dieta aterogena, inattività fisica). L'IR provoca steatosi epatica attraverso due meccanismi principali: la lipolisi, e conseguente aumento dei livelli circolanti di acidi grassi liberi (FFA) e l'iperinsulinemia. Quest'ultima favorisce la sintesi epatica di FFA incrementando la glicolisi e promuove l'accumulo di trigliceridi anche a causa della ridotta produzione epatica di Apo B-100, proteina necessaria per la dimissione epatica di trigliceridi sotto forma di VLDL. L'accumulo epatico di acidi grassi è responsabile della saturazione della relativa beta-ossidazione mitocondriale, fondamentale via metabolica di utilizzo degli acidi grassi. È stato inoltre osservato che la stessa iperinsulinemia è in grado di operare un vero e proprio blocco di tale via metabolica. In tali condizioni divengono operative vie alternative di utilizzo degli acidi grassi e in particolare la beta-ossidazione perossisomiale e l'alfa-ossidazione microsomiale con produzione però di acidi grassi dicarbossilici particolarmente tossici per la cellula. Entrambe queste vie determinano in sintesi la liberazione di specie reattive dell'ossigeno, responsabili di una condizione di stress ossidativo con attivazione di citochine fibrogenetiche (TGF- β), infiammatorie (TNF- α , interleuchine 6-8) e prodotti aldeidici altamente tossici (malondialdeide [MDA], 4-idrossinonenale HNE). Il risultato della loro azione è la trasformazione di un evento metabolico reversibile quale la steatosi epatica in quadri progressivamente evolutivi del tipo steato-epatite e fibrosi fino a cirrosi.

IR e metabolismo lipidico

Il profondo coinvolgimento epatico in corso di SM non dovrebbe del resto destare eccessivo stupore se si considerano gli stretti rapporti che intercorrono tra funzione pancreatica ed epatica e tra fegato e metabolismo lipidico. Infatti in condizioni di eccesso energetico (come in corso di errata o iperalimentazione) il glucosio è convertito a livello epatico in acidi grassi e quindi in trigliceridi; questi vengono degradati tramite due principali vie, la *Lipoprotein-Lipasi* (LPL) situata tipicamente a livello endoteliale, stimolata dall'insulina e responsabile dell'idrolisi dei trigliceridi e deposito di acidi grassi a livello dei tessuti periferici (adiposo e muscolare); e dalla *Hormon-Sensitive-Lipasi* (HSL), prodotta a livello del tessuto adiposo e attivata invece in condizioni di IR, e responsabile dell'idrolisi dei trigliceridi dei tessuti periferici e del conseguente rilascio di FFA da questi tessuti e accelerato afflusso a livello centrale ed epatico. Si verifica in queste condizioni una redistribuzione del tessuto adiposo, dalle sedi periferiche verso quel-

le centrali (addominale, epatica, omentale). Caratteristiche del grasso viscerale sono la maggior sensibilità agli stimoli lipolitici rispetto al grasso sottocutaneo e una spiccata resistenza all'azione insulinica. L'aumentato rilascio di FFA dal tessuto adiposo viscerale e omentale induce in sintesi un aumentato turnover e ossidazione degli stessi FFA. Così attraverso l'iperafflusso portale di FFA, il tessuto adiposo viscerale è a sua volta responsabile di una dismissione e di un ulteriore aumento di FFA al fegato con conseguenti alterazioni del metabolismo delle lipoproteine. In definitiva il quadro si caratterizza per la contemporanea presenza di obesità viscerale, IR, iperinsulinemia, alterata tolleranza al glucosio, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, produzione di VLDL (lipoproteine a densità molto bassa) e soprattutto prevalenza di LDL piccole e dense ⁴⁵.

IR e rischio cardiovascolare

È proprio a queste alterazioni del metabolismo lipidico che sono riconducibili i danni cardiovascolari determinati principalmente per aumento del deposito e ossidazione di tali lipoproteine. In particolare alle LDL piccole e dense è riconosciuta una chiara valenza pro-aterogena, in virtù proprio della loro alta ossidabilità, del loro effetto pro-infiammatorio e di chemiotassi monocitaria, della loro azione immunogena e citotossica e infine dell'inibizione della vasodilatazione NO-indotta attraverso la quale le LDL ossidate sostanzialmente avviano il fondamentale processo di disfunzione endoteliale, riconosciuto come uno degli elementi indispensabili all'avvio della lesione ateromasica ⁶. La penetrazione delle LDL ossidate nello spazio sottoendoteliale è infatti seguita dal richiamo in tale sede dei monociti che, trasformati in macrofagi, intervengono nella fagocitosi delle LDL ossidate dando origine alle cellule schiumose. Tale condizione determina una serie di eventi a cascata sinteticamente rappresentati da: migrazione delle cellule muscolari lisce, produzione di matrice extracellulare, formazione della placca fibrosa. Sempre alle cellule schiumose è inoltre attribuita la produzione di citochine infiammatorie e fibrogenetiche che determinerebbero la degradazione della matrice extracellulare e l'instabilità prima e la rottura poi della placca per fenomeni degenerativi, di necrosi e apoptosi. Si verificherebbe inoltre l'attivazione di altri mediatori responsabili di uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico, tutti eventi che conducono nel tempo all'erosione dell'endotelio, alla successiva aggregazione piastrinica e trombotosi terminale.

Anche il determinismo dell'ipertensione sembra mediato dall'IR e associato all'obesità. Numerosi studi clinici hanno evidenziato che i soggetti affetti da ipertensione arteriosa sono più insulino-resistenti rispetto ai normotesi e più spesso obesi, e che i pazienti insulino-resistenti sviluppano più frequentemente ipertensione arteriosa. L'IR determina uno stato di sodio-ritenzione, un'attivazione del sistema RAA, iperattività del tono simpatico oltre alla già menzionata disfunzione endoteliale e diminuita produzione di ossido nitrico, tutte condizioni presenti nell'individuo affetto da SM e che partecipano all'instaurarsi dello stato ipertensivo ⁷.

IR e obesità

Le relazioni causali tra obesità addominale e IR occupano un ruolo centrale nella patogenesi della SM. Entrambe le condizioni danno infatti origine a un ciclo che si automantiene, sostenuto dal fatto che l'IR promuove lo sviluppo di tessuto adiposo viscerale e obesità addominale e quest'ultima induce IR. Il grasso viscerale sembra essere fondamentale nella patogenesi dell'IR e delle complicanze metaboliche e cardiovascolari. Una dimostrazione degli stretti rapporti tra le due condizioni deriva dall'osservazione che la riduzione del peso è immancabilmente associata a un aumento della sensibilità all'insulina. È certamente il caso di citare il ruolo centrale svolto dal TNF- α , citochina multifunzionale coinvolta nel processo infiammatorio, nella vitalità cellulare, metabolismo e produzione di altre citochine. È stato osservato che il tessuto adiposo viscerale produce tale citochina in concentrazioni molto superiori rispetto al tessuto adiposo periferico. Il TNF- α è in grado di attivare determinate chinasi proteiche (IKK β e JNK) responsabili del blocco funzionale dei recettori insulinici partecipando in tal modo al fenomeno dell'IR. Le stesse chinasi sono inoltre responsabili dell'induzione di un fattore nucleare, NF-KB, che è il maggior fattore di trascrizione nucleare del gene del TNF. In definitiva, gli stessi meccanismi che causano IR determinano allo stesso tempo la sintesi e l'automantenimento del TNF. A riprova dell'importanza di questi meccanismi, interessanti studi hanno dimostrato che l'entità del grasso viscerale tende a predire la severità dell'IR, dell'epatopatia steatosica, e di altre condizioni tipiche della SM quali la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa ⁸. In ultimo va ricordato come il tessuto adiposo, un tempo ritenuto una semplice sede di accumulo e di riserva, è oggi considerato un vero e proprio organo con funzioni neuroendocrine. In tale sede vengono infatti prodotte numerose adipochine quali resistina, leptina e adiponectina. Mentre la resistina ha un'azione diabetogena, per incremento dell'IR, e fibrogenetica e la leptina possiede attività anoressizzante, pro-infiammatoria e fibrogenetica, l'adiponectina, al contrario, è in grado di ridurre l'IR svolgendo inoltre funzione anti-aterogena e antinfiammatoria. I livelli plasmatici di adiponectina correlano con lo stato di insulino-sensibilità, e sono in relazione inversa con gli indici di IR. Traspare dunque un chiaro dualismo funzionale del tessuto adiposo specie se si considerano tutte le altre sostanze prodotte in questa sede, il TNF di cui si è già detto, talune interleuchine infiammatorie, neurotrasmettitori (angiotensina, noradrenalina), l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). È stata osservata al riguardo un'associazione tra tessuto adiposo viscerale e alti livelli di resistina, leptina, angiotensina, PAI-1 e citochine infiammatorie, e al contrario concentrazioni ridotte di adiponectina ⁹.

Queste evidenze e considerazioni suggeriscono una circolarità di eventi, una sistematicità di alterazioni metaboliche e non, tali da mettere in stretta correlazione fra loro condizioni quali obesità viscerale, alterato metabolismo lipidico, alterata tolleranza al glucosio (sino a diabete franco), stato pro-infiammatorio e pro-trombotico, ipertensione e atero-

sclerosi; tutti attori principali nel determinismo della SM, verosimilmente diretti con maestria da una regia affidata proprio all'IR.

Aging e SM

Alla luce di quanto esposto è interessante chiedersi perché la prevalenza della SM aumenti drammaticamente nell'anziano e se vi è un'altra circolarità di eventi tale da legare tra loro alcune condizioni tipiche dell'invecchiamento quali l'obesità, la sarcopenia, la stessa SM, il declino cognitivo, e infine se tutte queste condizioni hanno un nesso con quella che è considerata l'entità clinica che maggiormente connota il paziente geriatrico e cioè la fragilità.

Numerosi esempi e contributi scientifici dimostrano chiaramente, come si vedrà, che l'avanzare dell'età peggiora tutti i fattori patogenetici della SM.

Aging e obesità

È noto come la prevalenza dell'obesità sia in continua ascesa in tutte le fasce di età; negli USA la percentuale di persone obese è passata negli ultimi 10 anni nella fascia d'età 60-69 anni dal 14% al 22%, e negli over 70 dal 11% al 16%. La massa grassa corporea è il risultato del rapporto tra introito e consumo calorico, e dato che il primo non varia o addirittura diminuisce con l'età¹⁰, è molto verosimile che il ridotto consumo calorico sia il fattore determinante l'obesità nell'anziano. In effetti l'*aging* è associato a una significativa diminuzione di tutte le principali componenti del consumo calorico totale, vale a dire metabolismo basale a riposo, effetto termico alimentare e attività fisica; è stato osservato che quest'ultima contribuisce da sola addirittura alla metà della riduzione del consumo calorico totale che si riscontra nell'anziano. Numerose alterazioni ormonali inoltre contribuiscono all'incremento corporeo in età geriatrica; la ridotta riduzione dell'ormone della crescita (GH), la ridotta sensibilità all'ormone tiroideo, i ridotti livelli di testosterone e la resistenza alla leptina (tutte condizioni associate all'invecchiamento), determinano un incremento della massa grassa e una riduzione della massa magra. Un dato ancora più rilevante e caratterizzante è che nell'invecchiamento si assiste a un maggiore e progressivo incremento del grasso addominale (che come abbiamo visto è quello "metabolicamente attivo" in quanto determina IR) rispetto a quello periferico e sottocutaneo e a un maggiore depauperamento della massa magra periferica, dovuta quest'ultima a una perdita del tessuto muscolare¹¹. In uno studio condotto in soggetti anziani affetti da SM e con diverso indice di massa corporea (BMI) abbiamo infatti notato che l'aumento del BMI si associava a un aumento del tessuto adiposo centrale. In un altro studio del nostro gruppo, abbiamo osservato una correlazione diretta tra grasso addominale e grasso epicardico (misurato con tecnica ecocardiografica); quest'ultimo era inoltre in correlazione positiva con l'indice HOMA, *marker* come abbiamo visto di

IR; il dato suggerisce il possibile utilizzo di un altro indice (il grasso epicardico) come spia di rischio cardiovascolare nel paziente metabolico (dati in corso di pubblicazione). Tutti questi rilievi introducono il noto concetto dell'obesità sarcopenica tipica dell'*aging* e spiegano molto bene perché l'anziano è maggiormente esposto ai danni dell'IR.

IR e declino cognitivo

L'importanza del ruolo svolto dall'insulina nell'invecchiamento cerebrale è nota da tempo, tanto da definire nei testi di medicina il cervello come un organo "insulino-sensibile". L'ormone è rapidamente trasportato a livello del sistema nervoso centrale (SNC) attraverso la barriera emato-encefalica da un meccanismo di trasporto mediato da recettori insulinici. È interessante notare come questi ultimi siano localizzati prevalentemente a livello di ippocampo, corteccia entorinale e frontale, aree notoriamente coinvolte in funzioni quali *memory and learning*. L'insulina è inoltre coinvolta nella produzione di importanti neurotrasmettitori quali acetilcolina e noradrenalina, e ancora la somministrazione acuta di insulina migliora le capacità mnestiche sia in soggetti normali sia in pazienti con malattia di Alzheimer¹². È noto che l'incremento acuto dei livelli circolanti di insulina, come avviene fisiologicamente nel periodo post-prandiale, determina un parallelo aumento delle concentrazioni dell'ormone a livello cerebrale e del LCR, mentre un cronico stato di iperinsulinemia, come appunto in corso di IR, determina una *down-regulation* dei recettori insulinici a livello di barriera emato-encefalica riducendo così il trasporto insulinico a livello cerebrale¹². Altre evidenze suggeriscono che lo stato di iperinsulinemia e di IR esercita un effetto negativo sulla memoria. Un vasto studio condotto su oltre 7000 persone di età 45-64 anni, non affetti da diabete, vasculopatia cerebrale o demenza, ha dimostrato che nell'arco di 6 anni (durata dello studio) soggetti iperinsulinemici presentavano un significativo calo delle funzioni cognitive rispetto a controlli non iperinsulinemici¹³. Tutto ciò suggerisce con forza che uno stato di iperinsulinemia dovuto a condizioni di IR determina un ridotto trasporto e una ridotta funzione insulinica a livello cerebrale, specie nelle regioni maggiormente coinvolte in funzioni mnestiche e di apprendimento, oltre a essere coinvolto in un'alterata produzione di importanti neurotrasmettitori. Non sorprende dunque come alla disregolazione della funzione insulinica sia stato attribuito un importante ruolo nella fisiopatologia e clinica di malattie come la demenza di Alzheimer, la demenza vascolare, il morbo di Parkinson.

Aging, SM e fragilità

Abbiamo visto dunque come l'*aging* sia associato a un'alterazione della composizione corporea caratterizzata dalla redistribuzione della massa totale a favore del tessuto adiposo. L'incremento progressivo della massa grassa

centrale a scapito di quella periferica e sottocutanea unitamente al decremento progressivo della massa muscolare periferica determina quella condizione nota come obesità sarcopenica, altra interessante caratteristica del paziente geriatrico; l'accumulo di adiposità viscerale è inoltre strettamente correlato allo stato di IR. Non sorprende allora perché con l'invecchiamento siano aumentati tutti i fattori causali alla base della SM. Se ora prendiamo per un attimo in considerazione quelli che sono, allo stato attuale, i criteri che meglio sembrano identificare nell'anziano la condizione di fragilità e cioè: affaticamento, riduzione della forza muscolare, ridotta attività fisica, riduzione della velocità del cammino¹⁴ ci accorgiamo di un'altra interessante correlazione (Fig. 1). La riduzione del tessuto e della forza muscolare, insieme alla ridotta resistenza muscolare, sono alla base di una

La sindrome metabolica (SM) rappresenta una condizione clinica di grande interesse in ambito geriatrico per la sua alta prevalenza nell'anziano. I principali criteri diagnostici che la definiscono sono la presenza di obesità viscerale, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, unitamente a un importante coinvolgimento epatico e a uno stato protrombotico e infiammatorio. L'insieme di queste condizioni aumenta il rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari di circa 3 volte rispetto a soggetti senza SM.

Dal punto di vista patogenetico sono intimamente correlati lo stato di insulino-resistenza (IR) e l'obesità viscerale. All'IR è infatti attribuibile l'aumento epatico di trigliceridi, la saturazione della beta-ossidazione mitocondriale e l'attivazione di vie di ossidazione alternative responsabili di fenomeni di lipoperossidazione con produzione di radicali liberi dell'ossigeno e conseguente attivazione di mediatori chimici altamente tossici quali TGF- β , TNF- α , Interleuchine, prodotti aldeidici. Ciò spiega il coinvolgimento epatico nella sindrome con l'instaurarsi di steatosi fino a steato-epatite. L'eccesso di acidi grassi a livello epatico va incontro a ossidazione fungendo da substrato per la neoglucogenesi e per la sintesi di trigliceridi. L'insieme di queste alterazioni porta a un calo delle HDL e a un aumento di LDL piccole e dense, altamente ossidabili e pro-aterogene profondamente

ridotta attività fisica. La riduzione della massa muscolare (responsabile di circa il 30% del consumo energetico a riposo e del turnover proteico così come del 70% circa della massa cellulare totale) e del livello di attività fisica (che contribuisce dal 10 al 60% del consumo calorico giornaliero) sono responsabili del ridotto consumo energetico totale dell'anziano. Ciò può condurre da un lato alla condizione di sarcopenia e dall'altro all'obesità viscerale¹⁵. Queste alterazioni causano in definitiva il persistere dello stato di IR, a sua volta responsabile dello sviluppo o del peggioramento di condizioni quali diabete tipo II, dislipidemia, epatopatia steatosica, ipertensione, aterosclerosi, declino cognitivo. Si ravvisa in altri termini un *continuum* fisio-patologico che identifica proprio nello stato di fragilità il principale agente causale di tutte le complicanze della stessa SM.

coinvolte nel determinismo del danno endoteliale. L'IR è inoltre implicata, tramite l'attivazione del sistema RAA, l'iperattività simpatica, la Na-ritenzione, nella genesi dell'ipertensione arteriosa. Nell'ipotesi circolare della SM è interessante il ruolo svolto dal grasso viscerale, responsabile dell'iper-produzione di TNF- α , citochina altamente tossica coinvolta persino nella genesi dell'insulino-resistenza. Numerosi studi attestano come la fascia d'età più colpita sia senza dubbio quella geriatrica, con un'incidenza nella popolazione anziana che può arrivare fino addirittura al 40%. Di grande interesse, la considerazione che l'*aging* è associato a un peggioramento di tutte le componenti della SM. Nell'invecchiamento si assiste a una re-distribuzione della composizione corporea con perdita di massa muscolare e accumulo di tessuto adiposo specie a livello centrale, ciò che determina un ulteriore aumento dello stato di IR. La ridotta attività fisica dovuta al deterioramento e alla riduzione della resistenza muscolare (elementi critici nell'insorgenza della sarcopenia) facilitano ulteriormente il determinismo dell'obesità e dell'IR. Proprio lo stato di fragilità rappresenta dunque il principale agente causale di tutte le complicanze della SM.

Parole chiave: Sindrome metabolica • Invecchiamento • Fragilità

BIBLIOGRAFIA

- 1 Raeven GM. *Insulin resistance and human disease: a short history*. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1998;9:387-406.
- 2 Ford ES, Files WH, Dietz WH. *Prevalence of metabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. JAMA 2002;287:356-9.
- 3 Facchini FS, Huo N, Abbassi F, Raeven GM. *Insulin resistance as a predictor of age-related diseases*. J Clin Endocrinol Metab 2000;86:3574-8.
- 4 Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. *Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans*. J Clin Invest 1995;95:158-66.
- 5 Manzato E, Zambon S, Zambon A, Cotella A, Sartore G, Crepaldi G. *Levels and physicochemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia*. Clin Chim Acta 1993;219:57-65.
- 6 Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. *Susceptibility of small dense low density lipoproteins to oxidative modifications in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B*. Am J Med 1993;94:350-6.

- ⁷ Ferrannini E. *Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med 2006;38:41-2.
- ⁸ Diehl AM. *Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Liver Dis 2004;8:619-38.
- ⁹ Fulop T, Tessier D, Carpentier A. *The metabolic syndrome.* Pathol Biol 2006;54:375-86.
- ¹⁰ Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. *Obesity in older adults.* Am J Clin Nutr 2005;82:923-34.
- ¹¹ Beaufre B, Morio B. *Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations.* Eur J Clin Nutr 2000;54(Suppl.):S48-53.
- ¹² Craft S, Watson S. *Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanism.* Lancet Neurol 2004;3:169-78.
- ¹³ Young SE, Mainous AG, Carnemolla M. *Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle aged cohort.* Diabetes Care 2006;29:2688-93.
- ¹⁴ Fried LP, Tangen CM, Walston, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. *Cardiovascular health study collaborative research group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype.* J Gerontol 2001;56:M146-56.
- ¹⁵ Nair KS. *Aging muscle.* Am J Clin Nutr 2005;81:953-63.