

La Ricerca in Italia

Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome

Barazzoni R¹, Zanetti M¹, Ferreira C¹, Vinci P¹, Pirulli A¹, Mucci MP², Dore F², Fonda M¹, Ciocchi B¹, Cattin L¹, Guarneri G¹

¹Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche, Morfologiche e Tecnologiche, Università di Trieste; ²Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Trieste

J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3935-40

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di ghrelina totale e delle sue forme desacilata e acilata in relazione a obesità e sensibilità insulinica (HOMA) in pazienti con sindrome metabolica (SM).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La ghrelina è un ormone gastrico oressizzante ma le sue concentrazioni totali si associano positivamente con la sensibilità insulinica e sono ridotte in presenza di obesità. La ghrelina circola in forma acilata e desacilata. Le possibili alterazioni differenziali delle diverse forme di ghrelina e il loro possibile impatto differenziale sulla sensibilità insulinica in patologie metaboliche non era noto.

Sintesi dei risultati ottenuti

In pazienti con SM la presenza di obesità si associava a ridotta ghrelinemia totale e desacilata. Tuttavia la ghrelina acilata non si riduceva con l'obesità, e aumentava la sua frazione circolante. La sensibilità insulinica era associata positivamente con ghrelinemia totale e desacilata. La ghrelina acilata e il suo rapporto con quella desacilata erano al contrario associate con minore sensibilità insulinica.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

I risultati indicano il bilancio tra le forme di ghrelina circolante come nuovo potenziale regolatore della sensibilità insulinica. Le sue alterazioni in obesità e SM potrebbero contribuire all'insulino-resistenza a esse associata.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Studio della regolazione del bilancio delle forme di ghrelina circolante in diverse condizioni fisiopatologiche.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La riduzione della quota acilata di ghrelina circolante potrebbe ridurre la resistenza insulinica comunemente associata a obesità e SM.

Influenza genetica di adiponectina su resistenza insulinica, diabete di tipo 2 e complicanze cardiovascolari

Menzaghi C¹, Trischitta V^{1,2}, Doria A³

¹Unità di Ricerca di Diabetologia ed Endocrinologia, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo; ²Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "Sapienza", Roma; ³Research Division, Joslin Diabetes Center, and the Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Diabetes 2007;56(5):1198-209

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Questa review analizza, mediante una metanalisi comprensiva di tutti gli studi pubblicati, l'impatto di variazioni nei geni *ADIPOQ*, che codifica per adiponectina, *ADI-POR1* e *ADIPOR2* che codificano per i suoi recettori, sulla insulino-resistenza (IR) e le sue complicanze.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Recentemente, molecole secrete dal tessuto adiposo sono state implicate nel legame tra aumentata adiposità e anomalie metaboliche. Tra queste, adiponectina, modulabile dai glistazonici, ha particolarmente attratto l'attenzione per il suo effetto insulino-sensibilizzante e antiaterogenico, suggerendo che un deficit genetico nella sua produzione e/o azione potrebbe contribuire a IR e a malattia coronarica (MC).

Sintesi dei risultati ottenuti

La metanalisi da noi condotta supporta questa ipotesi. Esistono, infatti, due effetti indipendenti che corrispondono ai due blocchi di *linkage disequilibrium* identificati nel "locus" di adiponectina. Nel primo blocco, una variazione nel promotore del gene (g.-11391G→A) associa con i livelli di adiponectinemia. Nel secondo blocco, la variazione g.+276G→T è un forte determinante di IR e MC. Gli omozigoti per l'allele minore T sono meno insulino-resistenti e hanno un più basso rischio cardiovascolare in confronto ai portatori degli altri genotipi. Nessun impatto si ha invece su adiposità e diabete di tipo 2.

Variazioni nei geni che codificano per i recettori di adiponectina possono influenzare il rischio di IR e MC, ma i dati sino a ora pubblicati non permettono di trarre conclusioni definitive.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Questa review conferma il ruolo del gene *ADIPOQ* come modulatore di adiponec tinemia, IR e aterosclerosi.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Analisi estensiva di tutte le varianti del gene *ADIPOQ* e loro studio funzionale per cercare la variazione responsabile dell'associazione con altri tratti metabolici. Ricerca di altri determinanti genetici di adiponec tinemia.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il ruolo di varianti nei loci di adiponec tina e dei suoi recettori potrebbe modulare la risposta interindividuale al trattamento con glitazonici.

Clomifene citrato versus metformina come prima opzione terapeutica per il trattamento dell'anovulazione in pazienti infertili affette da sindrome dell'ovaio policistico

Palomba S¹, Orio F Jr², Falbo A¹, Russo T¹, Tolino A², Zullo F¹

¹Cattedra di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro; ²Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli; ³Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

J Clin Endocrinol Metab 2007;92(9):3498-503

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo scopo dello studio è stato quello di comparare in un *setting* clinico l'efficacia del clomifene citrato e della metformina cloridrato come prima opzione terapeutica per il trattamento dell'anovulazione in pazienti infertili affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Dati presenti in letteratura mostrano che sia il clomifene citrato sia la metformina sono due farmaci efficaci per l'induzione dell'ovulazione in pazienti affette da PCOS. Tuttavia, rimane ancora da definire quale di questi farmaci debba essere la prima opzione terapeutica.

Sintesi dei risultati ottenuti

Il clomifene e la metformina cloridrato inducono tassi di ovulazione, gravidanza e aborto comparabili. Similmente, nessuna differenza significativa è stata osservata nel tasso cumulativo di gravidanza tra pazienti trattate con clomifene e quelle trattate con metformina.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Nella pratica clinica sia il clomifene citrato sia la metformina cloridrato sono farmaci efficaci nel trattamento dell'infertilità anovulatoria. Tuttavia, il loro meccanismo d'azione è completamente diverso. Pertanto, il clomifene ha un'efficacia maggiore nei primi mesi di trattamento con riduzione drastica dei suoi effetti benefici dopo il terzo mese di somministrazione. Al contrario la metformina necessita di un periodo di somministrazione più lungo per esplicare la sua azione.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

L'ottimizzazione dello schema terapeutico della metformina al fine di definire le dosi più efficaci nelle diverse sottopopolazioni di pazienti con PCOS e la valutazione di fattori predittivi di risposta alla metformina.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il presente studio ha chiarito diversi aspetti dell'azione del clomifene citrato e della metformina cloridrato in pazienti con infertilità anovulatoria. Il trattamento di tali pazienti deve pertanto rientrare in un discorso ben più complesso di strategia terapeutica.

Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients

Targher G¹, Bertolini L², Rodella S³, Tessari R², Zenari L², Lippi G⁴, Arcaro G²

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È stato valutato l'impatto della epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD) sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori in un'ampia coorte di diabetici tipo 2.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La presenza di NAFLD risulta associata a una maggiore prevalenza di malattia cardiovascolare nella popolazione sia diabetica sia non diabetica. Alcuni recenti studi, condotti su piccoli campioni di popolazione, hanno suggerito che la NAFLD si associa a un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari.

¹Cattedra di Endocrinologia, Università di Verona; ²Medicina Generale e ³Radiologia, Ospedale "Sacro Cuore" di Negrar (VR); ⁴Laboratorio di Chimica Clinica, Università di Verona

Diabetes Care 2007;30:2119-21

Sintesi dei risultati ottenuti

In una coorte di 2103 diabetici tipo 2 ambulatoriali esenti da malattia cardiovascolare al *baseline*, la presenza di NAFLD, diagnosticata mediante storia clinica ed ecografia epatica, risultava significativamente associata a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus ischemico non fatale e interventi di rivascolarizzazione coronarica) durante un follow-up di 6,5 anni (HR 2,01, 95% IC 1,4-2,9; $p < 0,001$). Tale associazione rimaneva significativa anche dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio cardiovascolare concomitanti.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Lo studio ha confermato che la NAFLD è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari futuri nella popolazione diabetica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio dei possibili meccanismi eziopatogenetici che legano la NAFLD a un aumentato rischio cardiovascolare.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I pazienti diabetici tipo 2 con NAFLD hanno un aumentato rischio cardiovascolare. Il riscontro casuale di epatopatia steatosica all'ecografia epatica suggerisce un'approfondita valutazione del rischio cardiovascolare globale del paziente e il trattamento aggressivo degli eventuali fattori di rischio associati.

Stakeholder appraisal of policy options for responding to obesity in Italy

De Marchi B, Casati S, Tarlao G

Istituto di Sociologia Internazionale di Gorizia (ISIG)

Obesity Reviews 2007;8:83-9

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il problema era la diffusione ormai anche in Italia non solo del sovrappeso, ma anche dell'obesità.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La diffusione del fenomeno era già nota e monitorata.

Sintesi dei risultati ottenuti

Secondo gli *stakeholders* italiani intervistati la priorità deve essere l'educazione alimentare, specie nei curricula scolastici. Posizione condivisa tanto da esperti, che da ONG, e anche dai produttori di cibo. La leva fiscale (sia sussidi sia tasse) non ha trovato il consenso di alcun settore sociale.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Dal nostro punto di vista di sociologi sarebbe interessante verificare l'efficacia finale di queste misure proposte e discusse. Per esempio: una delle politiche più ben viste è stata l'etichettatura dei cibi, ma quanti italiani le leggono? E quanti decidono i loro acquisti sulla base di quelle informazioni nutrizionali?

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La nostra ricerca era finalizzata a fornire al committente (la Commissione Europea) le valutazioni di un vasto e molto qualificato panel di esperti italiani e di altri 8 Paesi UE circa quali misure, azioni e politiche potrebbero meglio arginare la diffusione dell'obesità. Non vediamo pertanto ricadute dirette sulla pratica clinica.