

Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari

Articoli selezionati e commentati: il Diabete n. 1/Marzo 2010

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari

Articolo n. 1

Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *Obesità infantile, fattori di rischio cardiovascolare e morte prematura.*

The New England Journal of Medicine 306: 485–493, 2010.

Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennet PH, Looker H.

Riassunto

Background. *L'effetto dei fattori di rischio per malattia cardiovascolare sviluppatasi durante l'infanzia sulla mortalità in età adulta è poco conosciuto.*

Metodi. *In una coorte di 4857 bambini indiani americani non diabetici (età media 11,3 anni; 12.659 esami clinici), nati tra il 1945 e il 1984, è stato valutato se l'indice di massa corporea (IMC), la tolleranza glucidica, la pressione arteriosa e i livelli di colesterolo plasmatico potevano predire la morte prematura (prima dei 55 anni) da causa endogena (es. epatopatia alcolica, malattia cardiovascolare, infezioni, tumori, diabete o nefropatia diabetica, epatopatia da farmaci). I fattori di rischio sono stati standardizzati in base al sesso e all'età.*

Risultati. *Tutti i pazienti sono stati seguiti in media per 24 anni e tra tutti i soggetti presi in esame 166 sono deceduti prima dei 55 anni. Nei bambini nel quartile più alto per IMC è stata riscontrata una percentuale di mortalità circa due volte superiore rispetto ai bambini nel quartile più basso. La percentuale di morte da cause endogene tra i bambini nel quartile più alto per alterata tolleranza glucidica è stata circa il 73% più alta rispetto a quella tra i bambini nel quartile più basso. Nessuna associazione significativa è stata individuata tra la morte da cause endogene o esterne e i livelli di colesterolemia infantile o i livelli di pressione arteriosa sistolica, sebbene l'ipertensione arteriosa fosse significativamente associata alla morte prematura da cause endogene.*

Conclusioni. *L'obesità, l'intolleranza glucidica e l'ipertensione arteriosa insorte in età infantile si associano forte-*

mente a un incremento del rischio di morte prematura da cause endogene in questa popolazione. Al contrario, l'ipercolesterolemia non è un fattore di rischio cardiovascolare associato al rischio di morte prematura.

Commento

Nonostante negli ultimi anni si sia osservato un aumento dell'aspettativa di vita, l'incremento globale della prevalenza dell'obesità potrebbe essere in grado di invertire questo *trend*. L'aumento e l'insorgenza precoce di malattie croniche come il diabete tipo 2 potrebbero ridurre l'aspettativa di vita. Alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come l'obesità, l'ipertensione arteriosa e l'alterata tolleranza glucidica sono comuni in età pediatrica. Sebbene l'insorgenza precoce di diabete aumenti la mortalità e nonostante sia ben nota la relazione che intercorre tra fattori di rischio cardiovascolare comparsi in età adulta e morte prematura, assai minori sono le informazioni relative all'effetto dei fattori di rischio cardiovascolare presenti in età infantile sull'aspettativa di vita. La definizione della relazione tra fattori di rischio cardiovascolare presenti nell'infanzia e la morte prematura potrebbe ulteriormente giustificare gli interventi volti a migliorare lo stato di salute dei soggetti in questa giovane fascia di età.

In questo studio si è cercato di comprendere se obesità, alterata tolleranza glucidica, ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia in bambini non diabetici (indiani americani dell'Arizona) siano fattori predittivi di morte prematura, definita come morte prima dei 55 anni di età. In primo luogo è stato valutato se la relazione tra obesità infantile e morte prematura rifletta l'associazione con la massa grassa o con gli altri componenti della massa corporea. Quando questo studio è iniziato non erano disponibili le attuali tecniche per la valutazione della composizione corporea. Gli Autori, precedentemente, avevano individuato in un altro studio una relazione tra IMC e massa grassa e tra massa grassa e fattori di rischio cardiovascolare. In quello studio l'IMC e la massa grassa sono risultati strettamente correlati, variando poco in relazione all'età e al sesso. Sia l'IMC sia la massa grassa sono risultati similmente correlati con i fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto, le osservazioni per l'obesità infantile riportate in questo lavoro riflettono probabilmente un'associazione positiva tra massa grassa e morte prematura. In aggiunta all'IMC, è stata valutata un'eventuale associazione tra altri fattori di rischio cardiovascolare comparsi in età infantile e l'incidenza di morte prematura in età adulta. È emerso che la presenza durante l'infanzia di un'alterazione del metabolismo dei carboidrati si associa alla morte prematura; tuttavia, tale associazione non sembra essere mediata dallo sviluppo di diabete in età adulta.

Il modello di relazione tra i fattori di rischio e la mortalità osservata supporta l'ipotesi che l'obesità infantile rappresenti un'alterazione metabolica precoce che favorisce la comparsa in età adulta dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Infatti, il potere predittivo del rischio di diabete tipo 2 nei bambini è quasi interamente dipendente dall'obesità addominale, mentre negli adolescenti il profilo di rischio include, oltre all'obesità, anche l'iperglicemia e la dislipidemia. Questi risultati completano quelli ottenuti dagli stessi Autori in uno studio precedente condotto sulla stessa popolazione, in cui è stato dimostrato che il diabete tipo 2 che insorge durante l'adolescenza predice fortemente l'insufficienza renale successiva e la mortalità.

Non si è osservata una stretta associazione tra l'ipercolesterolemia infantile e la mortalità prima dei 55 anni. È da sottolineare che i livelli di colesterolemia degli indiani americani sono più bassi di quelli riscontrati in altri gruppi etnici: questo dato potrebbe parzialmente spiegare l'assenza dell'associazione per questo parametro. La relazione tra IMC e lipoproteine ad alta densità (HDL) correla fortemente nei bambini Pima, ma la relazione tra IMC e colesterolo totale è più debole. L'effetto dell'IMC sulla morte prematura potrebbe essere in parte attribuibile ai bassi livelli di colesterolo HDL, che non sono stati misurati nella maggior parte dei partecipanti allo studio. Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, questa è risultata strettamente associata con il rischio di morte prematura da cause endogene. Infine, è possibile che la relazione tra obesità infantile e mortalità possa essere modulata da altri fattori di rischio, non presi in considerazione in questo studio, legati allo stile di vita. L'obesità, infatti, può essere sia la causa sia la conseguenza di uno stile di vita caratterizzato da inattività fisica ed eccessivo introito calorico. Tali fattori potrebbero essere componenti importanti della relazione che esiste tra obesità e mortalità.

In conclusione, l'obesità nei bambini che non hanno il diabete è associata a un incremento della morte da cause endogene in età adulta, associazione che potrebbe essere parzialmente mediata dallo sviluppo di un'alterata tolleranza glucidica e dalla ipertensione in età infantile. Al contrario, i livelli di colesterolo nei bambini non rappresentano un determinante fondamentale per la morte prematura in questa popolazione. L'obesità infantile è in crescen-

te aumento nel mondo e questi risultati, insieme a quelli ottenuti in altri studi, suggeriscono che l'incapacità di invertire questo andamento potrebbe avere conseguenze non solo sulla qualità della vita ma anche sulla aspettativa di vita. Pertanto, diventa di fondamentale importanza prevenire l'obesità nei primissimi anni di vita.

Articolo n. 2

Antidiabetic effects of IGFBP2, a leptin-regulated gene. *Effetti antidiabetici dell'IGFBP2, un gene regolato dalla leptina.*

Cell Metabolism 11: 11–22, 2010.

Hedbacker K, Birsoy K, Wysocki RW, Asilmaz E, Ahima RS, Farooqi IS, Friedman JM.

Riassunto

In questo studio si è valutato se la leptina sia in grado di migliorare il controllo glicemico indipendentemente dalla perdita di peso. Il primo obiettivo di questo lavoro è stato quello di individuare la dose più bassa alla quale la somministrazione di leptina in topi ob/ob fosse in grado di ridurre i livelli di glicemia e di insulinemia. È stato riscontrato che una dose di leptina pari a 12,5 ng/ora riduce significativamente la glicemia e che la dose di 25 ng/ora normalizza la glicemia e l'insulinemia senza diminuire significativamente il peso corporeo. Questi dati dimostrano che la leptina esercita effetti importanti e indipendenti sul metabolismo glucidico. Per comprendere quali siano i possibili mediatori di questo effetto, è stato analizzato l'RNA messaggero isolato dal tessuto epatico mediante microarray ed è emerso che la proteina che lega il fattore di crescita insulino-simile (IGFBP2) viene regolata dalla leptina. L'iperespressione della IGFBP2 a livello epatico mediante infezione adenovirale è in grado di correggere il diabete in diversi modelli sperimentali, tra cui i topi ob/ob insulino-resistenti, i topi Ay/a, i topi resi obesi e diabetici mediante una dieta ipercalorica e i topi resi diabetici mediante somministrazione di streptozotocina (STZ). Studi di clamp iperinsulinemico hanno mostrato un miglioramento di circa tre volte della sensibilità epatica all'insulina in seguito a trattamento con IGFBP2 in topi ob/ob. In conclusione, questi risultati mostrano che l'IGFBP2 regola il metabolismo glucidico e ciò ha importanti implicazioni non solo per la patogenesi, ma anche per il trattamento del diabete.

Commento

Il trattamento con leptina è in grado di correggere l'iperglicemia e l'iperinsulinemia sia in modelli sperimentali animali di deficit di leptina sia nell'uomo. Infatti, in soggetti affetti da lipodistrofia la leptina rappresenta una terapia efficace in quanto non solo migliora l'insulino-resistenza e il diabete, ma anche la steatosi epatica che è presente in questa malattia. La leptina migliora l'insulino-resistenza che insorge anche in altre condizioni patologiche, come la sindrome di Rabson-Mendenhall causata da mutazioni del recettore insulinico, suggerendo un suo effetto mediante l'interazione con proteine a valle del recettore insulinico in soggetti leptino-sensibili. Questa ipotesi è supportata da numerosi studi condotti in animali in cui è stata indotta un'alterazione della trasduzione del segnale insulinico mediante l'introduzione di mutazioni genetiche o di trattamenti farmacologici: in tutti i casi si è osservato un miglioramento dell'insulino-resistenza dopo somministrazione di leptina. Precedenti studi hanno anche mostrato un effetto acuto della leptina nel favorire l'utilizzazione del glucosio in topi normali e in topi *ob/ob*. Ulteriori evidenze suggeriscono che gli effetti della leptina sul metabolismo del glucosio possano essere indiretti, mediati dall'attivazione di specifiche sottopopolazioni di neuroni ipotalamici. In ogni caso, i meccanismi attraverso cui le vie efferenti del sistema nervoso centrale regolano la sensibilità insulinica e il metabolismo epatico del glucosio restano largamente sconosciuti.

In questo lavoro gli Autori cercano di esplorare il meccanismo che regola la funzione della leptina.