

UNA RICERCA CLINICA CON VALUTAZIONE DI LABORATORIO, PER DETERMINARE L'EFFICACIA E L'INNOCUITA' DI UN TRATTAMENTO PER LA RIDUZIONE DEL PESO

Roberto Verna, Antonella Noya di Lannoy, *Milena Pasquale, Silvia De Vitis, Gloria Riitano,
§Francesca Verna

Centro di Ricerca Clinica, Università di Roma La Sapienza,
Policlinico Umberto I°, Viale Regina Elena, 324 - 00161 Rome

*Dipartimento di Anestesia e di Cura Intensiva, Università di Roma La Sapienza
§ Dipartimento d' Emergenza, Policlinico Casilino, Roma

Sommario

Un noto centro per la cura dell' obesità, con sede a Roma ma con diverse dislocazioni in molte regioni italiane, dopo più di venti anni di eccellenti risultati ci ha chiesto di stabilire un protocollo di ricerca per valutare i meccanismi molecolari e cellulari sui quali si basano i loro risultati. E' stata quindi svolta una ricerca clinica, autorizzata dal Comitato Etico dell'Università di Roma, rispettando tutte le norme di buona pratica clinica, anche se il protocollo non prevede trattamenti farmacologici ma una combinazione tra elettroforesi di superficie e trattamento dietetico.

I nostri risultati indicano che il trattamento è innocuo e migliora i valori relativi a diversi markers metabolici. In ogni modo le ridotte dimensioni del campione non concedono di trarre conclusioni definitive riguardo i meccanismi di azione del trattamento, così che sarà necessario un ulteriore studio – con un campione più grande e più omogeneo – per ottenere risposte definitive.

Introduzione

L'organizzazione Mondiale della Sanità (WHO – OMS) ha definito recentemente l'obesità come una "epidemia globale". In Europa, la percentuale di individui sovrappeso (BMI>25) e di obesi (BMI>30) ha raggiunto il valore di 40% e 15%, rispettivamente. Oltre all'aumento del numero delle persone obese e dei valori di BMI, è stato osservato un aumento dell'incidenza di patologie secondarie che concorrono ad aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, diabete di tipo II (NIDDM), intolleranza al glucosio, insulino-resistenza, iperlipidemie, ipertensione. Allo stesso tempo, molte persone sentono l'obesità come una condizione inestetica e fanno di tutto per ridurre il peso. Entrambe le condizioni hanno portato alla crescita di molti centri per la cura dell'obesità, che promettono risultati spesso miracolosi. La maggior parte di questi centri agisce solo sulla base dell'esperienza, in certi casi veramente di poco tempo, e difficilmente si trova una base scientifica per i trattamenti che vengono effettuati.

Uno di questi centri, la DCD, attivo da più di venti anni con eccellenti risultati, ci ha chiesto di stabilire un protocollo di ricerca in grado di dare risposte scientifiche ai loro risultati. Il trattamento effettuato dalla DCD si basa su due azioni: la Nuova Elettroscultura e il Trattamento Dietetico. La Nuova Elettroscultura DCD è un macchinario di medicina estetica usato da parecchi anni dal gruppo DCD come supporto per migliorare la perdita di peso ed in particolare per la lipodistrofia regionalizzata. Il trattamento con la New Elettrosculture si basa su un'elettroforesi di superficie total body che utilizza un flusso di corrente continuo a basso amperaggio (da 2,2 a 6,5 milliampere). Il trattamento è effettuato "avvolgendo" il soggetto con bende di cotone puro anallergiche, idratate con acqua e coperte da bende speciali di gomma grafitata per permettere la conduzione elettrica. Ogni seduta del trattamento dura 30-35 minuti, divisa in due fasi: nella prima, la corrente galvanica corre dalle parti più alte del corpo alle gambe per 15 minuti; successivamente la polarità è invertita

e la corrente viaggia dalle più basse parti alle più alte del corpo per ulteriori 15 minuti. Il trattamento base è costituito da 3 sedute per settimana per un totale di 20 sedute (8 settimane), ma può essere ripetuto senza alcun problema quando il peso e la lipodistrofia sono più seri. Con un ciclo di 20 sedute, si può ottenere una perdita di peso media di 6-10Kg in 40/60 giorni. Per raggiungere una perdita di peso corretta, è obbligatoria la combinazione del trattamento New Elettroscolture con una dieta normocalorica crono dissociata (CADN).

La CADN si adatta alla perdita di peso dei pazienti obesi, ma anche ai pazienti portatori di differenti patologie e resistenti ad altri tipi di trattamenti dietetici. Il risultato si realizza senza l'uso di farmaci e senza la percezione di fame, senza stress psicologici e con notevole accondiscendenza (quest'ultima dovuta alla gratificante somministrazione di carboidrati).

Questo tipo di alimentazione è stato messo a punto nel 1986 ed ha contribuito a risolvere più di 30.000 casi. I vantaggi del metodo DCD sono: 1) evidente miglioramento della circolazione (notevole già dopo 2-3 sedute); 2) Soddisfacente miglioramento della pelle e del tessuto connettivo con riduzione dello spessore del tessuto adiposo e quindi di "cellulite"; 3) Miglioramento dei fattori di rischio relativi all'obesità così come l'ipertensione e la normalizzazione dei markers biochimici.

Obiettivo della ricerca

Gli effetti positive del metodo osservato da più di 20 anni hanno portato a domandarci quale è il reale meccanismo biochimico attraverso il quale la nuova elettroscoltura agisce ad un livello cellulare e molecolare e in particolare a rispondere alle seguenti domande: 1) La Ionoforesi ha effetti lipolitici? 2) Ci sono fattori metabolici e umorali che giustificano alcuni dei clamorosi risultati? La strategia usata per rispondere a queste domande è basata su 3 punti: 1) Confermare l'innocuità del metodo; 2) Caratterizzare quali componenti metabolici e umorali sono attivati dal trattamento elettroforetico; 3) Indagare sull'eventuale ripresa del metabolismo dovuta alla dieta e al trattamento elettroforetico allo scopo di confermare le nostre ipotesi, che è testimoniata dal mantenimento del nuovo peso dei soggetti che hanno seguito il metodo correttamente. Questi pazienti non riguadagnano generalmente il loro peso neppure aumentando l'apporto calorico. Gli stessi soggetti, prima del trattamento, aumentavano il loro peso anche se una grande diminuzione dell'apporto calorico era stata fatta, dimostrando un lento e non reattivo metabolismo.

Materiali e Metodi

Allo scopo di rispondere alle domande, è stato fatto un protocollo che include visita medica e relazioni di laboratorio.

L'obiettivo primario era l'identificazione di eventuali modificazioni metaboliche nei soggetti arruolati nello studio e sottoposti ad elettroforesi (Method DCD) e a dieta (CADN) per un periodo di 8 settimane. Gli obiettivi secondari erano stati l'identificazione della eventuale persistenza di modificazioni metaboliche dopo 4 settimane dalla conclusione del trattamento (follow up). Controllo del profilo dei soggetti trattati (ECG, parametri di laboratorio, registrazione degli effetti collaterali) dopo 4, 8 e 12 settimane.

Diagramma dello studio

Procedure	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Consenso informato	X			
Anamnesi patologica	X	X	X	X
Esaminazione medica	X	X	X	X
ECG	X		X	
Segni vitali	X	X	X	X

Antropometric measurements	X	X	X	X
BMI	X	X	X	X
Valutazione della massa grassa	X	X	X	X
Evaluation of the inclusion/exclusion criteria	X			
Markers ematologici	X	X	X	X
IGF-1	X	X	X	X
Leptina	X	X	X	X
Analisi delle urine	X		X	
Effetti collaterali		X	X	X

Periodo di Sperimentazione

Tutti i soggetti hanno osservato un regime dietetico (CADN – vedi appendice 1) in tutte le 8 settimane; durante il medesimo periodo hanno avuto un trattamento con l'elettroforesi (metodo DCD) 3 volte per settimana.

Visita 1 (tempo zero di controllo).

Ogni soggetto, dopo aver rilasciato il consenso informato, è stato sottoposto a un complete esame medico, la raccolta dell'anamnesi patologica e le informazioni riguardo le eventuali concomitanti terapie, ECG, prelievi sanguigni per markers biochimici e metabolici, analisi delle urine, determinazione del BMI e la percentuale di massa grassa. Se il soggetto ha incontrato I criteri inclusi, è stato arruolato nello studio e ha cominciato il trattamento dietetico ed elettroforetico.

Visita 2 (controllo intermedio).

Dopo 4 settimane di trattamento (quarta settimana) i soggetti si sono sottoposti ad un secondo prelievo sanguigno insieme alle misurazioni antropometriche. Gli effetti collaterali e/o variazioni delle concomitanti terapie sono state annotate.

Visita 3 (fine del trattamento).

Dopo 8 settimane di trattamento (ottava settimana) i soggetti si sono sottoposti ad ECG, prelievo del sangue, raccolta delle urine e misurazioni antropometriche; informazioni degli effetti collaterali e/o variazioni delle concomitanti terapie sono stati annotati.

Visita 4 (Follow-up).

Dopo 4 settimane dalla fine del trattamento (dodicesima settimana) I soggetti sono stati sottoposti a prelievo sanguigno e alle misurazioni antropometriche; informazioni degli effetti collaterali e/o variazioni delle concomitanti terapie sono stati annotati.

Campione

30 soggetti, maschi e femmine sono stati reclutati; tutti quelli che rispettavano i seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

Criteri di inclusione: Maschi o femmine > 18 anni; BMI tra 30 e 40; Presenza di massa grassa > al 30%; Firma del consenso informato.

Criteri di esclusione; Dislipidemia familiare; Diabete di Tipo I; Grandi eventi cardiovascolari negli ultimi 6 mesi; Patologie endocrinologiche; altre Condizioni Cliniche che richiedono l'esclusione del paziente.

Trattamento

L'elettroforesi di superficie total body a basso voltaggio (da 2,2 a 6,5 milliampere) a flusso continuo. Prima del trattamento il soggetto è avvolto con bende di cotone puro e anallergico idratate con acqua, ricoperte con bende aggiuntive di elettroconduzione, (grafitaded rubber). Il trattamento dura 30/35 minuti. La corrente corre per 15 minuti dalle più alte parti del corpo alle più basse; dopo la polarità è invertita e la corrente corre dalle più basse parti alle più alte parti del corpo per ancora 15 minuti. In combinazione, il paziente ha seguito un regime dietetico chiamato CADN.

Chrono Dissociated Normocaloric Diet (CADN)

Al risveglio. Due bicchieri di acqua Evian (400 ml).

Colazione. Caffé + 150ml di latte parzialmente scremato o Tè al Limone. Non usare zucchero ma Fruttosio, Aspartame o Saccarina. Come seconda scelta: spremuta d'uva o d'arancia o di mandarino o centrifugato di mela, ananas, carota o un mix (senza banana). 6-8 cucchiaini di corn flakes. Durante il giorno 3 caffè sono permessi.

Pranzo. 60/80/100gr di pasta con pomodori o verdure, senza parmigiano (no gnocchi); o 60/80/100gr di riso (meglio se integrale) con limone o pomodoro or aggiungendo 200gr di insalata. Come seconda scelta, 50/100gr di mais con 50gr di riso integrale con insalata.

Sempre: Un cucchiaino di olio crudo ad ogni pasto.

Sempre: 100/150gr di insalata mista (autorizzati) condita con limone o aceto ad libitum.

Cena. 120/150/200gr di carne rossa o 200/250gr pesce di qualunque tipo, compresi crostacei e molluschi. La frutta deve essere consumata almeno 1 ora dopo il pasto. Per l'anguria e il melone sono concesse al massimo 2 fette.

Segni Vitali e Antropometrici

Valutazione del BMI, di massa grassa e segni vitali sono stati fatti tutti nelle 4 visite. ECG è stato fatto nella visita 1 e 3. L'adeguamento al trattamento è stato stimato alla fine dello studio analizzando tutte le informazioni sono state raccolte su un CRF appropriato previsto per lo studio in accordo al protocollo.

Test di Laboratorio per la Valutazione dello Stato Metabolico

I markers di laboratorio per valutare le eventuali modificazioni metaboliche come un risultato del trattamento nello studio sono stati i seguenti: Emocromo, Ureic nitrogen, Creatinina, Glucosio Plasmatico, AST, ALT, ALP, gamma GT, CPK, Elettroliti, Trigliceridi, Colesterolo, analisi delle Urine, elettroforesi delle Proteine, Saggio della leptina, Saggio dell' IGF-I. Queste ultime due analisi sono state fatte alla prima e terza visita. La leptina è stata indagata sin da quando i suoi livelli circolanti sono stati rapportati strettamente al sesso e alla massa grassa (Cuillard e al, 1997; Nagy e al, 1997); l'IGF-1 è stata indagata perché quasi ogni cellula nel corpo umano è colpita da IGF-1, inclusi gli adipociti con effetto insulino-simile.

Tutti i parametri biochimici sono stati ottenuti da metodi standardizzati di routine, eccetto la Leptina e l'IGF-1 che hanno bisogno di particolari metodi.

Saggio dei Livelli di Plasma della Leptina

La concentrazione della Leptina nel plasma è stata misurata dal Saggio Designs, Inc. Kit come descritto precedentemente (Magni et al, 2003). In breve, Il kit del saggio contiene un anticorpo policlonale per immobilizzare la leptina nei pozzetti di (una piastra microtitolata). Dopo una breve incubazione, 1h a 37°C, l'eccesso del campione è rimosso e un anticorpo policlonale per la Leptina, che conduce horseradish perossidasi è aggiunto. Dopo un nuovo periodo di incubazione - 1h a 37°C, l'eccesso di anticorpo etichettato è rimosso e il substrato per la perossidasi è aggiunto. Il colore è letto a 450nm ed è direttamente proporzionale alla concentrazione di Leptina nel campione.

Saggio di IGF-1

I livelli di IGF-1 sono determinati in accordo al metodo di Broussieres (Broussieres et al, 2000).

Terapie Concomitanti

Nessun trattamento farmacologico che interferisce con la valutazione degli effetti del trattamento è stato permesso. Le eventuali terapie preesistenti sono state permesse a condizione che i dosaggi non fossero modificati.

l'esperimento.

Sospensione/Interruzione del trattamento sperimentale

Nessun effetto collaterale correlate è stato riportato da alcun paziente. Nessuno ha ritirato il consenso informato o ha mostrato patologie che avrebbero potuto modificare il risultato dello studio.

Eventi avversi

La tollerabilità clinica del trattamento è stata valutata per mezzo della registrazione della comparsa degli eventi avversi o delle esperienze avverse segnalate dal paziente al ricercatore. Tutti gli eventi avversi manifestati durante lo studio clinico devono essere annotati sulle schede fissate al CRF. Gli eventi avversi saranno documentati e raccolti durante il tutto il periodo di ricerca. Il ricercatore dovrà seguire tutti gli eventi avversi iniziati durante il periodo del trattamento, anche dopo la conclusione dell'esperimento, fino alla definizione del risultato. Tutte le informazioni relative agli eventi avversi dovranno essere registrate sul CRF.

Eventi Avversi:definizione

Ogni evento medico indesiderato e/o inatteso che è insorto in un paziente durante l'esperimento, deve essere registrato come evento avverso, anche se il rapporto con le procedure dello studio non è una prova di uno solo. Gli eventi avversi includono: una modifica non intenzionale o inattesa della funzionalità anatomica, fisiologica o metabolica; insorgenza delle malattie passate; anomalie dei valori del laboratorio o dei segni vitali. Gli eventi avversi sono classificati come "serio" o "non serio" secondo le seguenti definizioni. Eventi avversi seri (Serious Adverse Events, SAE): eventi che causano la morte o il pericolo per la vita di quello specifico paziente, che richiedono un riparo, che causa l'invalidità espressiva e persistente, un difetto congenito nella prole, un'emergenza medica che impedisce una delle circostanze precedenti. Eventi avversi non seri (Not Serious Adverse Event, NSAE): eventi che non soddisfano alcuni dei test di verifica che definiscono gli eventi avversi seri. Questi studi sono stati intrapresi seguendo tutte le regole di buona pratica clinica, per le procedure etiche ed amministrative e tutte le regole per la raccolta dei dati ed al loro accesso. Un controllo clinico qualificato e un controllo di qualità sono stati assicurati durante lo studio.

Risultati

Nessuno dei pazienti reclutati nello studio hanno mostrato modificazioni cliniche o non hanno riportato alcun effetto contrario. ECG ed i segni vitali erano sempre entro i limiti di riferimento.

La tabella 1 mostra tutti i valori di perdita del peso, di BMI e di massa grassa così come i dati del laboratorio. La media della perdita totale del peso era di 11Kg, con un score parziale di 3,5Kg per sedersi. Tuttavia, la variabilità era molto alta, poiché lo scarto quadratico medio è + 4Kg. Un tal risultato è ovviamente dovuto alla povera omogeneità del campione.

Inoltre la massa grassa e il BMI presentano una grande variabilità che non concede di tracciare un mappa precisa, anche se il risultato finale è chiaramente interessante, poiché la diminuzione di

entrambi è evidente. Tutti i altri parametri indagati sono risultati entro i limiti di riferimento, compresi la Leptina e IGF

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Nitrati.pl. (mg/dL)	29,5±7,68	33,2±6,47	28,1±7,5	29,6±5,99
Bilirub-Tot (mg/dL).	0,57±0,27	0,5±0,33	0,7±0,46	0,58±0,34
Bilir – Diretta (mg/dL)	0,17±0,08	0,15±0,04	0,2±0,09	0,17±0,01
Col – Totale. (mg/dL)	170,2±40,61	159,2±30,29	149,7±26,7	162,1±31,22
Col. HDL (mg/dL)	58,6±17,82	52,5±13,66	53,2±14,9	62,1±16,79
Col.Tot/ HDL	3±0,84	6,7±0,99	2,9±0,93	2,8±0,86
Col. LDL (mg/dL)	94,9±30,13	96,4±29,21	87,4±24,2	83,8±36,46
Triglic (mg/dL)	83,5±51,16	51±20,28	60,9±27,2	81,1±40,18
Creatinina (mg/dL)	0,8±0,14	0,9±0,13	0,9±0,11	0,9±0,1
RBC x10⁶/uL	0,46	4,7±0,38	4,6±0,4	4,6±0,43
Ht (%)	40,9±1,88	4,8±2,66	39,6±2,31	40,1±2,3
Hb (g/dL)	13,8±0,7	14,1±0,78	13,5±0,82	13,4±0,88
MCV (fl)	87,8±5,55	88,9±4,32	86,6±4,91	88±5,7
MCH (ug)	29,7±1,76	29,9±1,4	29,5±1,4	29,5±1,3
MCHC (g/dL)	33,8±0,67	33,6±0,78	34,1±0,58	33,6±0,8
WBC x10³/uL	7,4±3,01	6,4±2,18	6,6±2,36	6,8±2,5
N	62±9,78	57±6,93	59,3±7,51	59,2±7,5
E	0,7±0,84	0,6±0,84	0,9±0,52	0,7±1,22
B	0	0	0	0
L	33,3±10,17	38,8±7,05	36±7,8	36,1±16,48
M	4±1,64	3,5±1,02	3,8±1,97	3,9±2,3
Piastrine	247,8±64,23	226,8±60,92	194,8±44,3	22,6±51,3
Glucosio pl. (mg/dL)	91,8±7,99	87,8±6,61	92±,04	95,7±10
Gamma GT	24,4±11,54	17,4±8,49	16,1±7,43	17,2±9,8
Peso perso	3±1	4±1,5	3±1	1±0,3
BMI	33±3	30±1,5	29±2	27±0,7
Grasso (%)	30	26	25	23
AST (U/L)	18±3	18±3	18±3	18±3
ALT (U/L)	14±2	14±2	14±2	14±2
ALP (U/L)	44±4	44±4	44±4	44±4
CPK (U/L)	101±6	101±6	101±6	101±6
Elettroforesi	No patol evid	No patol evid	No patol evid	No patol evid
Urine	No patol evid	No patol evid	No patol evid	No patol evid
Na (mmol/L)	140±4	140±4	140±4	140±4
K (mmol/L)	4±1	4±1	4±1	4±1
Mg (mmol/L)	2±0,2	2±0,2	2±0,2	2±0,2
Cl (mmol/L)	106±4	106±4	106±4	106±4
Ca (mmol/L)	6±1,5	6±1,5	6±1,5	6±1,5
Leptina (ng/mL)	6,5±1,3	6,2±1,1	6,4±1,3	6,5±1,1
IGF-1 (ng/mL)	70±5	77±4	72±4	80±6

Discussione

I livelli circolanti di Leptina sono collegati strettamente con il sesso e la massa grassa (Cuillard e altri, 1997; Nagy ed altri, 1997), ma è chiaro che questi due fattori da soli non possono spiegare la grande variabilità della concentrazione circolante di Leptina. Accade in effetti che i soggetti presentanti BMI simile hanno livelli plasmatici di Leptina abbastanza differenti (Baumgartner ed altri, 1999). La Leptina è stata determinata nel plasma in donne a digiuno ed era 6.7 ± 2.1 ng/ml. Diminuisce dopo aver dato del glucosio. Negli uomini sono stati rilevati al mattino 1.3 ± 0.5 ng/ml e 1.1 ± 0.6 ng/ml dopo pasto. La Leptina è più alta nelle donne e questo è stato confermato nel nostro gruppo di studio. Gli studi clinici diretti allo scopo di esaminare il possibile interessamento non solo della massa corporea ma anche della sua distribuzione non hanno fornito risultati paragonabili (Wauters ed altri, 1999). Gli studi in vitro hanno indicato che il grasso sottocutaneo sintetizza più efficientemente Leptina rispetto a quello viscerale (Suzuki ed altri, 1993; Lefebvre ed altri, 1998). La sintesi di Leptin, in ogni modo, non si presenta unicamente nel tessuto adiposo, ma un contributo relativo deriva da una secrezione attiva al livello cerebrale (Wiesner ed altri, 1999).

In vivo, con l'uso degli ultrasuoni, una marcata differenza nello spessore del tessuto adiposo delle donne obese e quello degli uomini con un BMI paragonabile è stata provata (Shimizu ed altri, 1997; Minocci ed altri, 2000); ciò potrebbe sostenere l'ipotesi di un rapporto stretto fra i livelli di Leptina e lo spessore di massa grassa sottocutanea ma non del viscerale, preperitoneale, una cosa anche se non è sufficiente a spiegare completamente il dimorfismo sessuale della leptina plasmatica. In ogni modo, non è presente nessuna differenza fra i due tipi di grasso riguardo alla secrezione di Leptina negli uomini con un peso normale (Alessi ed altri, 1997). Ulteriori studi effettuati in vivo per mezzo di misure antropometriche suggeriscono che i livelli di Leptina dipendono soltanto dalla massa grassa e non dalla sua relativa distribuzione (Pi-Sunyer ed altri, 1999).

Alla fine, questo studio ha potuto confermare che il trattamento con l'elettroforesi di superficie è completamente inoffensivo e che non modifica né segni vitali né l'uno né l'altro ECG; quanto ai dati del laboratorio, un miglioramento del colesterolo e dei trigliceridi plasmatici è stato osservato, anche se i valori sono al limite della significatività. Non era presente nessuna modificazione patologica dei parametri ematologici. Le misure di Leptina e di IGF-1 non erano discriminatorie ma questo può essere dovuto al campione relativamente piccolo. In ogni modo, la grande variabilità trovata fra i soggetti e lo scarto quadratico medio largo conseguente, suggerisce che questo genere di studio dovrebbe essere effettuato con un campione più grande, in cui identificare un numero di sottopopolazioni più grande, omogenee almeno per peso, età ed sesso. In così più grande campione potrebbe essere più facile identificare la variabilità finale dei dati del laboratorio.

IGF-1 è prodotto soprattutto dal fegato come ormone endocrino così come i tessuti bersaglio in un modo paracrina/autocrino. La produzione è stimolata dall'ormone della crescita e può essere ritardata dalla sottanutrizione, insensibilità all'ormone della crescita, mancanza di recettori dell'ormone della crescita, o errori a valle della via di segnalazione dopo il recettore di GH compreso SHP2 e STAT5b. L'azione primaria è mediata dal legame con recettori specifici di IGF-1 presenti su molti tipi di cellule in molti tessuti. Il segnale è trasdotto da eventi intracellulari. IGF-1 è uno degli attivatori naturali più potenti della via segnale del AKT, uno stimolatore di sviluppo delle cellule e della moltiplicazione e un potente inibitore della morte programmata delle cellule. Quasi ogni cellula nel corpo umano è influenzata da IGF-1, in particolare le cellule del muscolo, della cartilagine, dell'osso, del fegato, del rene, dei nervi, della pelle e dei polmoni. Oltre che effetti insulino-simili, l'IGF-1 può anche regolare la crescita e lo sviluppo delle cellule. L'IGF-1 si lega ai recettori della superficie delle cellule: il recettore di IGF-1 (IGFR) ed il recettore dell'insulina. Il recettore di IGF-1 sembra essere il recettore "fisiologico" - lega IGF-1 con un'affinità significativamente più alta rispetto a quando IGF-1 è legato al recettore dell'insulina. Come il recettore dell'insulina, il recettore IGF-1 è una tirosin kinasi del recettore - significa che segnala grazie all'aggiunta di una molecola di fosfato su tirosine particolari.

IGF-1 attiva il recettore dell'insulina approssimativamente allo 0.1x la potenza di insulina. Parte di questa segnalazione può essere attraverso gli eterodimeri del recettore di IGF1R/Insulina (il motivo

della confusione è che gli studi riguardanti indicano che IGF1 lega il recettore dell'insulina 100 volte meno bene che l'insulina, tuttavia ciò non è in rapporto con la potenza reale di IGF-1 in vivo ad indurre la fosforilazione del recettore dell'insulina e l' ipoglicemia). L'IGF-1 è prodotto durante la vita. I più alti tassi di produzione dell' IGF-1 si presentano durante la pubertà. I più bassi livelli si presentano nell'infanzia e nella vecchiaia. I livelli di IGF-1 possono essere misurati nel sangue con una quantità di 10-1000 ng/ml. Poiché i livelli non oscillano notevolmente durante il giorno per una singola persona, IGF-1 è usato dai medici come test di screening per la mancanza e l'eccesso dell'ormone della crescita. L'interpretazione dei livelli di IGF-1 è complicata di normali range e dalle variazioni dall'età, dal sesso e dalla fase puberale. Le circostanze ed i cambiamenti clinicamente significativi possono essere mascherati dai grandi range normali. Il trattamento sequenziale straordinario è spesso utile per la terapia di parecchi tipi di malattia dell'ipofisi, di sottanutrizione e di problemi di sviluppo. In conclusione, la ricerca presentata qui e specialmente i risultati del laboratorio, conferma che il trattamento è inoffensivo, poiché non ci sono valori patologici. Soltanto una diminuzione continua delle piastrine può essere osservata durante le 16 settimane, anche se tale diminuzione rimane sempre entro i limiti sicuri. Questo effetto non può essere spiegato nella presente carta e necessita di una ulteriore indagine. Un miglioramento dei parametri relativi alla massa grassa può essere osservato: diminuzione dei trigliceridi, di colesterolo totale e di LDL-colesterolo, aumento di HDL-colesterolo. Il miglioramento della valutazione metabolica è testimoniato inoltre dalla diminuzione, anche se moderato, delle gamma glutamil transpeptidasi.

Finanziamento della ricerca.

Tutte le spese per questa ricerca completamente sono state coperte dal srl di DCD.

Referenze

Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD and Garry PJ. Leptina sierica nelle persone anziane: associazioni con ormoni sessuali, insulina, e volumi di tessuto adiposo. *Obes Res* 1999, 7, 141-149.

Bussieres L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. L'uso dei valori di riferimento di IGF-1 e dell'insulina per la diagnosi della mancanza dell'ormone in bambini prepuberali. *Clin Endocrinol* 2000, 52, 6, 735-739

Couillard C, Mauriege P, Prud'Homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C and Despres JP. Concentrazioni di leptina plasmatici: differenze ed associazioni con i fattori di rischio metabolici per la malattia cardiovascolare. *Diabetologia* 1997, 40, 1178-1184.

Dichiarazione di Helsinki. Associazione Medica Mondiale - Dichiarazione di Helsinki. Principi Etici per la Ricerca Medica Coinvolgendo Soggetti Umani. Adottato nel 18th WMA Assemblea Generale di Helsinki, Finlandia, Giugno 1964 e migliorato dal 29th WMA Assemblea Generale, Tokyo, Giappone, Ottobre 1975 35th WMA Assemblea Generale, Venezia, Italia, Ottobre 1983 41th WMA Assemblea Generale, Hong Kong, Settembre 1989 48th WMA Assemblea Generale, Somerset West, Repubblica del Sud Africa, Ottobre 1996 52th WMA Assemblea Generale, Edinburgh, Scozia, Ottobre 2000.

Direttive 2001/20/CE. Direttive 2001/20/CE del Parlamento Europeo e Consiglio. Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea L121/34 of 1° Maggio 2001 (in Italia accettata con DL 24 giugno 2003, n. 211, pubblicata nel S.O n. 130/L al G.U n. 184 del 9 Agosto 2003)

Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, Van Gaal L, Auwerx J e Vidal H. Differenze depositospecifiche nell'espressione del gene del tessuto adiposo nei soggetti magri ed obesi. *Diabetes* 1998, 47, 98-113

Magni P, Ruscica M, Verna R, Corsi MM. Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche. *Caleidoscopio*, Marzo 2003

Ministero della Salute. DM 15 Luglio 1997. Fare una ricevuta della guida di riferimento e di buona pratica clinica per l'esecuzione di ricerca clinica.

Nagy TR, Gower BA, Trowbridge Dezenberg C, Shewchuz RM and Goran MI. Effetto del genere, dell'eticità, della composizione del corpo e della distribuzione del grasso sulle concentrazioni di leptina plasmatica nei bambini. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82, 2148-2152.

Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akirama K, Nishide T, Matasushima Y, Murayama H, Ohshima H, Shinomiya M and Shirai K. Indice grasso della parete addominale, valutato dal ultrasonography, per la valutazione del rapporto di grasso viscerale a grasso sottocutaneo nell' addome. *Am J Med* 1995, 95, 309-314.

Wauters M. Leptina umano: da un ormone dell' adipocita ad un mediatore dell'endocrino. *Eur J Endocrinol* 2000, 143, 293-311.