

Cari colleghi,

vi presentiamo il nuovo numero degli Updates dalla Letteratura 2025 per il mese di aprile.

L'appuntamento mensile è focalizzato sulla selezione commentata degli articoli di recente pubblicazione di maggiore significato clinico, diagnostico e prognostico.

Questo mese la selezione è inerente a:

- Obesità e complicanze
- Diabete mellito e diabete monogenico

Buona lettura!

Un cordiale saluto

Le coordinatrici degli "Updates dalla Letteratura"

Dott.ssa A Di Sessa

Dott.ssa G. Patti

La Responsabile della Commissione Giovani

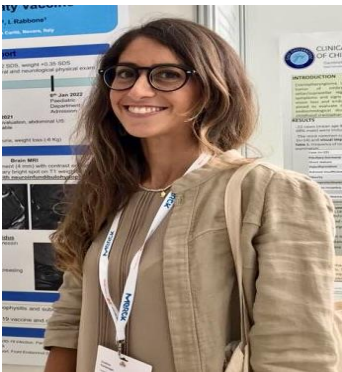
Prof.ssa Maria E. Street

UPDATES DALLA LETTERATURA- n 4/2025-

Obesità e complicanze

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Cristina Partenope e Anna Di Sessa



Cristina Partenope

SCDU Pediatria, Ospedale Maggiore della Carità, Novara



Anna Di Sessa

*Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"*

The Microbiota and Evolution of Obesity

Endocr Rev. 2025 Mar 11;46(2):300-316. doi: 10.1210/endrev/bnae033.

<https://academic.oup.com/edrv/article/46/2/300/7923446?login=false>

Saad MJA¹, Santos A¹.

¹Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas, CEP 13083-887 Campinas, SP, Brazil.

Nell'ambito della multifattorialità eziopatogenetica dell'obesità, sempre maggiore importanza viene attribuita ai cambiamenti del microbiota intestinale, specie in senso pro-infiammatorio. Questa interessante ed estensiva review porta avanti l'ipotesi della "meta-infiammazione" secondo la quale, a causa di un'intensa pressione selettiva da parte degli agenti patogeni esterni, specifiche varianti genetiche del microbiota intestinale che aiutano a sviluppare un sistema immunitario robusto contro le infezioni hanno presentato un vantaggio evolutivo. Questo può aver contribuito all'epidemia dell'obesità negli ultimi decenni per via delle strette connessioni tra sistema immunitario e meccanismi di bilancio energetico. Il background eziopatogenetico dell'obesità è

quindi molto più complesso e poligenico di quanto finora noto. Una maggiore comprensione dei meccanismi dell'obesità, pertanto, richiede un approccio integrato che, in aggiunta ai ben noti fattori biologici, genetici ed ambientali, consideri altresì l'influenza del "genotipo microbiota" e la sua interazione con essi.

Effect of Pediatric Obesity Treatment on Long-Term Health

JAMA Pediatr. 2025;179(3):302-309. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.5552

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2829443>

Putri RR¹, Danielsson P¹, Ekström N¹, Ericsson Å¹, Lindberg L¹, Marcus C¹, Hagman E¹

¹Division of Pediatrics, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

²Novo Nordisk Scandinavia AB, Malmö, Sweden.

Questo studio prospettico di coorte svedese analizza i dati di 6713 bambini e adolescenti con obesità all'interno del Childhood Obesity Treatment Register (BORIS) - il secondo registro più grande al mondo per l'obesità pediatrica – *appaiati* con 32402 pazienti provenienti da registri nazionali della popolazione generale. Gli eventi analizzati includono diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione, ansia / depressione, chirurgia bariatrica, decesso. L'efficacia del trattamento per obesità è stata arbitrariamente classificata come scarsa (incremento di BMI SDS $\geq$ 0.25), intermedia (riduzione di BMI SDS di 0.05-0.24 o aumento di massimo di 0.24), buona (riduzione di BMI SDS di almeno 0.25), e risoluzione dell'obesità. Questo studio conferma l'associazione tra efficacia del trattamento dell'obesità in età pediatrica e ridotto rischio di comorbidità a lungo termine, con relazione diretta tra migliore risposta in termini di calo del BMI e riduzione del rischio. Tale rischio si azzera per quanto riguarda la mortalità precoce nei soggetti con remissione completa e risposta buona/intermedia, mentre per quanto riguarda l'ipertensione ciò si verifica solo nei soggetti con risoluzione completa dell'obesità. Lo studio evidenzia inoltre che l'efficacia del trattamento non correla con ansia o depressione in età adulta, a sottolineare che queste condizioni, spesso coesistenti, necessitano di trattamento specifico e indipendente.

Integrative proteogenomic analysis identifies COL6A3-derived endotrophin as a mediator of the effect of obesity on coronary artery disease.

Nat Genet. 2025 Feb;57(2):345-357. doi: 10.1038/s41588-024-02052-7.

<https://www.nature.com/articles/s41588-024-02052-7>

Yoshiji S, Lu T, Butler-Laporte G, Carrasco-Zanini-Sanchez J, Su CY, Chen Y, Liang K, Willett JDS, Wang S, Adra D, Ilboudo Y, Sasako T, Koyama S, Nakao T, Forgetta V, Farjoun Y, Zeberg H, Zhou S, Marks-Hultström M, Machiela MJ, Kaalia R, Dashti H, Claussnitzer M, Flannick J, Wareham NJ, Mooser V, Timpson NJ, Langenberg C, Richards JB

- ¹Department of Human Genetics, McGill University, Montréal, Québec, Canada. satoshi.yoshiji@mcgill.ca.
- ²Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, McGill University, Montréal, Québec, Canada. satoshi.yoshiji@mcgill.ca.
- ³Canada Excellence Research Chair in Genomic Medicine, Victor Phillip Dahdaleh Institute of Genomic Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada. satoshi.yoshiji@mcgill.ca.
- ⁴Kyoto-McGill International Collaborative Program in Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. satoshi.yoshiji@mcgill.ca.
- ⁵Programs in Metabolism and Medical & Population Genetics, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA. satoshi.yoshiji@mcgill.ca.
- ⁶Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, McGill University, Montréal, Québec, Canada.
- ⁷Department of Statistical Sciences, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.
- ⁸Department of Population Health Sciences, School of Medicine and Public Health, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA.
- ⁹Department of Biostatistics and Medical Informatics, School of Medicine and Public Health, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA.
- ¹⁰Division of Infectious Diseases, McGill University Health Centre, Montréal, Québec, Canada.
- ¹¹Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, UK.
- ¹²MRC Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, UK.
- ¹³Precision Healthcare University Research Institute, Queen Mary University of London, London, UK.
- ¹⁴Canada Excellence Research Chair in Genomic Medicine, Victor Phillip Dahdaleh Institute of Genomic Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada.
- ¹⁵Quantitative Life Sciences Program, McGill University, Montréal, Québec, Canada.
- ¹⁶Department of Human Genetics, McGill University, Montréal, Québec, Canada.
- ¹⁷5 Prime Sciences, Montréal, Québec, Canada.
- ¹⁸Department of Anatomic Pathology and Laboratory Medicine, New York Presbyterian - Weill Cornell Medical Center, New York, NY, USA.
- ¹⁹SomaLogic, Boulder, CO, USA.
- ²⁰Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA.
- ²¹Cardiovascular Research Center and Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.
- ²²Fulcrum Genomics, Somerville, MA, USA.
- ²³Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
- ²⁴Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, Germany.
- ²⁵Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden.
- ²⁶Integrative Physiology, Department of Medical Cell Biology, Uppsala University, Uppsala, Sweden.
- ²⁷Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, MD, USA.
- ²⁸Type 2 Diabetes Systems Genomics Initiative, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA.

²⁹Novo Nordisk Foundation Center for Genomic Mechanisms of Disease, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA.

³⁰Center for Genomic Medicine and Endocrine Division, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.

³¹Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

³²Programs in Metabolism and Medical & Population Genetics, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA.

³³Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA.

³⁴Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

³⁵Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, Bristol, UK.

³⁶Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK.

³⁷Computational Medicine, Berlin Institute of Health (BIH) at Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

³⁸Department of Human Genetics, McGill University, Montréal, Québec, Canada. brent.richards@mcgill.ca.

³⁹Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, McGill University, Montréal, Québec, Canada. brent.richards@mcgill.ca.

⁴⁰Quantitative Life Sciences Program, McGill University, Montréal, Québec, Canada. brent.richards@mcgill.ca.

⁴¹Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montréal, Québec, Canada. brent.richards@mcgill.ca.

⁴²Department of Twin Research, King's College London, London, UK. brent.richards@mcgill.ca.

Questo studio offre importanti spunti sulla comprensione dei meccanismi molecolari alla base della stretta correlazione tra obesità e rischio di patologia coronarica (CAD). Attraverso un approccio metodologico complesso in due fasi che integra l'analisi proteomica a livello di genoma (proteome-wide Mendelian randomization), colocalizzazione, epigenomica e sequenziamento RNA a singola, sono stati identificati cinque mediatori proteici che mediano parzialmente gli effetti dell'obesità sulle malattie cardiometaboliche. In particolare, è stato evidenziato il ruolo chiave del collagene tipo VI $\alpha 3$ (COL6A3) e del suo prodotto clivato endotrofina—come potenziali mediatori dell'associazione tra obesità e CAD. I livelli di queste proteine, inoltre, potrebbero potenzialmente essere ridotti attraverso la diminuzione del grasso corporeo.

Sebbene lo studio sia stato condotto esclusivamente su coorti di origine europea e non siano disponibili dati longitudinali o relativi agli effetti epigenetici, i risultati sottolineano il ruolo dell'endotrofina nel mediare l'effetto dell'obesità sulla CAD, suggerendone un possibile utilizzo come target terapeutico. Tuttavia, considerato il rigore metodologico utilizzato, tali dati aprono la strada a nuovi promettenti strategie terapeutiche per contrastare il rischio cardiometabolico nei soggetti con obesità.

Diabete mellito e diabete monogenico

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Valeria Castorani e Michele Nardolillo



Valeria Castorani

*Diabetologia pediatrica, Ospedale Maggiore della Carità,
Università del Piemonte Orientale, Novara*



Michele Nardolillo

*Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"*

Nat Med.2025 Jan 10. doi: 10.1038/s41591-024-03463-z

Subcutaneous weekly semaglutide with automated insulin delivery in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover trial

<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03463-z>

Melissa-Rosina Pasqua^{1,2,3}, Michael A Tsoukas^{4,5,6}, Alessandra Kobayati^{5,6}, Wedyan Aboznadah^{4,7}, Adnan Jafar⁸, Ahmad Haidar^{9,10,11,12}

¹ Division of Endocrinology & Metabolism, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada. melissa-rosina.pasqua@mcgill.ca.

² Research Institute, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada. melissa-rosina.pasqua@mcgill.ca.

³ Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada. melissa-rosina.pasqua@mcgill.ca.

⁴ Division of Endocrinology & Metabolism, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada.

⁵ Research Institute, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada.

⁶ Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada.

⁷ Department of Medicine, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia.

⁸ Department of Biomedical Engineering, McGill University, Montréal, Quebec, Canada.

⁹ Division of Endocrinology & Metabolism, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada.
ahmad.haidar@mcgill.ca.

¹⁰ Research Institute, McGill University Health Centre, Montréal, Quebec, Canada. ahmad.haidar@mcgill.ca.

¹¹ Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada.
ahmad.haidar@mcgill.ca.

¹² Department of Biomedical Engineering, McGill University, Montréal, Quebec, Canada. ahmad.haidar@mcgill.ca.

Nonostante i sistemi di somministrazione automatizzata dell'insulina (AID) rappresentino oggi lo standard più evoluto nella gestione del diabete mellito tipo 1 (T1D) - grazie alla combinazione di sensori per il monitoraggio continuo della glicemia (CGM), microinfusori e algoritmi di rilascio automatizzato dell'insulina - una quota significativa di pazienti (soprattutto adolescenti) non riesce ancora a raggiungere gli obiettivi glicemici raccomandati, sempre più volti all'ottenimento di una condizione di euglicemia. In considerazione anche del sempre maggiore incremento di soggetti obesi con diabete mellito autoimmune, questo studio crossover randomizzato controllato con placebo e in doppio cieco ha valutato su 28 pazienti con T1D l'aggiunta di semaglutide, un agonista del recettore GLP-1 già ampiamente utilizzato nel trattamento del diabete tipo 2.

Lo studio dimostra come l'utilizzo di semaglutide in associazione a sistemi AID possa migliorare significativamente il profilo glicemico, riducendo il peso corporeo ed il fabbisogno insulinico, di soggetti adulti con T1D e BMI elevato con un buon profilo di sicurezza. I benefici metabolici inoltre sono stati documentati come più marcati nei pazienti con BMI più elevato, suggerendo come la semaglutide possa essere particolarmente utile in questa sottopopolazione di soggetti.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi, più estesi e a lungo termine, per meglio valutarne la sicurezza, il rischio di chetoacidosi, di ipoglicemia grave e l'efficacia metabolica.

Diabetes Care 2025;48:648-654. doi: 10.2337/dc24-2483

Association of Diabetic Ketoacidosis at Onset, Diabetes Technology Uptake, and Clinical Outcomes After 1 and 2 Years of Follow-up: A Collaborative Analysis of Pediatric Registries Involving 9,269 Children With Type 1 Diabetes From Nine Countries

<https://diabetesjournals.org/care/article/48/4/648/157917/Association-of-Diabetic-Ketoacidosis-at-Onset>

Klemen Dovc ¹, Vit Neuman ², Gemulla Gita ³, Valentino Cherubini ⁴, G Todd Alonso ⁵, Maria Fritsch ⁶, Claudia Boettcher ⁷, Carine de Beaufort ^{8,9}, Reinhard W Holl ¹⁰, Martin de Bock ¹¹

¹ Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, and Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia.

² Department of Pediatrics, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czechia.

³ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany.

⁴ Department of Women's and Children's Health, Salesi Hospital, Ancona, Italy.

⁵ Barbara Davis Center, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO.

⁶ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University Graz, Graz, Austria.

⁷ Paediatric Endocrinology and Diabetology, University Children's Hospital, Julie-von-Jenner Haus, University of Bern, Bern, Switzerland.

⁸ Department of Pediatric Diabetes and Endocrinology, Centre Hospitalier Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg.

⁹ Faculty of Science, Technology and Medicine, University of Luxembourg, Esch-Belval, Luxembourg.

¹⁰ Institute of Epidemiology and Medical Biometry (ZIBMT), University of Ulm, Ulm and German Center for Diabetes Research (DZD), Munich-Neuherberg, Germany.

¹¹ Department of Pediatrics, University of Otago, Christchurch, New Zealand.

Questo studio multicentrico ha analizzato un ampio campione di oltre novemila bambini e adolescenti con diabete mellito di tipo 1 (T1D), seguiti dall'esordio per due anni e suddivisi in tre gruppi in base alla gravità della chetoacidosi diabetica (DKA) all'esordio, con l'obiettivo di valutare se la presenza di DKA al momento della diagnosi fosse correlata con alcuni parametri clinici fondamentali a lungo termine (es. il valore di HbA1c durante il follow-up, il fabbisogno insulinico giornaliero, il BMI e l'utilizzo di sistemi di somministrazione automatizzata dell'insulina (AID)).

I risultati hanno mostrato chiaramente come, sia dopo un anno che dopo due anni dall'esordio, i bambini che avevano avuto una DKA al momento della diagnosi, in particolare grave, presentavano valori di HbA1c più alti, un maggiore fabbisogno insulinico giornaliero ed un valore di BMI più elevato rispetto a quelli senza DKA. Inoltre, l'adozione precoce delle tecnologie più avanzate infatti, in particolare di sistemi di AID, sembra avere un ruolo decisivo nel garantire un profilo glucometabolico ottimale, con effetti anche a lungo termine. Nei bambini che utilizzavano AID all'esordio, infatti, le differenze nei valori di HbA1c tra i diversi gruppi tendevano a scomparire, soprattutto dopo due anni, sottolineando come la tecnologia può "compensare" lo svantaggio metabolico iniziale legato alla DKA.

Pertanto, tale studio evidenzia due aspetti fondamentali della gestione del T1D in età pediatrica: l'importanza di una diagnosi tempestiva, per evitare l'insorgenza della DKA e delle sue conseguenze a lungo termine, a conferma della necessità di un programma di screening standardizzato e su larga scala e il ruolo centrale della tecnologia come strumento in grado di garantire un miglior controllo glicemico dall'esordio e con effetti a lungo termine.

Heterogeneous effects of genetic variants and traits associated with fasting insulin on cardiometabolic outcomes

<https://www.nature.com/articles/s41467-025-57452-y>

Magdalena Sevilla-González^{1 2 3}, Kirk Smith^{3 4}, Ningyuan Wang⁵, Aubrey E Jensen^{6 7}, Elizabeth M Litkowski^{8 9}, Hyunkyung Kim^{3 4}, Daniel A DiCorpo⁵, Sarah Hsu^{3 4}, Jinrui Cui¹⁰, Ching-Ti Liu⁵, Chenglong Yu¹¹, John J McNeil¹¹, Paul Lacaze¹¹, Kenneth E Westerman^{1 2 3}, Kyong-Mi Chang^{12 13}, Philip S Tsao^{14 15}, Lawrence S Phillips¹⁶, Mark O Goodarzi¹⁰, Rob Sladek¹⁷, Jerome I Rotter¹⁸, Josée Dupuis^{5 19}, Jose C Florez^{2 3 4}, Jordi Merino^{3 4 20}, James B Meigs^{2 3 21}, Jin J Zhou^{6 7}, Sridharan Raghavan^{8 9}, Miriam S Udler^{# 22 23 24}, Alisa K Manning^{# 25 26 27}

¹Clinical and Translational Epidemiology Unit, Mongan Institute, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, 02114, USA.

²Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115, USA.

³Programs in Metabolism and Medical & Population Genetics, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, 02142, USA.

⁴Diabetes Unit and Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, 02114, USA.

⁵Department of Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston, MA, 02118, USA.

⁶Phoenix Veterans Affairs Medical Center, Phoenix, AZ, 85012, USA.

⁷Department of Biostatistics, UCLA Fielding School of Public Health, Los Angeles, CA, 90095, USA.

⁸Veterans Affairs Eastern Colorado Health Care System, Aurora, CO, 80045, USA.

⁹Department of Medicine, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, 80045, USA.

¹⁰Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, 90048, USA.

¹¹School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, 3004, Australia.

¹²Corporal Michael J Crescenz VA Medical Center, Philadelphia, PA, 19104, USA.

¹³Department of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, 19104, USA.

¹⁴Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto, CA, USA.

¹⁵Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

¹⁶Atlanta VA Medical Center, Decatur, GA, 30033, USA.

¹⁷Department of Human Genetics and Department of Medicine, McGill University, Montréal, QC, Canada.

¹⁸The Institute for Translational Genomics and Population Sciences, Department of Pediatrics, The Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA.

¹⁹Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montréal, QC, Canada.

²⁰Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

²¹Division of General Internal Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, 02114, USA.

²²Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115, USA. mudler@mgh.harvard.edu.

²³Programs in Metabolism and Medical & Population Genetics, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, 02142, USA. mudler@mgh.harvard.edu.

²⁴Diabetes Unit and Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, 02114, USA. mudler@mgh.harvard.edu.

²⁵Clinical and Translational Epidemiology Unit, Mongan Institute, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, 02114, USA. akmanning@mgh.harvard.edu.

²⁶Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115, USA. akmanning@mgh.harvard.edu.

²⁷Programs in Metabolism and Medical & Population Genetics, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, 02142, USA. akmanning@mgh.harvard.edu.

[#]Contributed equally.

Un aumentato livello di insulinemia a digiuno (FI) può essere un campanello d'allarme di alterata secrezione o sensibilità insulinica e, quindi, rappresentare un valido biomarker per il rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 2 (T2D) e di malattie cardiovascolari (CVD).

Lo studio, condotto su più di 1,1 milioni di soggetti di diversa etnia e basato su 230 loci associati alla FI e 43 *traits* correlati con la regolazione della secrezione insulinica, ha evidenziato sette cluster genetici che contribuiscono all'aumento dei livelli di FI mediante meccanismi differenti. Di questi, solo quattro- strettamente correlati alla distribuzione del grasso corporeo prevalentemente viscerale, all'infiammazione ed al metabolismo epatico e lipidico- hanno comportato un aumentato rischio di insorgenza di T2D e CVD. Inoltre, il cluster legato all'adiposità viscerale ha mostrato effetti specifici per sesso sul rischio di infarto miocardico nei maschi senza T2D.

Pertanto, tali risultati ampliano le attuali conoscenze fornendo un'analisi più dettagliata dei meccanismi alla base del rischio per T2D e per patologie cardiometaboliche. Se da un lato viene rafforzato il ruolo centrale dell'insulino-resistenza e dell'adiposità viscerale nella predisposizione a T2D e CVD, dall'altro viene evidenziato come non sempre livelli crescenti di FI siano correlati ad un aumentato rischio cardiovascolare. Ciò pone le basi per lo studio e l'identificazione di nuovi possibili target terapeutici per la prevenzione e il trattamento del T2D.