

Simonetta BELLONE

Nata a Saluzzo (CN), residente a Novara
Ricercatore confermato
MED/38 Pediatria generale e specialistica

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Mediche
Tel.: 0321 373 3064 Fax: 0321 373 3598
E-mail: simonetta.bellone@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 2004-2006: Ricercatore non confermato. 2007- Ricercatore confermato.

INSEGNAMENTI. Pediatria generale e specialistica al Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica; Elementi di pediatria generale e specialistica al Corso di Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche.

CURRICULUM. Laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi nel 1995, si specializza in Endocrinologia e Malattie del ricambio presso l'Università degli Studi di Torino nel 2000. Dal 2004 è assegnista di ricerca presso il Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università del Piemonte Orientale. Dalla fine del 2000 a oggi svolge attività assistenziale e di ricerca scientifica all'interno della Clinica Pediatrica dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara. Dal 2004 è ricercatore presso l'Università del Piemonte Orientale, con afferenza alla Clinica Pediatrica la stessa Università. In collaborazione con altri è autrice di 47 lavori pubblicati su riviste internazionali recensite dal "Current Contents-Life Science".

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Studio della neuroregolazione e della clinica della secrezione dell'ormone della crescita sia in condizioni fisiologiche che patologiche; attività endocrino-metaboliche di ghrelin, e controllo della secrezione di ghrelin

TEMI CORRENTI DI RICERCA

Modificazione dei livelli di ghrelin in rapporto al pasto nel bambino obeso. Ghrelin regola la risposta endocrina e metabolica alle variazioni del bilancio energetico. I livelli circolanti di ghrelin sono ridotti dall'introito calorico, dal carico di glucosio, da insulina e somatostatina; sono inoltre risultati aumentati nell'anoressia e ridotti nell'obesità. La perdita di peso conseguente a trattamento dietetico ha evidenziato un aumento dei livelli di ghrelin. Nel giovane adulto è stata dimostrata la diminuzione dei livelli di ghrelin dopo introito calorico, ma tale riduzione è risultata diminuita nel soggetto obeso rispetto a quello normopeso. La regolazione della secrezione di ghrelin nel corso dell'infanzia non è ancora del tutto chiarita. La secrezione di ghrelin rimarrebbe costante in fase prepuberale per poi diminuire significativamente durante lo sviluppo puberale. A differenza di quanto capita nel giovane adulto, i livelli di ghrelin nel bambino prepubere non sono modificati da un pasto standard come abbiamo dimostrato in un precedente lavoro. Scopo di questo studio è stato quello di verificare il comportamento di ghrelin durante pasto nel bambino obeso. Abbiamo studiato fino ad ora 8 bambini obesi prepuberi confrontandoli con 10 bambini normopeso. Sono stati effettuati dosaggi di ghrelin a digiuno e 60 minuti dopo un pasto standard (introito calorico 287 kcal, lipidi 37%, glicidi 50%, protidi 13%).

Livelli di ghrelin acilato e desacilato nel cordone ombelicale.

Ghrelin è un peptide prodotto principalmente nello stomaco e circola nel sangue in due forme distinte: acilata e desacilata. Questo peptide possiede molte attività centrali e periferiche tra cui la regolazione del metabolismo energetico. Il ruolo fisiologico delle due forme non è però tuttora chiarito, soprattutto in età pediatrica. I dati nel neonato hanno dimostrato che ghrelin è presente nel feto a partire dalla 20° settimana di gestazione, ma gli studi disponibili hanno valutato la forma totale del peptide. Abbiamo quindi misurato i livelli di ghrelin acilato (AG) e desacilato (DG) (ELISA kits, DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany), leptina, adiponectina, insulina in 82 neonati (M/F: 40/42) (72 AGA, 6 LGA, 3 SGA) su sangue cordonale. I livelli di ghrelin non sono stati influenzati dal sesso o dal tipo di parto (parto spontaneo: AG 0.1; 0.0-2.3 fm/ml; DG 209.6; 148.3-25.4 fm/ml; parto cesareo: AG 1.4; 0.0-2.5 fm/ml; DG 196.7; 158.2-242.0 fm/ml). Nessuna correlazione tra ghrelin acilato e I parametri auxologici e ormonali è stata riscontrata, mentre ghrelin desacilato è risultato negativamente correlato con peso ($p=0.05$, $r=-0.2$), leptina ($p=0.02$, $r=-0.3$) e insulina ($p=0.05$, $r=-0.22$). In conclusione, I livelli di ghrelin acilato e desacilato sono risultati indipendenti dal sesso e dal tipo di parto. In particolare la forma desacilata di ghrelin è risultata correlare con peso, leptina e insulina, suggerendo un maggior ruolo della forma desacilata nella regolazione metabolica.

Valutazione della sensibilità insulinica in bambini affetti da deficit di GH: primi risultati dopo 6 mesi di sospensione della terapia con rhGH.

La terapia con ormone della crescita (GH), oltre agli effetti sulla crescita lineare, esercita numerosi effetti metabolici. In particolare esercita un effetto anti-insulinico con conseguenze sulla regolazione del controllo glicemico. Siccome è dimostrato in letteratura il ruolo dell'insulino-resistenza come fattore di rischio nello sviluppo di diabete, aterosclerosi, dislipidemia e ipertensione, scopo del nostro studio è stato quello di valutare le variazioni nella sensibilità insulinica in bambini con deficit di GH seguiti longitudinalmente durante la terapia con rhGH. Abbiamo valutato i livelli di glicemia e insulina a digiuno e in risposta al carico orale di glucosio (OGTT) in 11 bambini in tre momenti: 1) prima dell'inizio della terapia (BT); 2) durante l'ultimo anno di terapia (T1); 3) 6 mesi (T6) dopo l'interruzione della terapia. Ai BT I bambini presentavano un'età di 9.2 ± 0.7 anni, mentre a T1 l'età era di 15.4 ± 0.3 anni. Il trattamento con GH è stato somministrato sottocute ad un dosaggio medio di $0.2-0.3$ mg/kg/settimana. Nessun bambino ha sviluppato intolleranza glicidica o diabete mellito durante il trattamento. I livelli di glicemia basale sono risultati simili nelle tre determinazioni. I livelli di glicemia in risposta all'OGTT sono risultati superiori a T1 rispetto a quelli rilevati a BT o a T6 ($p<0.007$). I livelli di insulina a digiuno e durante OGTT sono risultati maggiori a T1 rispetto a BT e T6 ($p<0.03$). L'indice HOMA a T1 è risultato maggiore rispetto a BT e T6 ($p<0.03$). L'indice ISI è risultato inferiore a T1 rispetto a BT e T6 ($p<0.01$). In conclusione questo studio evidenzia che la sensibilità insulinica diminuisce

durante la terapia con GH e viene ripristinata dopo l'interruzione del trattamento. Rimane da chiarire se le modificazioni della sensibilità insulinica durante e dopo trattamento possano essere imputate alla variazione della composizione corporea e allo sviluppo puberale o alla terapia stessa.

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI

Castellino N, Bellone S, Rapa A, Vercellotti A, Binotti M, Petri A, Bona G. Puberty onset in Northern Italy: a random sample of 3597 Italian children. *J Endocrinol Invest.* 2005 28:589-94.

Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol.* 2005 152:589-96.

Baldelli R, Bellone S, Castellino N, Petri A, Rapa A, Vivenza D, Bellone J, Broglio F, Ghigo E, Bona G. Oral glucose load inhibits circulating ghrelin levels to the same extent in normal and obese children. *Clin Endocrinol.* 2006 64:255-259.

Bellone S, Baldelli R, Radetti G, Rapa A, Vivenza D, Petri A, Savastio S, Zaffaroni M, Broglio F, Ghigo E, Bona G. Ghrelin secretion in preterm neonates progressively increases and is refractory to the inhibitory effect of food intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 91:1929-33. Bellone S, Cavallo L, Bona G.

Bellone S, Cavallo L, Bona G. Growth reference charts: which are more appropriate? *J Endocrinol Invest.* 2006 29:579-80.

Prodam F, Me E, Riganti F, Gramaglia E, Bellone S, Baldelli R, Rapa A, van der Lely AJ, Bona G, Ghigo E, Broglio F. The nutritional control of ghrelin secretion in humans: the effects of enteral vs. parenteral nutrition. *Eur J Nutr.* 2006 45:399-405.

Acerini CL, Tasker RC, Bellone S, Bona G, Thompson CJ, Savage MO. Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation. *Eur J Endocrinol.* 2006 155:663-9.

Fassone L, Corneli G, Bellone S, Camacho-Hubner C, Aimaretti G, Cappa M, Ubertini G, Bona G. Growth hormone receptor gene mutations in two Italian patients with Laron Syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2007 30:417-20.

Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol.* 2007 157:701-8.

Giordano M, Godi M, Mellone S, Petri A, Vivenza D, Tiradani L, Carlomagno Y, Ferrante D, Arrigo T, Corneli G, Bellone S, Giacobelli F, Santoro C, Bona G, Momigliano-Richiardi P. A functional common polymorphism in the Vitamin D-Responsive Element of the GH1 promoter contributes to Isolated Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec 26 (Pubblicato on line, in corso di stampa).

Radetti G, Prodam F, Lauriola S, Di Dio G, D'Addato G, Corneli G, Bellone S, Bona G. Acute ghrelin response to intravenous dexamethasone administration in idiopathic short stature or isolated idiopathic growth hormone-deficient children. *J Endocrinol Invest.* 2008 Mar;31(3):224-8.

Corneli G, Vivenza D, Prodam F, Di Dio G, Vottero A, Rapa A, Bellone S, Bernasconi S, Bona G. Heterozygous mutation of HESX1 causing hypopituitarism and multiple anatomical malformations without features of septo-optic dysplasia. *J Endocrinol Invest.* 2008 Aug;31(8):689-93.

Prodam F, Bellone S, Grugni G, Crinò A, Ragusa L, Franzese A, Di Battista E, Corrias A, Walker G, Rapa A, Aimaretti G, Bona G. Influence of age, gender, and glucose tolerance on fasting and fed acylated ghrelin in Prader Willi syndrome. *Clin Nutr.* 2009 Feb;28(1):94-9. Epub 2009 Jan 17.

Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Trada M, Allochis G, Baldelli R, Esposito S, Bona G, Aimaretti G. The transition process of patients with type 1 diabetes from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Nov 3.

Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, Teofoli F, Cassio A, Cesaretti G, Corrias A, de Sanctis V, Di Maio S, Volta C, Wasniewska M, Tatò L, Bona G. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May 5.

Ghrelin levels are reduced in prepubertal epileptic children under treatment with carbamazepine or valproic acid. Prodam F, Bellone S, Casara G, De Rienzo F, Grassino EC, Bonsignori I, Demarchi I, Rapa A, Radetti G, Bona G. *Epilepsia.* 2009 Sep 22. [Epub ahead of print]

Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Trada M, Allochis G, Baldelli R, Esposito S, Bona G, Aimaretti G. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Sep;71(3):346-50. Epub 2008 Nov 3.

Influence of age, gender, and glucose tolerance on fasting and fed acylated ghrelin in Prader Willi syndrome. Prodam F, Bellone S, Grugni G, Crinò A, Ragusa L, Franzese A, Di Battista E, Corrias A, Walker G, Rapa A, Aimaretti G, Bona G. *Clin Nutr.* 2009 Feb;28(1):94-9. Epub 2009 Jan 17.

Orario di Ricevimento

Clinica Pediatrica –

Mercoledì ore 14.00 previo appuntamento