

Prof Napoli**INSULINO-RESISTENZA**

Nell'insulino-resistenza sono coinvolte una serie di vie di traduzione del segnale, e queste vie sono contemporaneamente, questo è il termine importante da ricordare, alterate. Quindi questo difetto non si spiega solo con l'alterazione di un solo pathway dinamico o con l'alterazione meccanicistica di una sola via di traduzione del segnale ma sono coinvolte diverse vie. Sicuramente è coinvolto l' NFKB, sicuramente è coinvolto AP-1 ecc. ecc. Non è importante ricordare tutte queste vie ma è importante ricordare che maggiore è il danno a livello cellulare più difficile sarà qualsiasi forma di approccio terapeutico di questo problema. Mentre la glicemia può essere controllata sia con l'insulina sia con gli ipoglicemizzanti orali, per l'insulino-resistenza non vi è ad oggi una terapia consolidata ed efficace. Ci sono stati dei tentativi terapeutici che ad oggi sono però falliti, sia i farmaci TZD tra cui il famoso rosiglitazone sono dei farmaci che hanno modestamente corretto l'insulino-resistenza ma hanno causato degli importanti effetti collaterali e quindi l'FDA che è l'organo di controllo americano li ha sospesi e quindi sono stati sospesi anche in Europa. L'insulino-resistenza è l'incapacità dei tessuti periferici, di tutti i tessuti tranne il SN e i tessuti di conduzione, di utilizzare effettivamente l'insulina e quindi essere efficiente con lo stato del glucosio. Ad oggi questo problema non è risolto. Questo è un problema che riguarda tra i 100 e i 150 milioni di persone. Questa è una delle diapositive che mi piace di più perché fa la differenza tra ricordare mnemonicamente che nel diabete c'è un rischio di vasculopatie, di microangiopatie, di macroangiopatie aumentato e capire come mai questo accade. Tutto parte dall'iperglicemia, quindi il meccanismo comune sia al diabete tipo 1 che al diabete tipo 2 come *primum movens* è l'iperglicemia. Se invece teniamo già in mente che il diabete tipo 1 porta quella disfunzione di tipo autoimmune e che il diabete tipo 2 porta come elemento cardine l'insulino-resistenza allora cambia la patogenesi della disfunzione vascolare. Allora alla domanda di esame: le vasculopatie hanno un'aumentata incidenza nel diabete tipo 1 e tipo 2 la risposta è SI ed è corretto ma qual è la patogenesi della disfunzione: è l'iperglicemia. L'iperglicemia è uno dei terminali comuni ma non è l'unico determinante delle vasculopatie perché abbiamo detto che nel diabete tipo 1 prevale la componente autoimmune quindi tutto quello che è autoimmune ha una sua componente specifica nel determinare le vasculopatie. Non è che una malattia autoimmune non ha un effetto sui vasi, ha un riflesso diretto sui vasi solo perché è una malattia autoimmune tant'è che ci sono molte arteriti che sono patologie autoimmuni e che sono di base delle patologie arteriose quindi nel tipo 1 la componente autoimmune contribuisce di per sé al danno vascolare come nel tipo 2 l'insulino-resistenza e quindi anche l'insulino-resistenza delle cellule endoteliali della

parete arteriosa sono di per sé connesse allo sviluppo delle vasculopatie. Se invece teniamo presente l'iperglicemia, come in questa slide, allora questa è una condizione comune sia al tipo 1 che al tipo 2 e di per sé questa iperglicemia è stata di recente accoppiata al danno mitocondriale, il cosiddetto disaccoppiamento elettronico a livello mitocondriale. Ora tutto questo determina, e questo si è scoperto negli ultimi dieci anni, un aumento dello stress ossidativo, questo O_2^- come radicale libero è il radicale superossido. A questo punto questo aumento dello stress ossidativo è in grado di attivare una serie di segnali, come al solito si attivano anzi iperattivano una serie di chinasi che voi vedete qui, ma vedete anche la chinasi C che è una delle più studiate, si ha un aumento sia di p38 e di JAK/STAT sia un aumento della PKC, una condizione analoga a quella associata all'insulino-resistenza però la genesi è diversa, qui tutto parte dall'iperglicemia, maggiore è l'iperglicemia maggiore è l'entità di questi fenomeni. Poi c'è l'altro fenomeno che è chinasi indipendente ed è quello che all'ultimo congresso dell'ADA è stato definito come il vero responsabile delle vasculopatie cioè l'aumento di questi AGE ovvero prodotti avanzati di glicosilazione, questi AGE si accumulano, cioè ogni qual volta vi è iperglicemia o meglio se vi è uno stato di iperglicemia costante si accumulano questi AGE. Questi sono dei prodotti estremamente tossici soprattutto per il microcircolo, hanno comunque una tossicità diretta verso tutte le cellule endoteliali. Il secondo step importante è l'accumulo di un'altra sostanza: il perossinitrito ($ONOO^-$); questo è un prodotto di scarto a seguito della liberazione di NO che viene prodotto perché l'organismo all'inizio tenta di difendersi ed è fisiologicamente prodotto da tutte le cellule endoteliali. Purtroppo quando si genera in eccesso si accumula il perossinitrito che è esso stesso un radicale libero, quindi nella sua azione positiva in quanto l'NO ha un'azione vaso-protettiva se prodotto in eccesso determina la formazione di perossinitrito. Quindi in un paziente iperglicemico, diabetico, questo meccanismo vale di più tant'è che in questa slide il meccanismo dello stress ossidativo viene messo alla stessa stregua del meccanismo di generazione di perossinitrito. Quindi abbiamo questa triade: aumento dello stress ossidativo, accumulo degli AGE, accumulo di perossinitrito. Questo perossinitrito che è sempre un radicale libero è in grado di indurre direttamente una serie di danni per l'organismo, tra cui il più diretto danno sul DNA ma anche danno sulla componente lipidica di perossidazione lipidica, ma anche danno sulla componente proteica di frammentazione proteica. Accanto a questi fenomeni c'è anche l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità circolanti, le LDL, dall'altra parte c'è il tentativo di compenso dell'organismo con l'aumento di produzione di NO, ad un certo punto l'organismo non riesce più a produrre l'NO in eccesso, è vero che questo porta alla riduzione della formazione di perossinitrito ma questo va anche anche ridurre la capacità di rilascio arterioso. Quindi le cose importanti da ricordare: c'è una componente specifica nel diabete tipo 1, c'è una componente specifica data dall'insulino-resistenza nel diabete di tipo 2, entrambe queste condizioni sono di per sé causa del danno vasale. Se invece prendiamo come minimo comun denominatore l'aumento di glicemia abbiamo un aumento dell'uncoupling mitocondriale che determina un aumento dello stress ossidativo che va in parallelo con un accumulo di perossinitriti, tutto questo si traduce in un accumulo di chinasi

intracellulari, nel tentativo di compenso dell'organismo con un aumento dell'NO, tutto questo fenomeno porta all'accumulo di perossinitrito, questo è maggiormente in grado di danneggiare le cellule come sopra specificato. Nel frattempo questo tentativo di compenso con l'NO va a scemare e quindi si perde il meccanismo protettore fisiologico esercitato dal NO, associato anche ad un aumento di ossidazione delle LDL. Questa è la fisiopatologia clinica del danno vasale nel diabetico. Storicamente il diabete di tipo 2 è associato agli stati che hanno un elevato tenore di vita, ad esempio in Kenya il diabete di tipo 2 è poco rappresentato ma a noi importa l'esito della vasculopatia che ha colpito il soggetto diabetico. Ci sono dei soggetti che sono il 30% della popolazione che si vanta di non aver mai fatto un esame, arrivano a 50-60 anni, di solito 55 anni, che stanno bene, hanno una storia molto sfumata e si ritrovano con il diabete però l'esordio è un infarto a 55 anni. Abbiamo detto che esiste l'insulino-resistenza ma esiste anche un problema di deplezione dell'insulina, che cos'è questo problema. E' ovvio che se c'è insulino-resistenza alle cellule β del pancreas arriva la richiesta di aumentare la produzione, a causa di questo stimolo cronico e persistente le cellule β perdono la sensibilità a questo incremento di secrezione, immaginate sempre che in una prima fase la situazione è abbastanza compensata poi successivamente si scompensa, si parla in questo caso di desensibilizzazione delle β cellule. Il risultato comunque è sempre quello, cioè un'iperglicemia. Spesso un'espressione iniziale del diabete di tipo 2 può essere una persistenza di un'iperglicemia post-prandiale, tenete conto che questi di solito sono soggetti obesi, quindi una delle prime cose in questi soggetti è che gli si fa in maniera random una glicemia post-prandiale e la si trovi alterata. La maggiore persistenza dell'iperglicemia è associata a maggior rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica. Tra le varie cose c'è anche una alterazione della permeabilità vascolare, cioè questo danno persistente alle cellule endoteliali indotto dall'iperglicemia determina anche una alterazione della permeabilità vascolare, normalmente il colesterolo LDL entra nella parete arteriosa, subisce qualche modifica, parte viene trattenuto dai macrofagi e poi ritorna in circolo, questo è il normale turnover del colesterolo. Nel soggetto diabetico a causa di questa alterata permeabilità si ha una fortissima ritenzione del colesterolo, e quindi gran parte del colesterolo modificato viene captato dai recettori scavenger dei macrofagi e quindi nel soggetto diabetico gran parte del colesterolo modificato resta all'interno della parete arteriosa. L'altro dato importante sono alcuni effetti che si ripetono nel circolo indotti dalla iperinsulinemia: quando c'è iperinsulinemia vi è un aumento in circolo delle VLDL e dei trigliceridi; quando un paziente diabetico di tipo 2 ha un buon bilancio in circolo allora i trigliceridi sono bassi, quando i trigliceridi sono alti allora questo meccanismo è fuori compenso. Poi c'è un danno specifico dell'iperinsulinemia, ovvero l'aumento del riassorbimento di Na e acqua e questo è alla base dell'ipertensione associata al pz diabetico. Sicuramente l'ipertensione arteriosa può avere sia questa causa sia ci deve essere una predisposizione individuale a sviluppare l'ipertensione altrimenti avremmo l'equazione che tutti i pz diabetici sono anche ipertesi e non è così, per fortuna solo il 30-40% dei pz diabetici è anche iperteso. Quindi questo meccanismo se associato alla predisposizione individuale a sviluppare ipertensione arteriosa può

essere ulteriormente fattore scatenante della stessa ma di per sé non è sufficiente a determinarla. Queste precisazioni servono perché alla domanda d'esame: quindi il pz diabetico è sempre iperteso? Dovrete rispondere: no, il 30-40% è anche iperteso perché accanto all'aumento del riassorbimento di Na e acqua c'è bisogno di una predisposizione individuale allo sviluppo di ipertensione. Il 90% dell'ipertensione arteriosa è di tipo essenziale, cioè non è che non si conosce la causa ma sono state scartate tutte le cause di ipertensione riportate che è una cosa diversa. L'ipertensione arteriosa si dice essenziale o primaria (più corretto) quando abbiamo accuratamente scartato tutte le cause di ipertensione secondaria. Le cause di ipertensione secondaria possono essere: stenosi dell'arteria renale che non è molto frequente, S. di Cushing, ipertiroidismo ecc. ma la causa più frequente è anche la più banale ovvero l'utilizzo di farmaci cortisonici e altri tipi di farmaci che causano ipertensione. Quindi la domanda da fare è: ma tu stai prendendo farmaci? Tutta la classificazione del danno vascolare arterioso si basa sulla possibilità che il danno ha superato la lamina elastica interna o non l'ha superata perché se il danno ha superato questo spartiacque cambia completamente la storia di quel danno arterioso. Un danno a tutto spessore che ha superato la lamina elastica interna è una placca avanzata e complicata con pochissime possibilità di essere recuperata. La placca può essere studiata anche attraverso un catetere con una telecamera e la visualizzazione dall'interno. Tale telecamera vede o un lume pervio oppure un lume ristretto, vede solo il lume e non la roba che c'è qui (il contenuto della parete) ovvero macrofagi ripieni di cellule lipidiche modificate. Nel diabetico questo fenomeno va alle stelle perché non solo vengono captate quelle lipoproteine modificate soprattutto a causa di un potente stress ossidativo ma sono captate anche quelle glicolate, quindi quelle modificate dallo stato di iperglicemia. Quindi questo fenomeno è aumentato e questo è il motivo per cui il paziente diabetico quando sviluppa una malattia coronaria di solito è una malattia che interessa i tre rami coronarici principali e quindi deve essere trattata con degli stent. Nel paziente diabetico però trattato con questi stent la recidiva di solito è una costante, come anche nel caso si faccia un by-pass aorto-coronarico in mammaria interna di solito questi by-pass tendono ad occludersi in un paio d'anni. Stiamo parlando in questi casi di placche stabili, oltre a queste due possibilità di trattamento esiste anche la possibilità che io veda il lume ulteriormente ridotto; questo sempre per le placche stabili ovvero che non hanno momenti di instabilità. (Descrive uno schema)...le lipoproteine che sono circolanti possono essere captate dai macrofagi, l'accumulo sfonda la lamina elastica interna e quindi fa virare il profilo della placca stabile in instabile. Questo rigonfiamento può esitare nella rottura della placca oppure nell'erosione della placca (poi dice che in passato gli infarti venivano descritti solo come una progressiva occlusione della coronaria da parte della placca, meccanismo che in realtà accade in non più del 3% degli infarti). In realtà nel 97% degli infarti accade che placche modeste del 30-40% del lume non emodinamicamente significative si incominciano ad erodere e si presenta una piccola erosione che però è sufficiente a far precipitare il quadro clinico con un trombo. Quindi è una piccola lesione del 30% circa che si erode e il trombo occupa il 70% del lume. Affinché non si eroda la placca dobbiamo sperare che il cappuccio fibroso non tenda all'erosione

perché è stato dimostrato che maggiore è la resistenza elastica, maggiore è la capacità di questo cappuccio fibroso di tenere meccanicamente allora maggiore è la capacità di resistere all'erosione e quindi la possibilità di avere un infarto. Altrimenti non ci spiegheremmo come in un soggetto che ha 10 piccole lesioni una sola è responsabile dell'infarto, le altre 9 sono quiescenti e rimangono stabili per tutta la vita, questo accade semplicemente perché quel cappuccio fibroso in quella lesione ha risposto in maniera peggiore delle altre. In realtà, terapeuticamente, nessuno sa come andare ad incidere sulla elasticità del cappuccio fibroso. Questo spiega come un soggetto che non ha mai fatto sport e che improvvisamente a 50 anni si mette a correre ha un cappuccio fibroso che non è mai stato sollecitato e che quindi ora non regge e determina un infarto, questo accade in circa il 30% degli infarti. Quindi l'evento clinico causato dall'occlusione non è determinato da una grande placca ma da una piccola placca complicata in cui vi è l'erosione di un cappuccio fibroso non sufficientemente elastico. Sicuramente nell'erosione di un cappuccio fibroso gioca una componente genetica di elasticità, una componente di stress di parete, sicuramente gli sport aerobici sono motivo di forte stress di parete perché in quel momento c'è una grande richiesta di ossigeno e quindi le coronarie debbono dilatarsi. Quindi le cose che possiamo fare da un punto di vista terapeutico sono: cercare di limitare l'instabilità delle lesioni che è molto difficile, le statine che sono farmaci ipocolesterolemizzanti hanno come unico meccanismo d'azione oggi riconosciuto, perché ad un certo punto si era cercato di parlare di effetti pleiotropici delle statine cioè di effetti che andavano oltre la riduzione del colesterolo, queste statine oggi sono dei farmaci estremamente potenti nel ridurre il colesterolo ma non riescono a ridurre l'instabilità della placca, riescono solo a ridurre il numero degli eventi totali nei pazienti trattati. Quello che possiamo fare è ridurre la predisposizione a formare un trombo una volta che la placca si è erosa, questo spiega l'attività dell'aspirina ormai acclarata; chi prende l'aspirina muore meno di malattie cardiovascolari di chi non la prende. E' sufficiente anche un approccio di 0,1 , secondo alcuni non meno di 0,125 però piano piano si sono tutti messi d'accordo che la vecchia aspirina da 0,3 potrebbe anche essere una dose eccessiva per limitare il danno sulla mortalità. Quindi un'aspirinetta al giorno di 0,1 sicuramente riduce la mortalità proprio perché agisce su una fase successiva cioè sull'erosione e sull'instabilità non si può fare niente però almeno in caso di dolore infartuale o presunto tale si può prendere subito un'aspirina, si raccomanda nel caso in cui non la prendeva prima di prenderla subito. Questi sono i fattori di rischio del danno vascolare, fattori di rischio che si dividono in modificabili e non modificabili. Sulla prima colonna c'è l'evidenza con la causalità ovvero fattore di rischio non significa che necessariamente avverrà l'evento cardiovascolare ma significa che quella condizione predispone alla malattia cardiovascolare, per alcuni di questi fattori di rischio ci sono degli studi che ne indicano la causalità per altri invece c'è semplicemente una indicazione correlativa cioè che a quella condizione patologica si associa questo fattore di rischio e non ci sono studi che ne definiscono la causalità. Solamente per alcuni fattori di rischio come l'ipercolesterolemia che io metterei al primo posto c'è proprio un diagramma che dimostra che più elevato è il colesterolo plasmatici più alta è l'incidenza di

malattie cardiovascolari; su questo proprio non c'è alcun dubbio. Il maggiore studioso di questo fenomeno suggerisce che il colesterolo debba essere compreso tra i 50 e i 70 mg/dl cioè il colesterolo del coniglio il quale spontaneamente muore di tutto tranne che di malattie cardiovascolari. Altri studi su riviste autorevoli dimostrano che abbassare troppo il colesterolo aumenta l'aggressività e le tendenze al suicidio.

Quindi per questi motivi è stato stabilito che il colesterolo LDL (non il colesterolo totale) debba essere sempre mantenuto intorno ai 100 mg/dl il che significa che il colesterolo totale si mantiene intorno a 180 mg/dl, questa è l'ultima indicazione che potrebbe essere modificata dalla AHA. Quindi questo è l'unico fattore di rischio di cui è provata l'evidenza causale. Anche per l'ipertensione ci sono prove analoghe, meno robuste ma abbastanza solide: l'ipertensione è associata al rischio di malattie cardiovascolari. Il diabete è associato in modo causale all'insorgenza di malattie cardiovascolari. Uno degli ultimi fattori di rischio importanti è la familiarità, con una proprietà transitiva ovvero se un familiare è stato colpito da ictus questo predispone a patologie cardiovascolari sia del cervello che del miocardio. Poi ci sono tutta una serie di fattori di rischi correlati allo sviluppo di malattie cardiovascolari: uno di questi è il fumo di sigaretta (fumare il tabacco non è associato), poi c'è l'attività fisica, in un convegno sono stati suggeriti 4500 passi al giorno per avere lo status di attività fisica normale quindi non inattività, negli Stati Uniti quasi tutti i soggetti hanno un contapassi attaccato alla cintura, noi mediamente facciamo dai 700 ai 1000 passi al giorno.

Il danno aterosclerotico iniziale comincia a livello fetale, l'abbiamo dimostrato nel 97; questa non è una malattia che inizia a comparire verso i 30-40 anni, è una malattia che inizia estremamente precocemente, prosegue nell'infanzia e gli studi hanno dimostrato che il settore più colpito da queste lesioni è l'aorta mentre sono sicuramente ridotte le lesioni a livello coronario e sono quasi assenti le lesioni intracraniche, man mano che aumenta l'età si sviluppano lesioni a livello carotideo e a livello coronarico importanti e prosegue il danno a livello aortico, il giovane adulto ha lesioni dappertutto e comincia a sviluppare anche lesioni intracraniche e il soggetto in età avanzata ha lesioni su tutte le arterie, questo spiega come mai l'ictus non sia una malattia del giovane a meno che non si tratta di una MAV e questo spiega come intorno a 25-26 anni tutti noi abbiamo lesioni coronariche. Quindi il danno aterosclerotico è un danno quasi fisiologico connesso allo sviluppo. Quello che bisogna fare è evitare l'erosione della placca e tutti gli sforzi della ricerca mondiale sono concentrati nel capire i meccanismi di erosione della placca perché è evidente che facendo questo si va a impattare sulla incidenza di morte che è superiore sicuramente a quella del tumore e soprattutto meno stabile rispetto a quella del tumore, ha una prognosi altrettanto infausta di quella del tumore. Passiamo alla ricerca di qualche marcatore, cosa sono questi marcatori? Attualmente quello che si fa nei reparti è il dosaggio del colesterolo, in qualche reparto più avanzato come cardiologia si dosa anche il colesterolo HDL, qualcuno dosa anche i trigliceridi, nel quadro generale c'è anche la proteina C reattiva che è indice aspecifico di infiammazione sistemica e ci sono anche studi che dimostrano che l'aumento della proteina C reattiva si associa ad un quadro di instabilità della placca. Ma ci fermiamo

li. Questi altri markers sono assolutamente non di utilizzo clinico diffuso ma si fanno solo in alcuni centri. Che cosa vanno a valutare e in che cosa possono essere utili? Innanzitutto vanno a valutare i fattori di rischio perché in presenza di un numero elevato di fattori di rischio la possibilità che ci sia una erosione della placca è più elevata, quindi questi parametri sono utili da questo punto di vista ma non basta in un centro specialistico. Quali sono questi parametri? Innanzitutto la valutazione diretta delle LDL ossidasi, e poi ci sono 3 dosaggi molto efficaci che sono il dosaggio degli isoprostani, il dosaggio della MDA (malonil...?) e il dosaggio dei lipoperossidi. Questi 3 dosaggi in qualche misura ci danno l'idea tangibile di come è lo stress di parete in quel paziente, tutti e 3 insieme ci danno delle informazioni maggiori ma anche singolarmente, soprattutto gli isoprostani bastano e sono utilizzati da 10 anni a questa parte. Su un altro settore troviamo invece le prostaglandine della serie I₂, della serie E e della serie F, queste prostaglandine ci danno informazioni sulla reattività endoteliale, cioè non ci dà informazione su cosa succede al vaso ma mi dà informazione su come istologicamente quel vaso risponde agli stimoli, nel caso specifico le prostaglandine E ed F sono della serie vasodilatatrici quindi verosimilmente dosare queste prostaglandine ma dà l'idea di come il vaso risponde in maniera vasodilatatrice. Di contro l'endotelina 1 (ET-1) che è un peptide vasocostrittore mi dà l'idea di come il vaso risponde in maniera vasocostrittrice. Oggi queste prostaglandine e questi peptici si dosano in tutto il mondo, in tutti i laboratori europei sono molto diffusi, in Italia un po' meno. Poi si apre il capitolo dei polimorfismi, ovvero ci sono alcune varianti geniche per geni associati alle patologie cardiovascolari. Ad esempio il gene dell'apolipoproteina E è uno dei polimorfismi più studiati, alcuni alleli o alcune varianti geniche del gene dell'apolipoproteina E si associano a patologie cardiovascolari, si associano non vuol dire che sono casualmente collegati a quella patologia ma hanno solo un'azione predisponente; poiché ci saranno 1000-1500 geni che predispongono all'aterosclerosi non è che averne 1 o 70 o 25 hanno un ruolo causale, quello che succede è che l'organismo risponde ad uno stimolo, ora quanto quella variante genica possa essere in quel momento decisiva per lo sviluppo della patologia è tutto da dimostrare quindi ho preferito tenere questo argomento per ultimo perché al momento e probabilmente per i prossimi 20 anni non si potrà parlare di polimorfismi associati casualmente allo sviluppo della patologia. Tali polimorfismi non sono riconosciuti neanche nei modelli animali, anche perché i modelli animali sono difficilmente associabili alla condizione di patologia umana.

Ma allora dopo aver detto tutto questo possiamo pensare ad un intervento terapeutico di tipo operativo o no? Perché io mi posso rassegnare in quanto c'è una instabilità della placca, gli AGE nel diabete si formano sempre, il perossinitrito si accumula e di conseguenza posso solo ritardare l'insorgenza dell'evento. Attualmente è così, la terapia del paziente vascolare è una terapia fortemente condizionata dal primo approccio nel senso che un soggetto infartuato che fa la trombolisi ha meno possibilità di un soggetto che fa l'angioplastica, così come il soggetto che vive a Pavia dove c'è l'unica stroke unit d'Italia e ha un ictus ha 2 possibilità su 3 di farcela, il soggetto che ha un ictus in regione Campania ha 1 possibilità su 10 di farcela.

Questo è lo stato delle cose, invece negli Stati Uniti il soggetto che vive nell'ultima provincia del North Carolina ha le stesse possibilità di farcela di un soggetto che vive a Manhattan perché c'è un sistema alla base che garantisce questo. Uno dei gruppi che abbiamo studiato è quello dei soggetti colpiti da arteriopatia periferica che è sempre la stessa patologia solo che la lesione colpisce il distretto periferico, la cosiddetta PAD. Questi soggetti subiscono una ischemia agli arti inferiori, tale ischemia all'inizio si controlla con i vasodilatatori, nel frattempo la lesione si accresce e colpisce varie arterie dopo di che i più fortunati si sottopongono ad intervento di rivascolarizzazione, il quale intervento nei non diabetici fallisce entro 4 anni, nei diabetici entro 1 anno, quindi il problema si ripropone più grave di prima, si aumentano i farmaci di solito PG vasodilatatrici e alla fine ha una ischemia così violenta che si ricorre alla amputazione dell'arto. Questi soggetti sono molti perché nel diabetico questo è la regola, nei non diabetici circa il 10% della popolazione, in regione Campania circa 15-20000 soggetti che ad un certo punto vanno amputati, in Italia sono circa 130-140000, nel mondo sono 25 milioni. In questi soggetti, alla SUN, abbiamo cercato di dare un'alternativa terapeutica scomodando le cellule staminali midollari autologhe adulte che sono cellule del soggetto malato, quindi adulte, che si prelevano dal midollo. All'interno di queste cellule ne esiste una quota con elevata capacità staminale cioè riesce a rigenerare il circolo danneggiato. Abbiamo ottenuto che in soggetti che erano destinati all'amputazione in 15 giorni, non c'era alternativa terapeutica, aumentava il flusso arterioso, si riduceva il dolore e aumentava quel minimo di camminata che il paziente riusciva a fare significativamente, migliora anche il microcircolo. Questa esperienza si è chiusa dopo 18 mesi, quindi alcuni pazienti si sono avvantaggiati di queste cellule. Ora è stato avviato un trial multicentrico con sede centrale a Milano per cercare di confermare in un gruppo maggiore di pazienti i risultati positivi.