

ADIPOSITE, DIABETE DI TIPO 2 E GRASSO ECTOPICO: ruolo della disfunzione del tessuto adiposo nell'accumulo intraparenchimale di grasso e nell'infiammazione sistemica in funzione del grado di tolleranza glucidica

Questo progetto ha indagato la relazione tra disfunzione metabolica del tessuto adiposo (TA), intesa come stato di infiammazione cronica del TA che consegue ad un eccesso calorico cronico e induce alterazioni metaboliche locali e sistemiche, e l'accumulo di grasso nel parenchima epatico e pancreatico, con il profilo metabolico risultante, in adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DT2). Per questo scopo sono stati reclutati sessantasette pazienti consecutivi affetti da DT2; tutti i partecipanti sono stati sottoposti a valutazioni cliniche e biochimiche per fenotipizzazione metabolica e studio del *pattern* infiammatorio sistemico attraverso misurazione di PCR, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TGF- β , TNF- α , e WISP1. In tutta la popolazione è stata stimata la secrezione insulinica (HOMA- β %) e l'insulino-resistenza sistemica (HOMA-IR). L'area del TA sottocutaneo (SAT) e viscerale (VAT) e il contenuto di grasso in fegato (HFF) e pancreas (PFF) sono stati misurati mediante RMN. Lo stato di infiammazione del TA è stato stimato attraverso calcolo dell'indice di insulino-resistenza ADIPO-IR e valutazione qualitativa della omogeneità del VAT rispetto al TA circostante. La prevalenza di NAFLD nella popolazione in studio era del 55.4%, i soggetti con NAFLD erano significativamente più giovani e insulino-resistenti dei pazienti senza NAFLD. La disfunzione del TA rappresentava il principale determinante di elevato HFF indipendentemente da sesso, età, HOMA-IR, VAT e SAT, ed era in grado di predire la presenza di NAFLD severa con AUROC=0.796 (C.I.95%: 0.65-0.94, $p=0.001$), per valori di ADIPO-IR ≥ 6.9 mmol/L $\cdot\mu$ U/mL: sensibilità: 84.6% e specificità:79.1%. Diversamente, l'aumento del PFF correleva con l'età e una maggiore adiposità totale ma non con la disfunzione del TA, il grado di insulino-resistenza sistemica, la secrezione insulinica o la presenza di NAFLD. Il 13.5% della popolazione totale presentava disomogeneità del VAT alla RMN; questo sottogruppo di pazienti esibiva un profilo pro-infiammatorio sistemico peculiare, caratterizzato da un significativo aumento della PCR e delle adipochine e citochine pro-infiammatorie circolanti (WISP1, IL-8, IL-6 e TNF- α) rispetto a soggetti parimenti diabetici ma con VAT qualitativamente omogeneo.

Questo progetto ha dimostrato che l'insulino-resistenza del TA è un predittore indipendente di NAFLD nei soggetti con DT2 ma non sembra mediare il deposito di grasso nel pancreas; contrariamente al HFF, inoltre, un maggiore PFF non si associava nello specifico a un profilo metabolico particolarmente sfavorevole. I pazienti con un quadro radiologico compatibile con infiammazione del TA presentavano un assetto di citochine e adipochine circolanti spiccatamente pro-infiammatorio. In conclusione, la valutazione della presenza e severità della disfunzione metabolica del TA permette di identificare profili di rischio differenti nell'ambito dei pazienti con DT2.