

BIOMARCATORI CIRCOLANTI DI STRESS OSSIDATIVO IN PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE CRONICHE: FOCUS SUL DIABETE MELLITO E LA MALATTIA DI CROHN

Elisabetta Bigagli

Dipartimento di Neurofarba
Università di Firenze

Bologna, 11 febbraio 2020

elisabetta.bigagli@unifi.it

STRESS OSSIDATIVO E PATOLOGIE UMANE

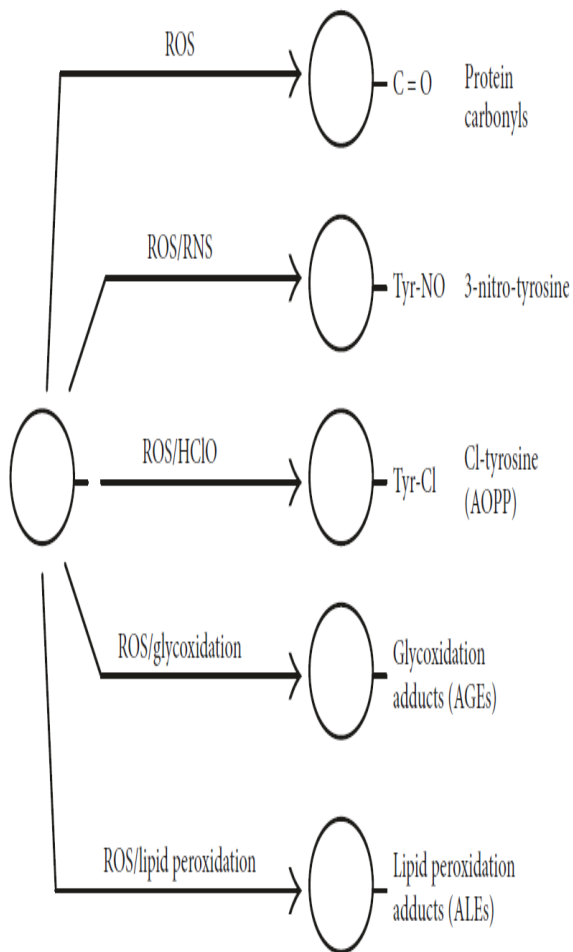
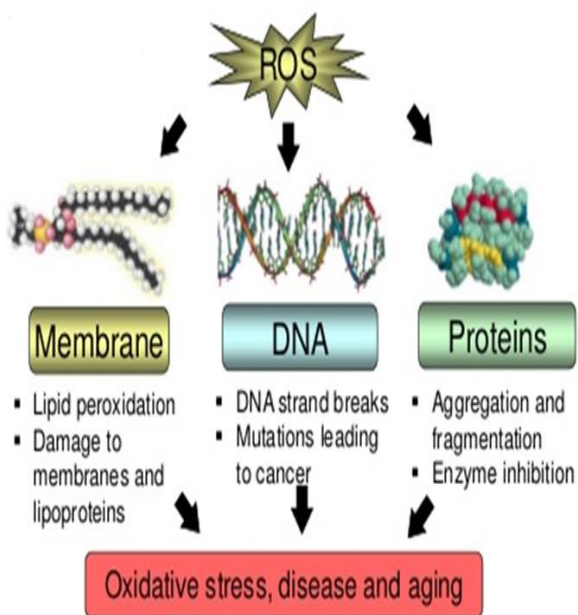


Meccanismo patogenetico o anello importante nella catena patogenetica?



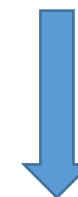
Ricadute terapeutiche
Target farmacologico

Danno alle macromolecole



⇒ Loss of function
Aggregation
Degradation

Marcatori di stress ossidativo



Ricadute diagnostiche predittive prognostiche

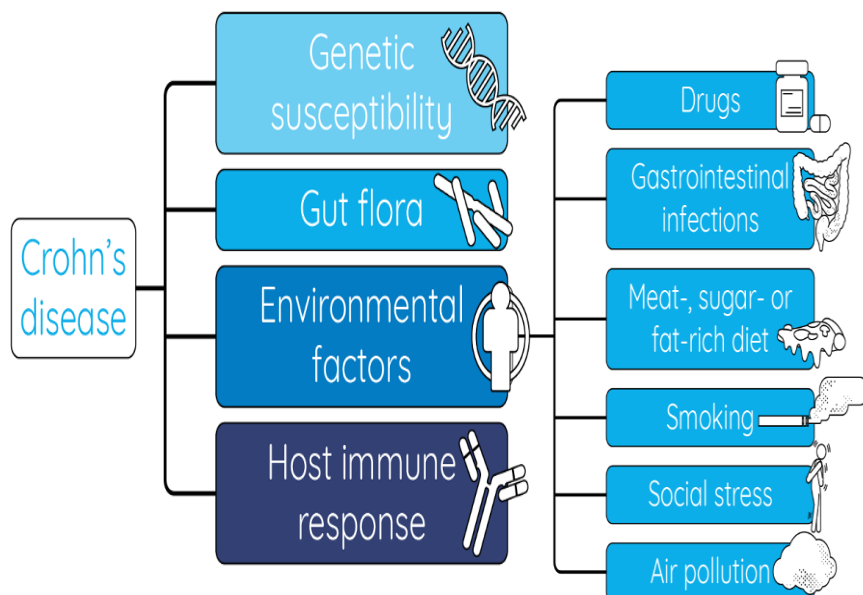
Malattia di Crohn

Malattia infiammatoria intestinale ad andamento cronico - recidivante

Non è disponibile una terapia farmacologica specifica

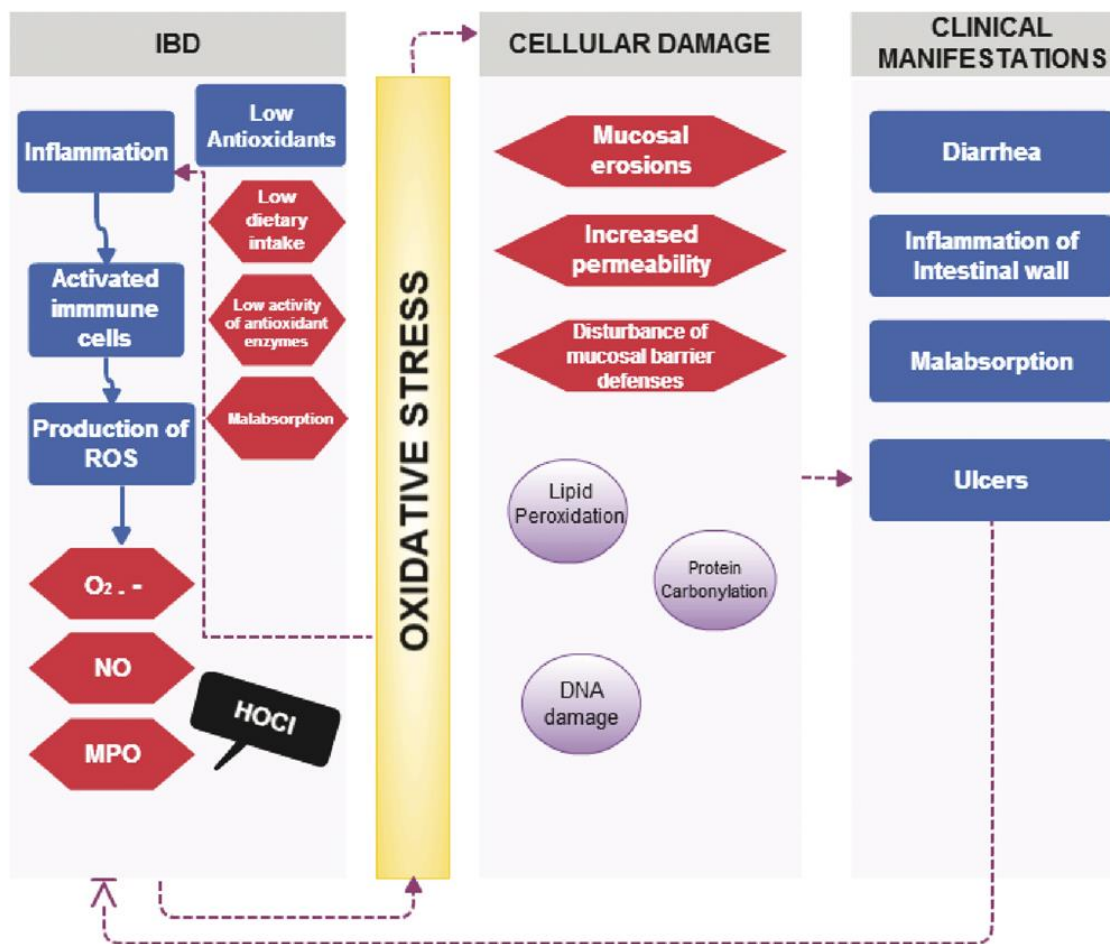
Eziopatogenesi delle non completamente definita

Fattori predisponenti



Quale ruolo per lo stress ossidativo?

Stress ossidativo, danno cellulare e manifestazioni cliniche della malattia di Crohn



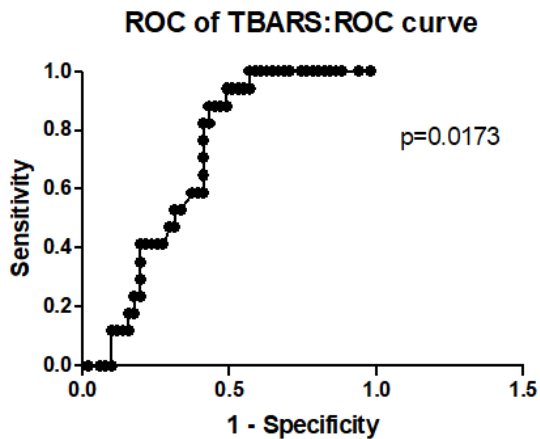
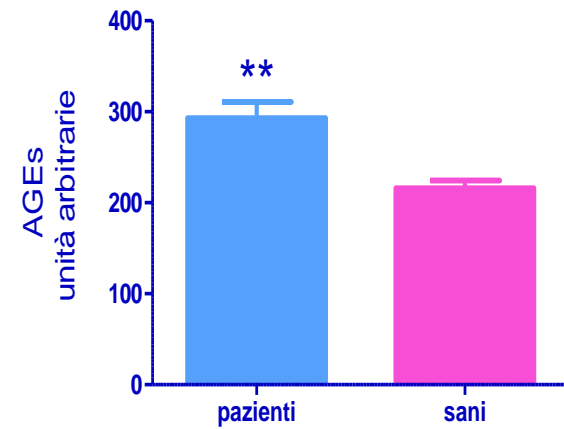
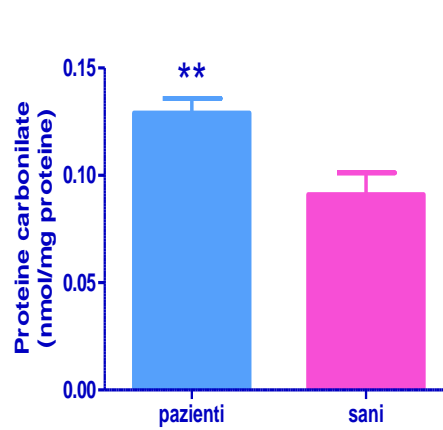
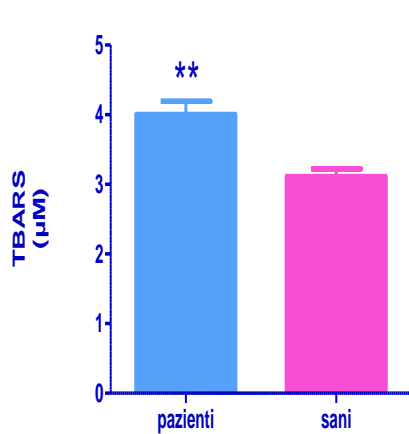
Misurare i livelli circolanti di marcatori di danno ossidativo in pazienti affetti da malattia di Crohn (CD) e correlarli a variabili cliniche

54 pazienti con CD arruolati al momento dell'intervento chirurgico

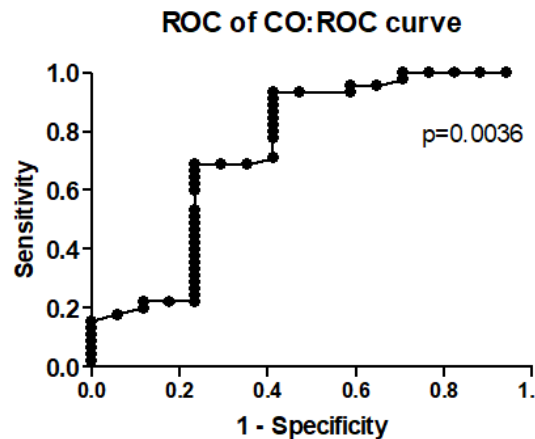
17 volontari sani

Demographic and Clinical Characteristics	Crohn's Patients	Controls
n	54	17
Gender		
-male	28 (51.9%)	7 (41.2%)
-female	26 (48.1%)	10 (58.8%)
Age (years)	42.12 ± 2.055	42.41 ± 3.73
Disease duration (years)	12.86 ± 1.37	
CDAI	233.6 ± 5.66	
Disease location		
-Ileum	28 (53.8%)	
-Colon	18 (34.6%)	
-Ileo-colon	6 (11.5%)	
Extra-intestinal disease		
-Skin	7/46 (15.21%)	
-Arthritis	12/46 (26.1%)	
Perianal disease yes/no	23/28 (45.10%)	
Recurrence		
-yes	30 (57.69%)	
-no	22 (42.31%)	
Familial IBD yes/no	15/34 (30.6%)	

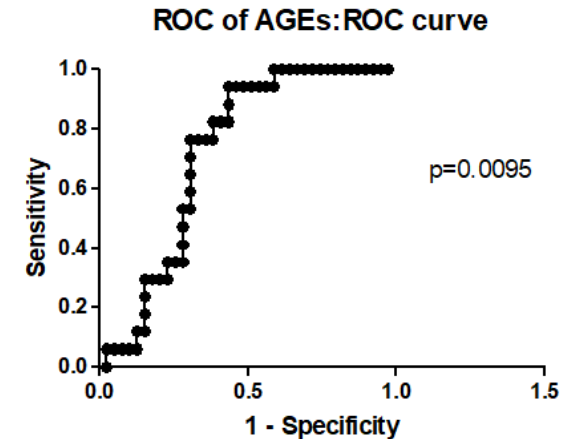
Risultati. Livelli circolanti di marcatori di stress ossidativo



AUC:0,6938

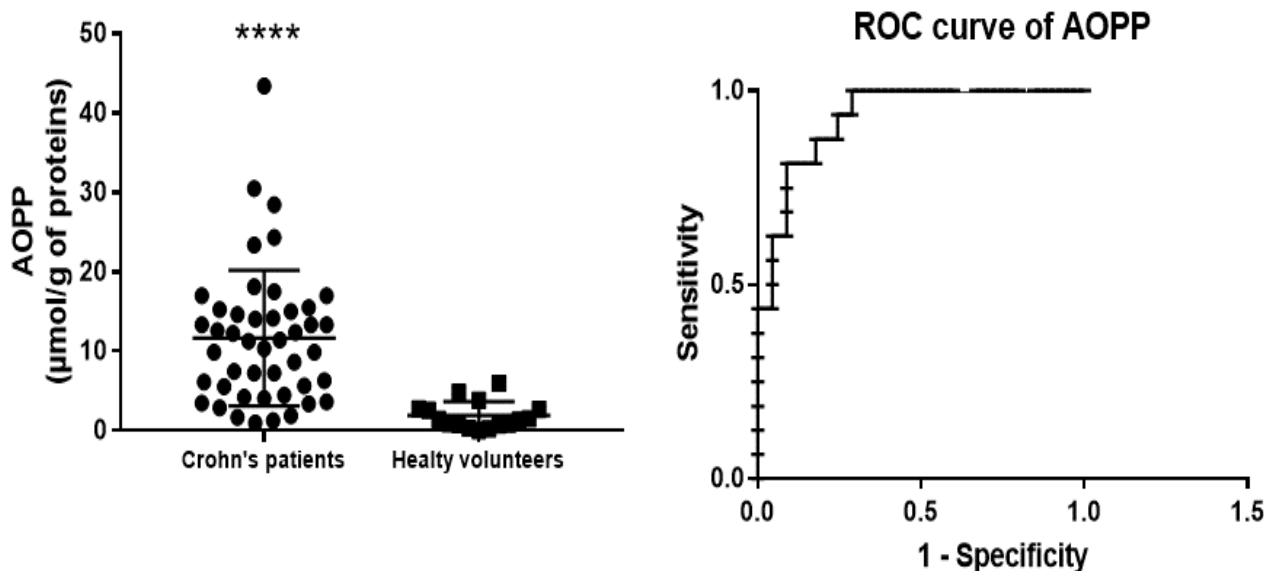


AUC: 0,7412



AUC: 0,7195

Risultati. Curve ROC (Receiver Operating Characteristic)

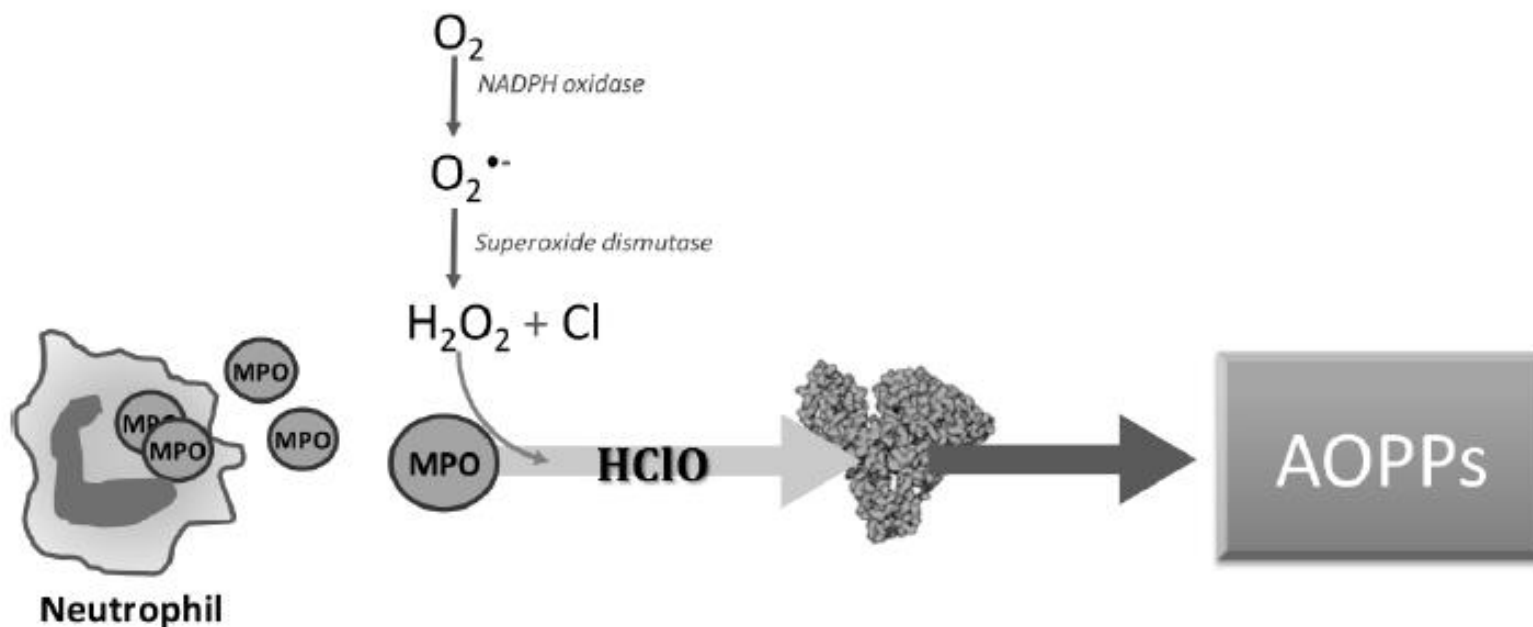


CD 11.25 (5.02-15.15)

SANI 1.36 (0.75-2.70)

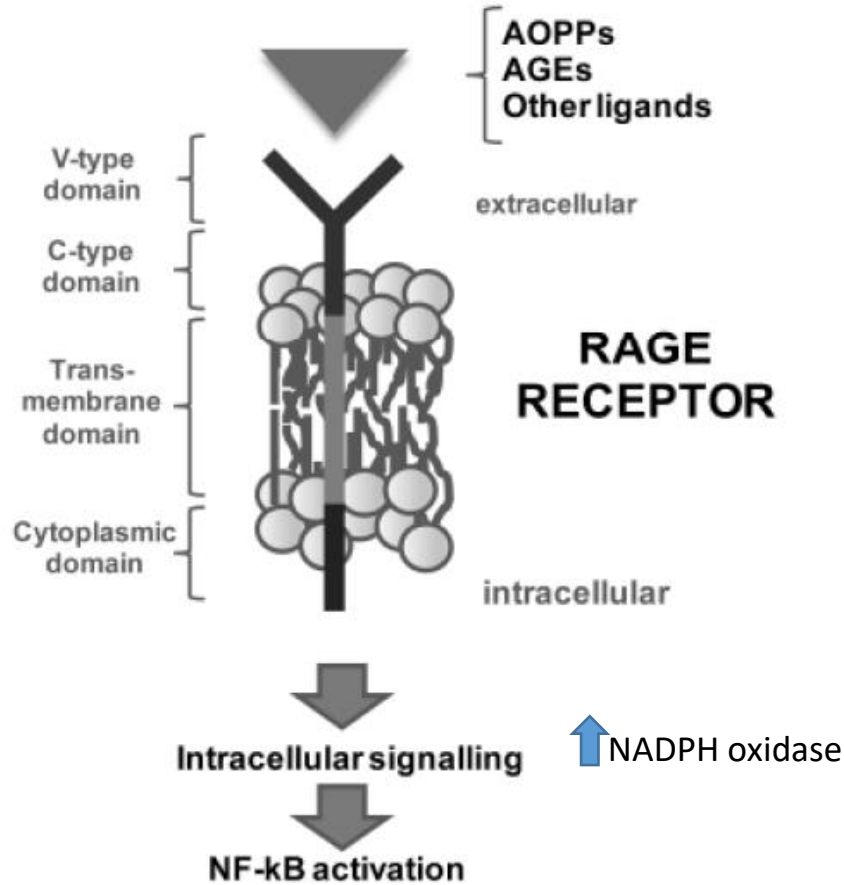
AUC: 0,9306

Formazione AOPP

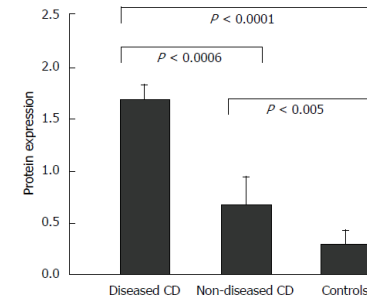
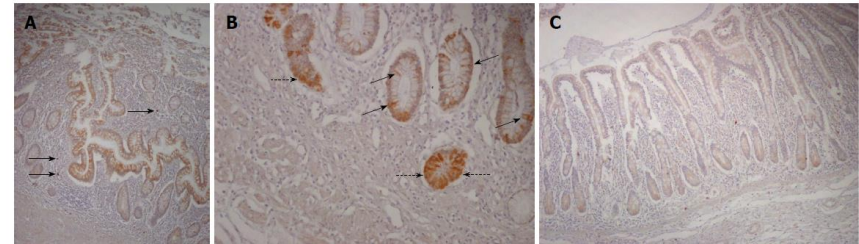


aggregati molecolari di proteine modificate ossidativamente: 3-clorotirosina, ditirosina e 3-nitrotirosina

Ruolo pato-fisiologico e rilevanza clinica



Ciccocioppo R *et al.* RAGE in Crohn's disease



Fattori significativamente associati ai livelli di **TBARS** in pazienti con malattia di Crohn.

Parameter	Estimate Coefficient	p-Value
CONSTANT	189.611	0.0113
Disease Location	-0.63005	0.0185
First Clinical Presentation	0.270233	0.0089
Smoking	0.865863	0.0005
Disease Behavior	0.383783	0.0275

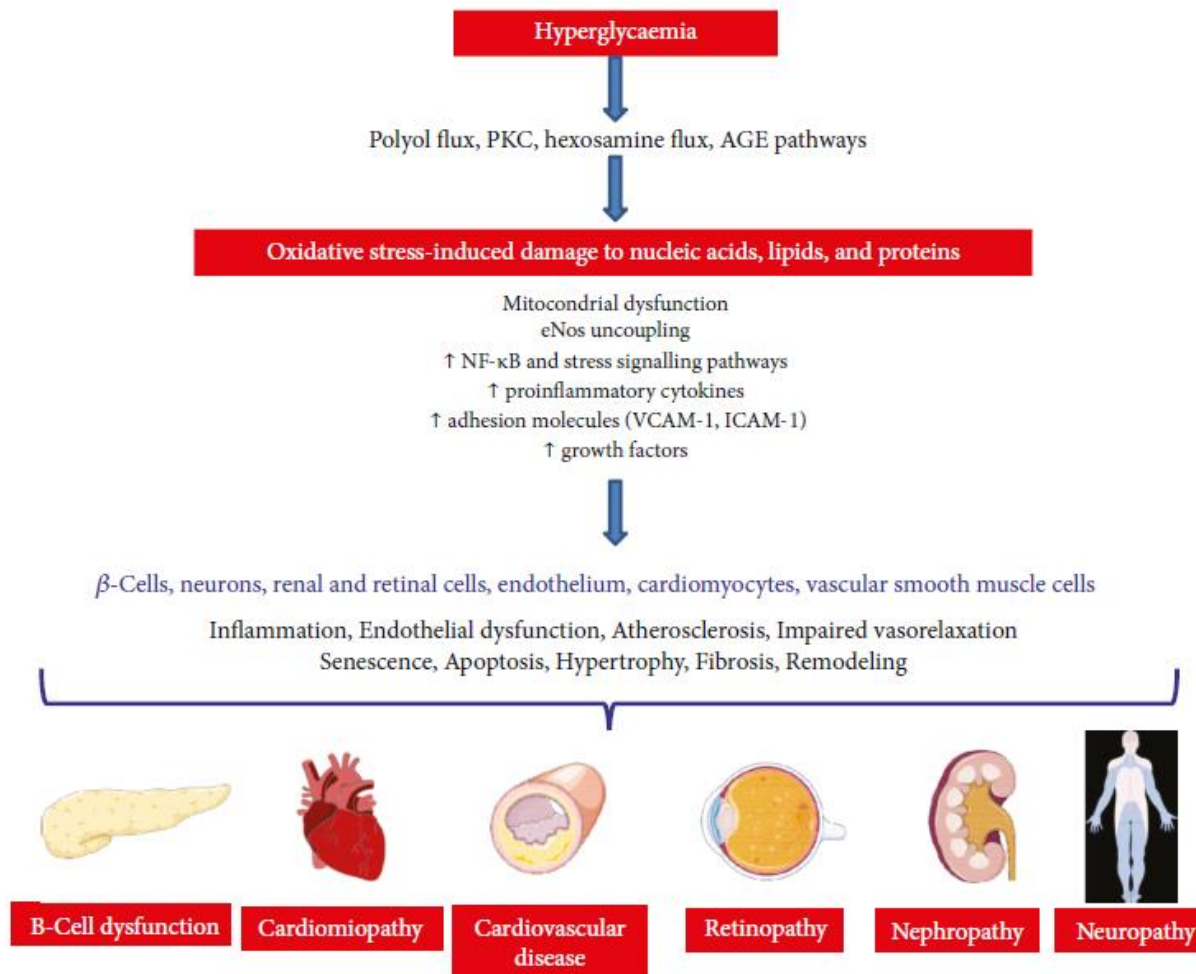
TBARS circolanti

- Malattia localizzata nell'ileo
- Sintomi severi alla diagnosi (fistole e stenosi)
- Nei fumatori ed ex fumatori

CONCLUSIONI 1

- Aumento dei livelli di marcatori di danno ossidativo a livello circolante in pazienti affetti da malattia di Crohn
- Possibile ruolo patogenetico della via di segnalazione AOPP-AGE-RAGE nella malattia di Crohn
- Possibilità di controllare la malattia di Crohn attraverso la modulazione della via di segnalazione AOPP-AGE-RAGE
- Possibile utilizzo dei biomarcatori in studio per monitorare l'attività della malattia e risposta alla terapia

Stress ossidativo nel diabete e nelle sue complicanze



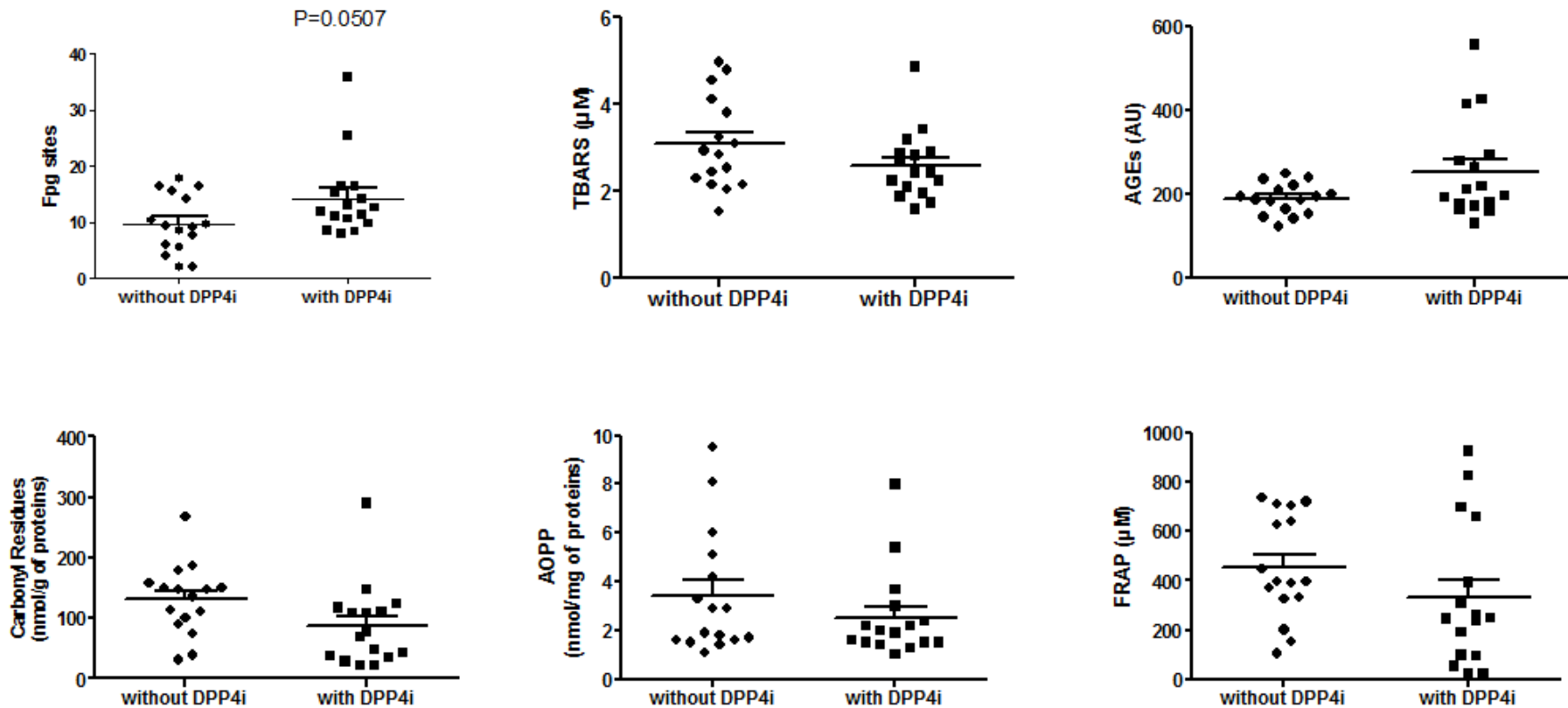
DPP4i e stress ossidativo

Studi sperimentali: DPP-4i esercitano azioni protettive a livello cardiaco, vascolare e renale attraverso vari meccanismi, tra cui la riduzione dello stress ossidativo

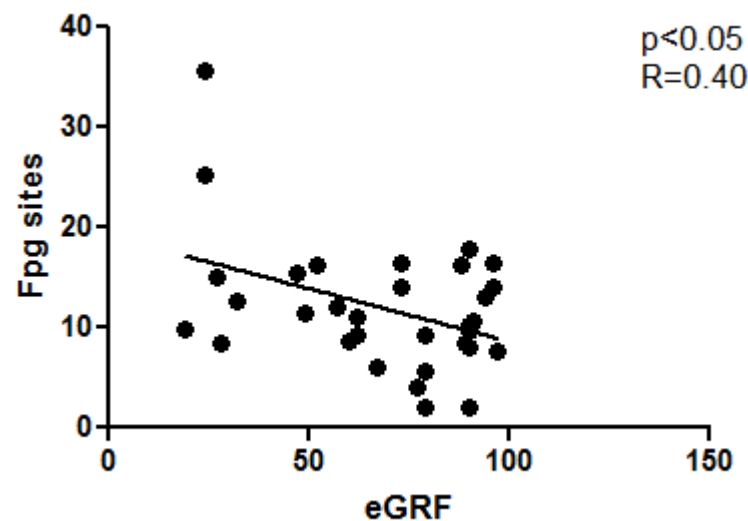
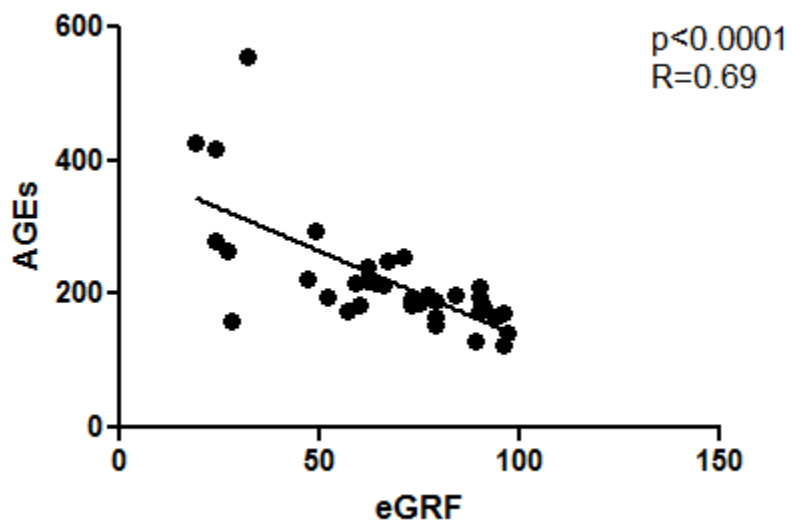
Il trattamento con inibitori della DPP-4 è associato ad una riduzione dello stress ossidativo in pazienti con T2DM?

	-DDP4i	+DDP4i	P value
Number of patients	16	16	
Gender F/M	5/11	6/10	ns
Age (yrs)	68.13±2.38	70.38±2.98	ns
BMI	28.12±1.33	25.6±1.26	ns
HbA1c (mmol/mol)	52 (43.75-63.25)	49 (45.25-54)	ns
Total cholesterol (mg/dL)	166.2±10.14	152.2±8.07	ns
HDL (mg/dL)	47.5 (37.5-56)	49.5 (41.75-56)	ns
Triglycerides (mg/dL)	144.9±13.48	122.1±11.14	ns
eGRF (mL/min)	79 (68.5-90)	54.5 (27.25-89.75)	0.0027
Micro complications	4/12	10/6	ns
Macro complications	4/12	5/11	ns

Marcatori di stress ossidativo in pazienti con e senza terapia con DPP4i



Correlazioni tra AGEs e Fpg sites e filtrazione glomerulare



CONCLUSIONI

- **Il trattamento con DPP4i non sembra modificare i livelli circolanti di marcatori di stress ossidativo.**
- **I risultati di questo studio sono coerenti con quelli degli studi clinici, che hanno mostrato la neutralità dei DPP4i rispetto al rischio di malattie cardiovascolari.**

Acknowledgements



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO

Prof.ssa Lodovici

Prof.ssa Luceri

Prof.ssa Giovannelli

Dott.ssa Agostiniani

**Dipartimento di Medicina Sperimentale e
Clinica**

**SOD Chirurgia addominale Ospedale di
Careggi**

Dott. Giudici

Dott.ssa Malentacchi

**Dipartimento di Scienze Biomediche,
Sperimentali e Cliniche**

SOD Diabetologia Ospedale di Careggi

Prof. Mannucci

Dott.ssa Dicembrini