

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

**Il Diabete n. 4/2022**DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204e>

La terapia cellulare autologa è efficace nel trattamento delle ulcere del piede diabetico ♦ *Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-option critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers*

Panunzi A et al. Cardiovascular Diabetology 21: 196, 2022.

Come ben evidenziato nell'editoriale di questo numero, la sindrome del piede diabetico (SPD) rappresenta una complicanza grave e progressiva, spesso inadeguatamente diagnosticata e trattata. Nello studio osservazionale prospettico qui riassunto, condotto grazie ad una collaborazione tra centri italiani che si occupano della SPD, Panunzi et al. si sono proposti di valutare se il trattamento con cellule mononucleate autologhe da sangue periferico (PB-MNC) potesse ridurre il tasso di amputazione e di mortalità in pazienti diabetici affetti da ischemia critica agli arti inferiori. Nello studio sono stati inclusi pazienti, visitati presso i centri coinvolti, per i quali non ci fosse la possibilità di intervenire chirurgicamente. Sono stati esclusi coloro che avevano una patologia neoplastica o un recente evento cardiovascolare, pazienti dializzati e pazienti che avessero un'aspettativa di vita inferiore ai 6 mesi, oltre a coloro che presentavano lesioni con necrosi diffusa e/o tali da richiedere un intervento urgente di amputazione e/o infezioni attive in terapia antibiotica. Sono inoltre state escluse le donne in gravidanza e in allattamento, coloro che facevano abuso di alcol o droghe e soggetti di età inferiore ai 18 anni. Tutti i pazienti idonei sono stati sottoposti a terapia cellulare per un massimo di 3 trattamenti a distanza di 45 giorni l'uno dall'altro. Lo studio ha previsto visite di follow-up, due volte al mese per 12 mesi dall'arruolamento, durante le quali è stata effettuata la misurazione della pressione di ossigeno transcutanea (TcPO<sub>2</sub>) e sono state valutate le capacità motorie dei partecipanti. Dopo ogni trattamento, oltre che all'arruolamento, sono inoltre stati misurati i livelli dei marcatori dell'angiogenesi ed il numero di vescicole extracellulari (EV) isolate. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare se ci fosse una riduzione del tasso di amputazione ad un anno di follow-up, mentre gli obiettivi secondari erano la valutazione del tasso di guarigione delle ulcere, del miglioramento nella capacità di deambulazione e della riduzione del tasso di mortalità. Ad un anno dall'arruolamento, 8 (16%) dei 50 pazienti arruolati per lo studio sono stati sottoposti ad amputazione degli arti, 16 (32%) sono deceduti mentre i restanti (n=26) sono guariti ed hanno riacquisito una buona qualità della deambulazione. I pazienti che non sono andati incontro ad amputazione, rispetto alla controparte, avevano un livello di TcPO<sub>2</sub> più elevato alla fine della terapia con PB-

MNC ad un anno dal follow-up. La probabilità di guarigione si è dimostrata più alta nei soggetti con  $TcPO_2 > 40$  mmHg dopo l'ultimo trattamento cellulare, ciò dimostra come quest'ultima sia associata ad una maggiore ossigenazione a livello dei tessuti. Concentrandosi sui pazienti che non avevano subito amputazione degli arti, allo scopo di valutare la relazione tra le cellule angiogeniche circolanti e l'aumento della densità microvascolare responsabile della perfusione, gli autori dello studio hanno analizzato l'associazione tra numero di cellule e ossigenazione tissutale alla fine della terapia, stratificando la popolazione in due gruppi ( $TcPO_2 < 40$  e  $\geq 40$  mmHg). Da tale analisi non è emerso alcun legame significativo. Al contrario, il sottogruppo di pazienti con  $TcPO_2 \geq 40$  mmHg presentava una maggiore concentrazione di EV di piccole dimensioni, ad indicare una maggiore attività secretiva delle PB-MNC infuse.

In conclusione, la terapia cellulare con cellule autologhe sembra essere un approccio promettente per la cura della ischemia critica degli arti nei pazienti diabetici. Inoltre, lo studio dimostra come sia fondamentale condurre studi, sia in laboratorio, sia in clinica, per progettare e testare nuovi approcci efficaci per trattare la SPD.

	<b>TcPO<sub>2</sub></b>		<b>p</b>
	<b>&lt;40 mmHg</b>	<b>&gt;40 mmHg</b>	
<b>N (%)</b>	21 (42,00)	29 (58,00)	
<b>Età (media e DS)</b>	78,67 ± 8,78	72,69 ± 10,24	0,0522
<b>Maschi, n (%)</b>	12 (57,14)	19 (65,52)	0,5471
<b>Trattamento con cellule mononucleate autologhe da sangue periferico (PB-MNC)</b>			
1	12 (57,14)	0 (0,00)	<b>&lt;0,0001</b>
2	1 (4,76)	10 (34,48)	
3	8 (38,10)	19 (65,52)	
<b>TcPO<sub>2</sub> (media e DS)</b>			
All'arruolamento	16,48 ± 11,54	17,72 ± 11,74	0,5588
Dopo l'ultimo trattamento	17,10 ± 12,20	55,07 ± 9,73	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Frequenza cellule sangue periferico</b>			
CD34 <sup>+</sup>	0,26 ± 0,12	0,30 ± 0,21	0,7215
CD34 <sup>+</sup> CXCR4 <sup>+</sup>	40,56 ± 19,78	44,06 ± 11,48	0,2880
<b>Vescicole extracellulari (EV)</b>			
Grandezza EV	195,59 ± 29,74	136,31 ± 27,41	<b>0,0001</b>
Concentrazioni totali EV (ml x 10 <sup>10</sup> )	3,50 ± 1,20	3,62 ± 1,72	0,9728
EV (30-100 nM) (%)	4,00 ± 5,00	33,00 ± 18,00	<b>0,00012</b>

TcPO<sub>2</sub>: pressione di ossigeno transcutanea; N: numero; DS: deviazione standard.  
I numeri in grassetto nella colonna p indicano i risultati significativi