



CONGRESSO
REGIONALE
AMD-SID



YoSID



5 Maggio 2017

**ALLEANZA STRATEGICA
NELLA GESTIONE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
ATTORI A CONFRONTO**

ROMA VILLA MALTA 5-6 MAGGIO 2017

Sclerostina e malattia aterosclerotica

Luca D'Onofrio

Dipartimento Medicina Sperimentale
UOC Diabetologia Universitaria
Polo Pontino



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CONGRESSO REGIONALE AMD - SID

Alleanza strategica nella gestione del paziente diabetico: attori a confronto Roma, 5-6 maggio 2017

- Il /la dr./sa L. D'Onofrio dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

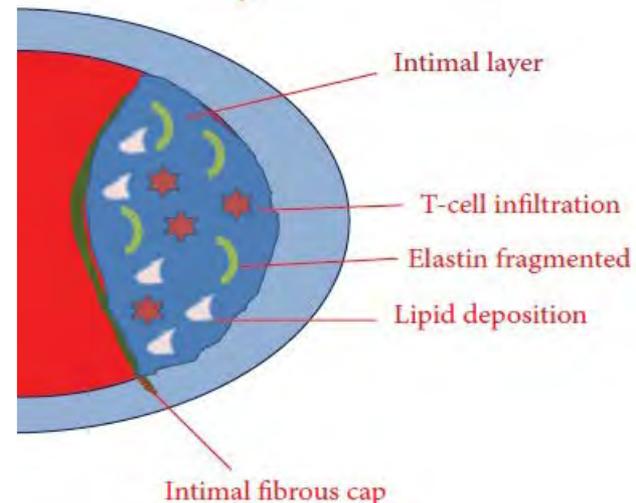
Agenda

- Introduzione: Arteriosclerosi
- Sclerostina e via canonica del WNT
- Sclerostina e calcificazioni
- Sclerostina e aterosclerosi
- Studio Sclerostina e aterosclerosi
 - Obiettivi
 - Popolazione
 - Materiali e metodi
 - Risultati
- Conclusioni

Introduzione: Arteriosclerosi

Aterosclerosi

↓
Intimal fibrous cap, focal elastinolysis,
eccentric, lumen deformity



Bone-vascular calcification paradox

Agenda

- Introduzione: Arteriosclerosi
- ***Sclerostina e via canonica del WNT***
- Sclerostina e calcificazioni
- Sclerostina e aterosclerosi
- Studio Sclerostina e aterosclerosi
 - Obiettivi
 - Popolazione
 - Materiali e metodi
 - Risultati
- Conclusioni

La Sclerostina

La Sclerostina è un prodotto del gene *SOST* (localizzato sul cromosoma 17q12–q21 nell'uomo), espressa negli osteociti e nei condrociti articolari.

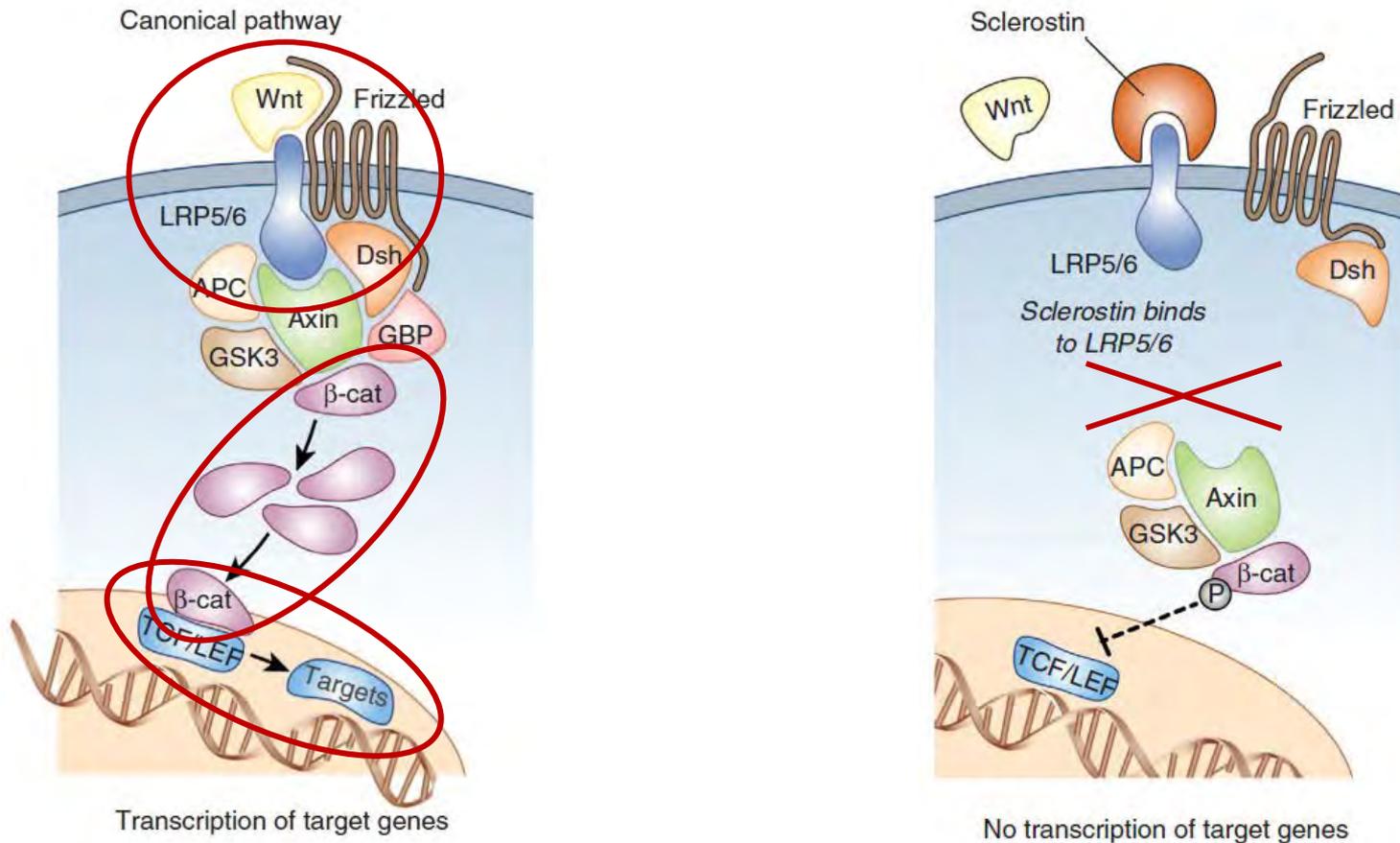
- ✓ La Sclerostina legando il complesso *Low-density lipoprotein Receptor-related Protein 5/6* (LRP 5/6) inibisce il segnale del *Wingless-type mouse mammary tumor virus integration Site* (WNT), inibendo la formazione ossea negli osteoblasti.

Sharifi M, Rev Endocr Metab Disord 2015



Balemans W, Hum Mol Genet 2010

Sclerostina e via canonica del WNT

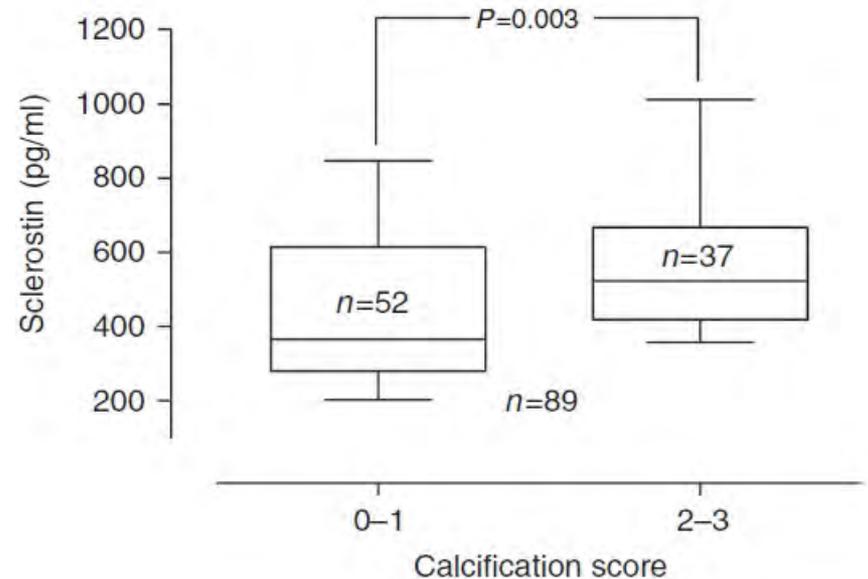
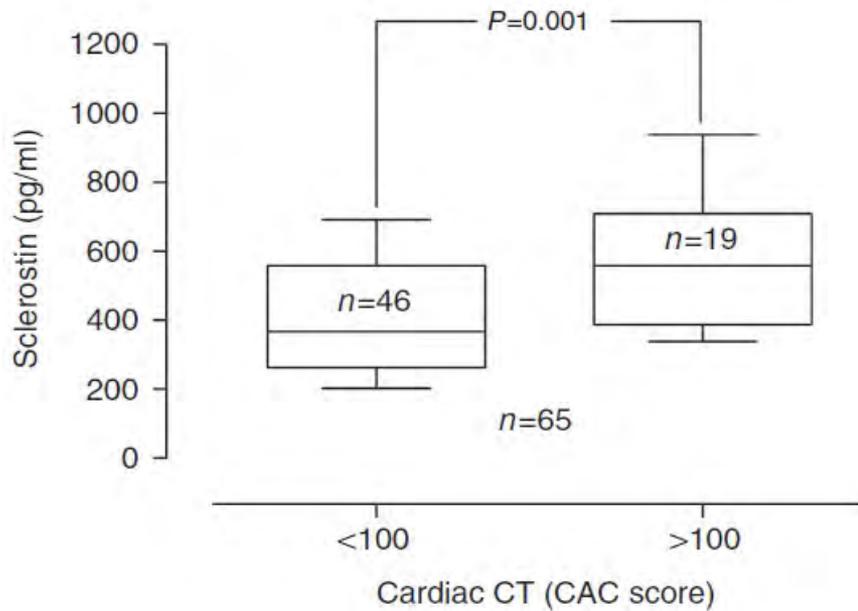


Differenziazione, proliferazione e sopravvivenza degli osteoblasti, aumento della formazione ossea

Agenda

- Introduzione: Arteriosclerosi
- Sclerostina e via canonica del WNT
- ***Sclerostina e calcificazioni***
- Sclerostina e aterosclerosi
- Studio Sclerostina e aterosclerosi
 - Obiettivi
 - Popolazione
 - Materiali e metodi
 - Risultati
- Conclusioni

Sclerostina e calcificazioni: Insufficienza renale terminale



89 pazienti in Insufficienza renale terminale.

L'analisi multivariata ha mostrato che la Sclerostina è significativamente associata con la presenza di calcificazione vascolare.

Sclerostina e calcificazioni

Atherosclerosis 239 (2015) 218–223



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis



Association of circulating sclerostin with vascular calcification in Afro-Caribbean men



Allison L. Kuipers^{a,*}, Iva Miljkovic^a, J. Jeffery Carr^b, James G. Terry^b, Cara S. Nestlerode^a, Yaorong Ge^c, Clareann H. Bunker^a, Alan L. Patrick^d, Joseph M. Zmuda^{a,e}

Bone 56 (2013) 42–47



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone



Original Full Length Article

The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1(DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women

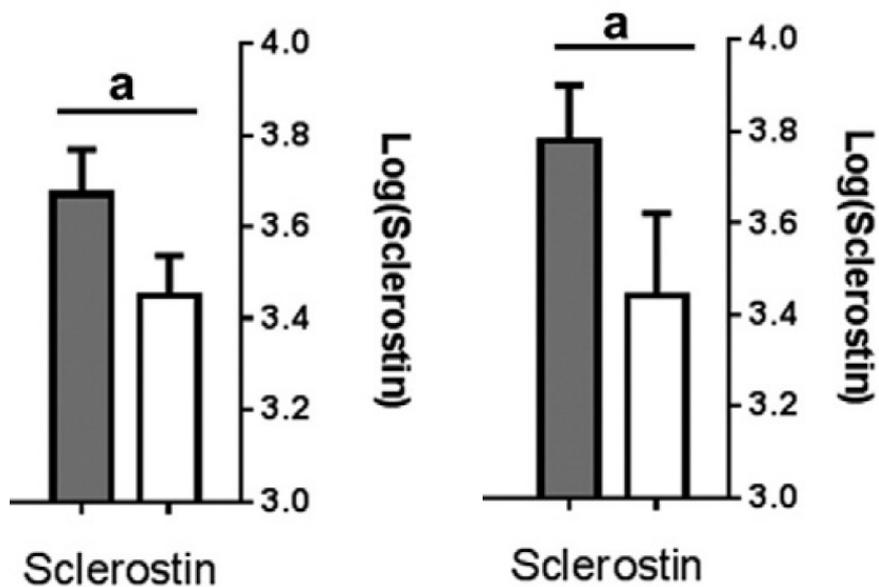


Geeta Hampson^{a,b,*}, Sylvie Edwards^b, Soraya Conroy^a, Glen M. Blake^b, Ignac Fogelman^b, Michelle L. Frost^b

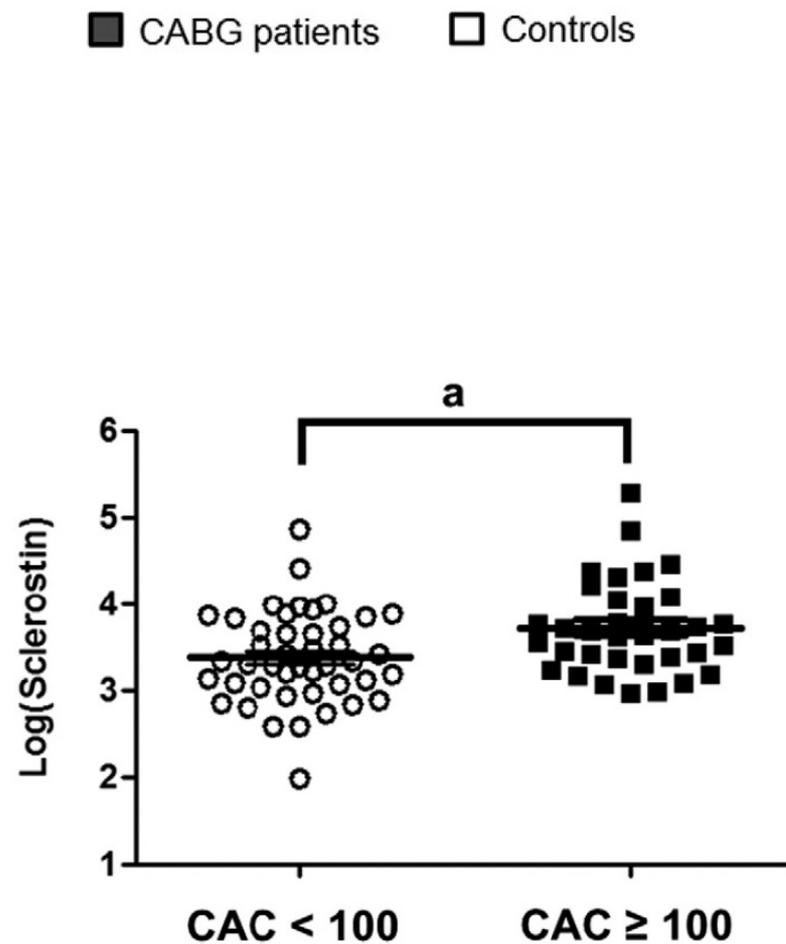
Agenda

- Introduzione: Arteriosclerosi
- Sclerostina e via canonica del WNT
- Sclerostina e calcificazioni
- ***Sclerostina e aterosclerosi***
- Studio Sclerostina e aterosclerosi
 - Obiettivi
 - Popolazione
 - Materiali e metodi
 - Risultati
- Conclusioni

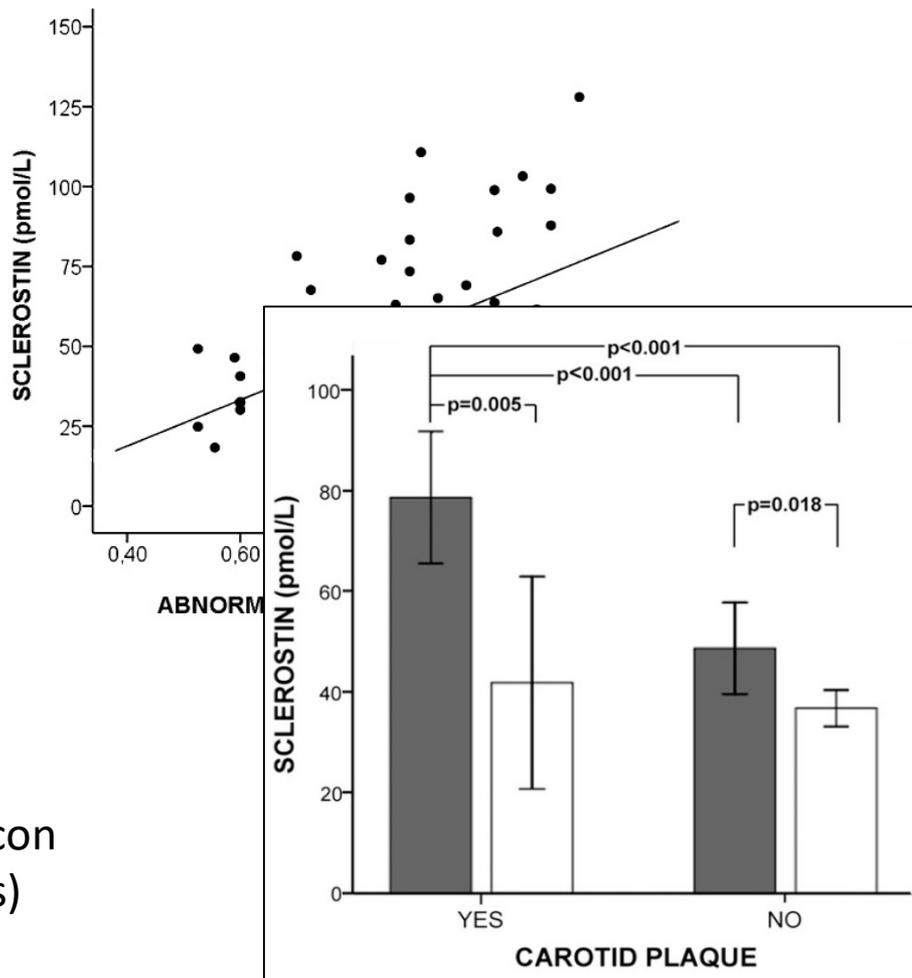
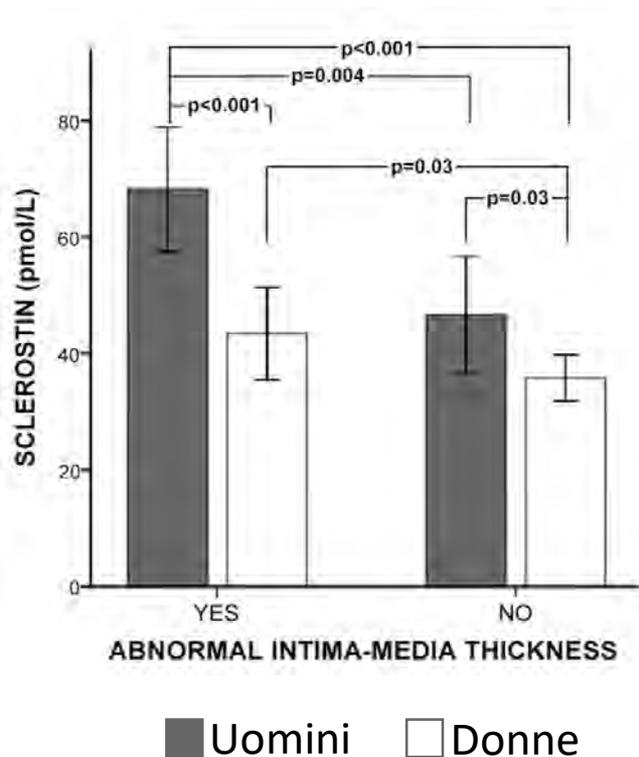
Sclerostina e aterosclerosi



61 pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico (CABG), confrontati con 61 controlli.

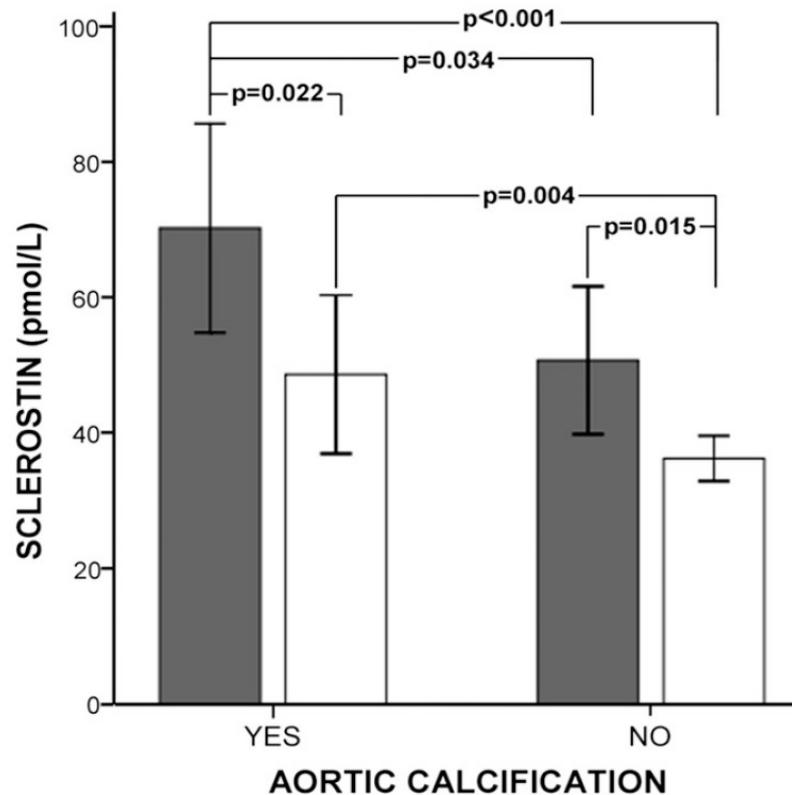
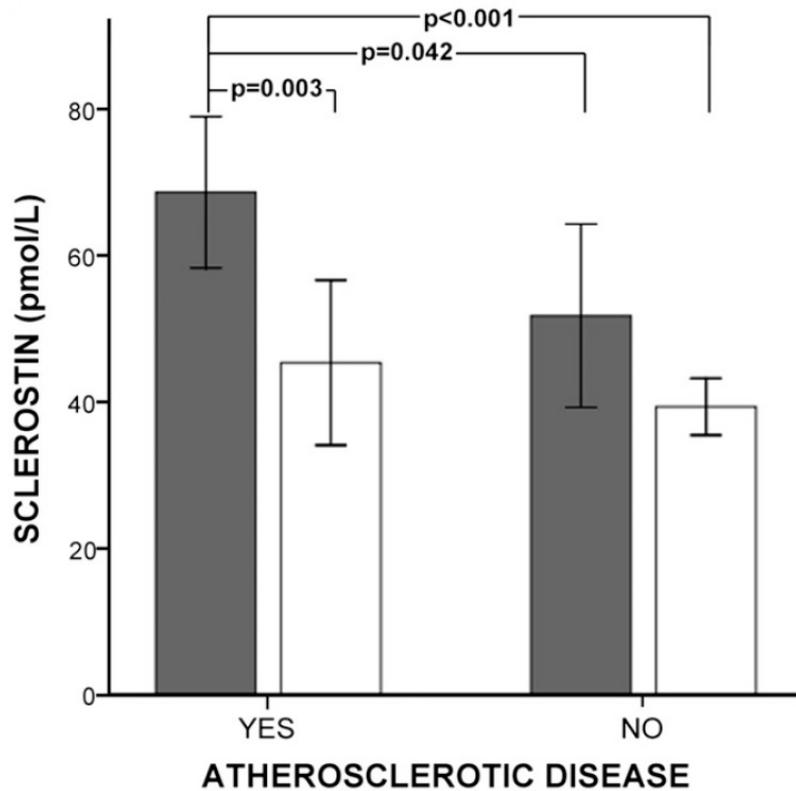


Sclerostina e aterosclerosi

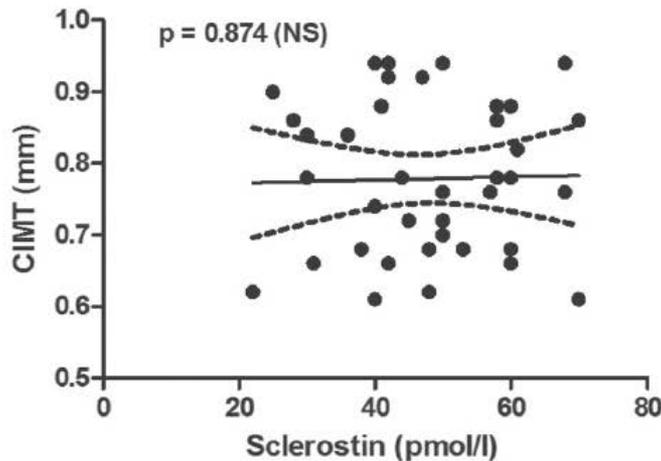
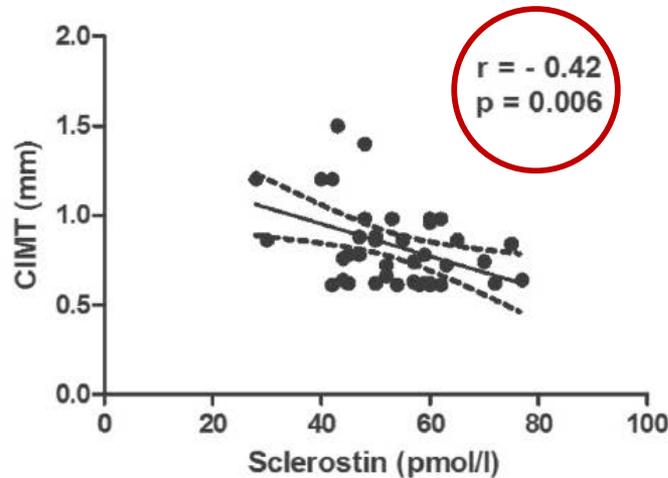


Studio Cross-sectional: 78 pazienti con T2DM (45.3% donne, età 59 ± 5.7 yrs)

Sclerostina e aterosclerosi



Sclerostina e aterosclerosi



Studio Cross-sectional:
40 donne in post-menopausa con T2DM e
40 controlli sani (età
 63.68 ± 8.39 vs 62.12 ± 7.99 years)

Gaudio S, Diab Vasc Dis Res 2014

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Research

450 African Americans con T2DM (56% F, età 55.4 ± 9.5 anni, durata di diabete di 10.3 ± 8.2 anni)

Sclerostin Is Positively Associated With Bone Mineral Density in Men and Women and Negatively Associated With Carotid Calcified Atherosclerotic Plaque in Men From the African American-Diabetes Heart Study

Thomas C. Register, Keith A. Hruska, Jasmin Divers, Donald W. Bowden,

Register TC, JCEM 2014

Agenda

- Introduzione: Arteriosclerosi
- Sclerostina e via canonica del WNT
- Sclerostina e calcificazioni
- Sclerostina e aterosclerosi
- ***Studio Sclerostina e aterosclerosi***
 - *Obiettivi*
 - *Popolazione*
 - *Materiali e metodi*
 - *Risultati*
- Conclusioni

Obiettivi

- ✓ Obiettivo primario valutare l'espressione di Sclerostina a livello delle placche carotidee dei pazienti sottoposti a TEA carotidea;
- ✓ Obiettivo secondario correlare livelli sierici di Sclerostina con l'espressione immunoistochimica.



Popolazione

	Pazienti (n=46)
Maschi	36 (78%)
Età (anni)	71.1 ± 6.7
Diabetici	15 (32%)
Sclerostina (pg/ml)	116.7 ± 6.7
Iperensione	40 (87%)
Fumo	23 (50%)
Patologie CDV	12 (26%)



Criteri di esclusione:

- Diagnosi di DMT1;
- IRC, GFR < 30 mL/min*1.73m²;
- Fratture ossee;
- Osteoporosi e/o presenza di fratture da fragilità;
- Terapia con farmaci anti-riassorbitivi ossei (bisfosfonati, denosumab) o farmaci anabolizzanti ossei (teriparatide);
- Storia recente di neoplasia (< 5anni);
- Diagnosi di malattie autoimmuni;
- Pazienti allettati (> 1 mese);
- Malattie epatiche: NAFLD, cirrosi epatica;
- Osteomalacia;
- Iperparatiroidismo;
- Sclerostosi.

Materiali e Metodi



Conservazione delle placche in formalina post-intervento di TEA carotidea

UOC Chirurgia Vascolare
S.M. Goretti Latina

UOC Diabetologia Universitaria
Polo Pontino

In laboratorio:
decalcificazione in etilendiamminotetraacetico (EDTA) bisodico in tampone acido e inclusione in paraffina

Dipartimento Medicina Sperimentale

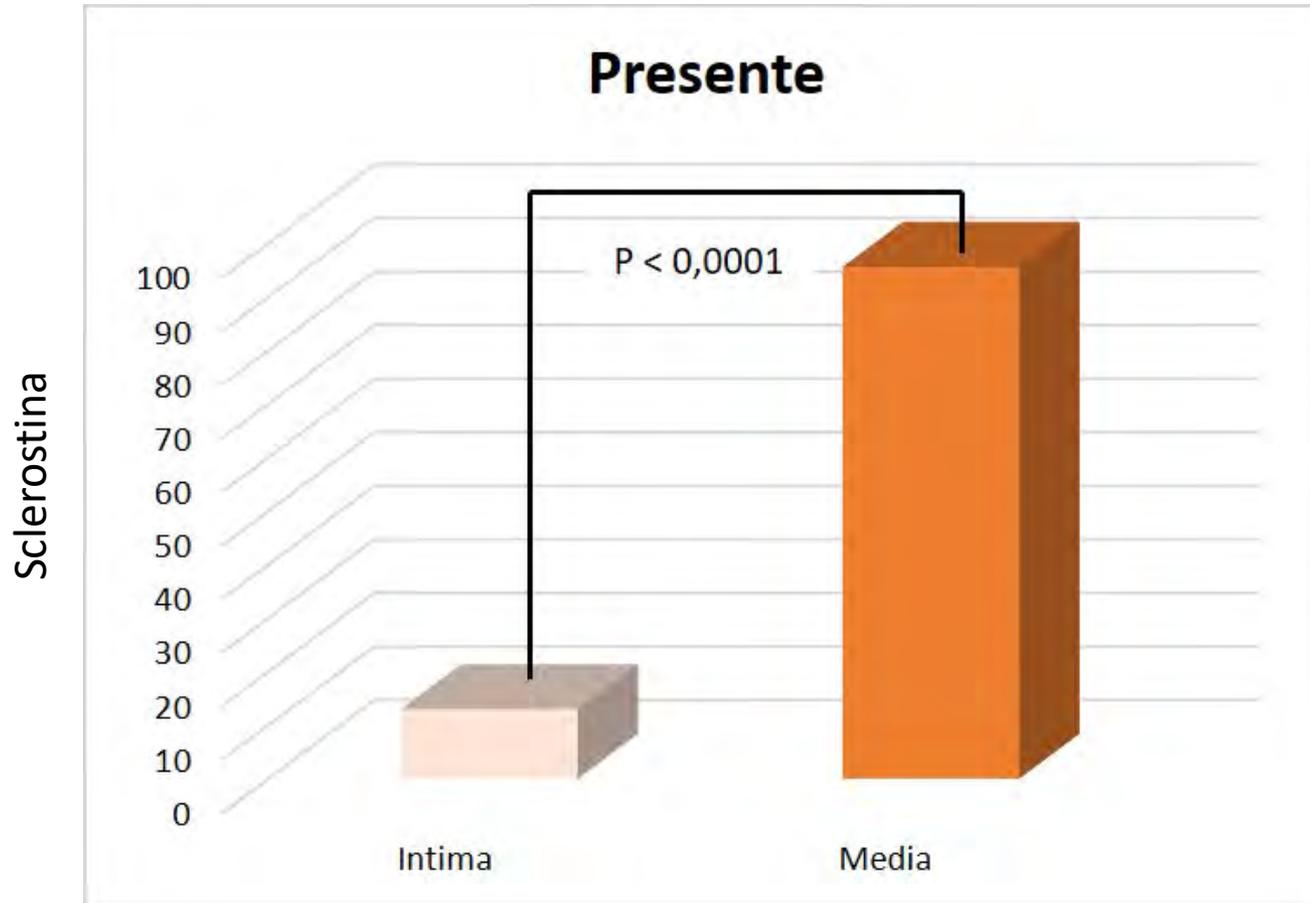


Colorazione immunohistochimica con Ab per la Sclerostina

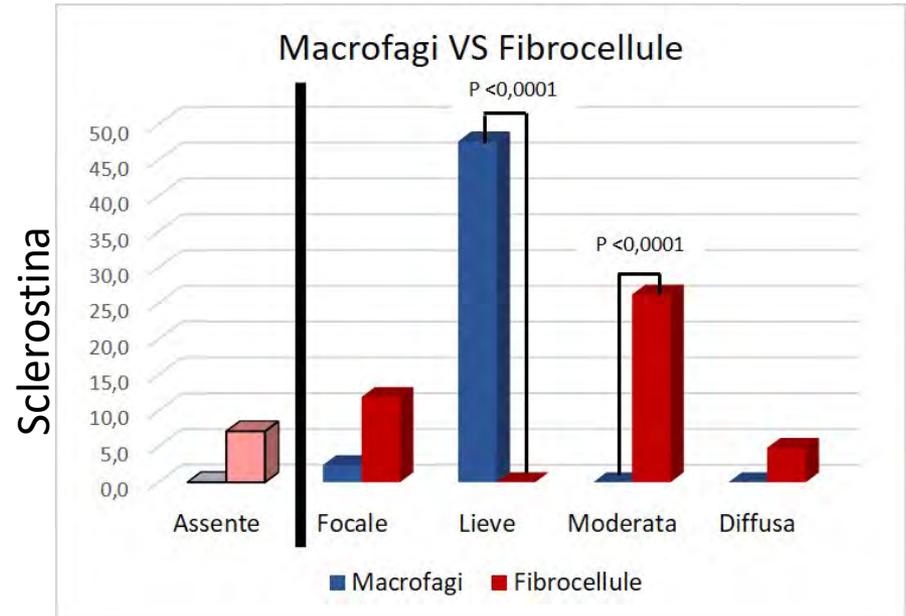
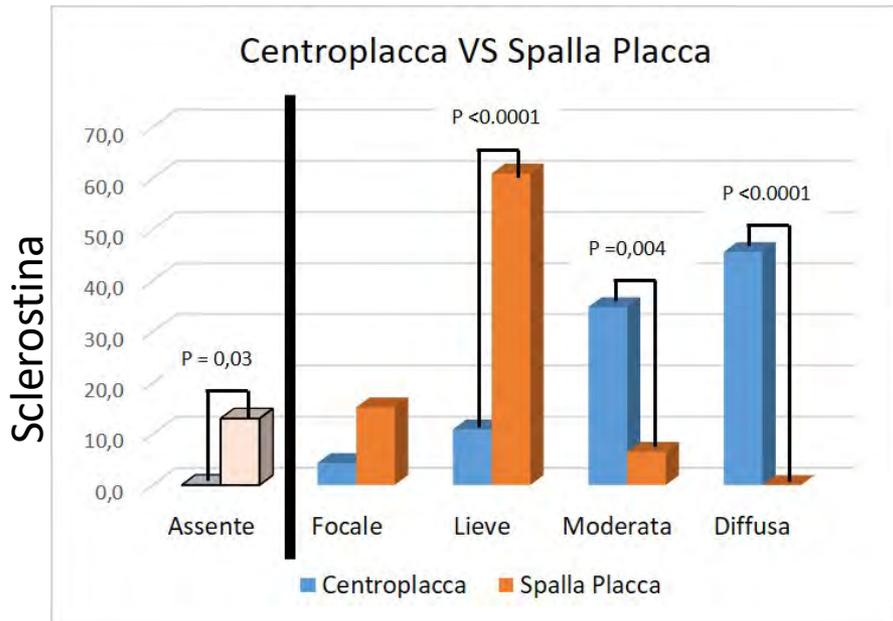
UOC Anatomia Patologica Universitaria, Polo Pontino

Lettura Sclerostina dei vetrini

Risultati



Risultati



Nessuna correlazione significativa tra livelli sierici di Sclerostina e quantificazione immunoistochimica.

Agenda

- Introduzione: Arteriosclerosi
- Sclerostina e via canonica del WNT
- Sclerostina e calcificazioni
- Sclerostina e aterosclerosi
- Studio Sclerostina e aterosclerosi
 - Obiettivi
 - Popolazione
 - Materiali e metodi
 - Risultati
- ***Conclusioni***

Conclusioni

- ✓ Per la prima volta abbiamo rilevato la presenza di Sclerostina all'interno delle placche aterosclerotiche;
- ✓ La Sclerostina è più presente all'interno della tonaca Media rispetto alla tonaca Intima;
- ✓ Le Fibrocellule muscolari lisce presentano un contenuto maggiore di Sclerostina rispetto ai Macrofagi.



✓ **UOC Diabetologia Universitaria, Polo Pontino –
Dipartimento Medicina Sperimentale**

- Raffella Buzzetti
- Gaetano Leto
- Chiara Foffi
- Chiara Moretti
- Angela Carlone
- Federica Lucantoni
- Giuseppe Campagna
- Simona Zampetti

- ✓ Scrittura protocollo
- ✓ Arruolamento pazienti
- ✓ Raccolta dati
- ✓ Attività di laboratorio
- ✓ Analisi statistica

✓ **UOC Chirurgia Vascolare S.M. Goretti
Latina**

- Giovanni Bertoletti
- Marco Massucci

- ✓ Arruolamento pazienti
- ✓ Esecuzione TEA carotidea

✓ **UOC Anatomia Patologica Universitaria,
Polo Pontino**

- Carlo Della Rocca
- Natale Porta
- Martina Leopizzi

- ✓ Attività di laboratorio



Dipartimento Medicina Sperimentale
UOC Diabetologia Universitaria
Polo Pontino



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



CONGRESSO REGIONALE AMD-SID



**ALLEANZA STRATEGICA
NELLA GESTIONE
DEL PAZIENTE DIABETICO:
ATTORI A CONFRONTO**



ROMA VILLA MALTA 5-6 MAGGIO 2017

Grazie per l'attenzione



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA