È stato fatto dall'équipe di ricerca condotta dal professor Saverio Cinti (Università Politecnica delle Marche) un altro importante passo verso la conoscenza della patogenesi del diabete, che affligge 350 milioni di persone nel mondo, 33 milioni in Europa, uccide un europeo ogni due minuti e costa circa il 15% del costo sanitario globale. Già nel 2005 il gruppo di lavoro aveva scoperto che l'infiammazione che caratterizza il tessuto adiposo, implicata nella patogenesi del diabete di tipo 2, è dovuta alla morte degli adipociti obesi. Del 2008, poi, è la scoperta che gli adipociti viscerali sono più fragili e quindi più propensi alla morte di quelli del sottocutaneo, offrendo così una possibile spiegazione al fatto che l'accumulo di grasso viscerale (più frequente nel sesso maschile) è più pericoloso per le conseguenze metaboliche di quello sottocutaneo (più frequente nel sesso femminile).

Ora, il più recente, importante step consiste nel riconoscimento del meccanismo che porta alla morte gli adipociti obesi. Si tratta di un tipo particolare di morte che può essere indotta da diversi fattori patogeni, interni o esterni alle cellule. Questo tipo di morte cellulare si chiama piroptosi (perché è associata a una vivace reazione da parte dell'organismo che spesso implica la presenza di febbre). Infatti a differenza dell'apoptosi, modalità più nota di morte cellulare programmata, la piroptosi evoca una risposta infiammatoria indotta dall'attivazione di una reazione molecolare cellulare (inflammosoma) che implica l'attivazione di un enzima specifico (caspasi 1). La caspasi 1 a sua volta attiva e promuove la secrezione di citochine infiammatorie, quali IL1beta e IL 18. Queste possono provocare danni che vanno dalla interferenza funzionale con il recettore insulinico (provocando il diabete tipo 2), alla possibilità di attivazione di meccanismi di auto immunità e, forse, anche di stimolo alla degenerazione neoplastica. Il diabete di tipo 2 è la più diffusa complicanza dell'obesità (circa l' 85% dei pazienti con diabete di tipo 2 sono obesi) ed è noto che i soggetti obesi hanno una maggiore propensione (circa 2-3 volte rispetti a soggetti magri) al carcinoma dell'esofago, della mammella e del colon.

Questi dati aprono nuove prospettive per la prevenzione e il trattamento di queste malattie, come per esempio l'uso di antiinfiammatori specifici. Inoltre, il riscontro di cristalli di colesterolo, che di per sé può attivare il meccanismo dell'inflammosoma che porta alla piroptosi, negli adipociti obesi e stressati potrebbe indicare che aspetti dietetici particolari (a esempio con grassi o altri componenti che favoriscano la cristallizzazione del colesterolo) potrebbero essere più predisponenti di altri per l'infiammazione del tessuto adiposo degli obesi e le conseguenti gravi complicanze legate all'obesità.

Le tappe che porterebbero alla morte per piroptosi della cellula adiposa obesa, suggerite dai risultati del lavoro, potrebbero essere le seguenti:

1-Rigonfiamento della cellula adiposa per il bilancio energetico positivo (accumulo di energia)
2-Relativa carenza di ossigeno per allontanamento fisico dai vasi capillari e modificazioni della matrice extracellulare
3-Sofferenza cellulare (stress) evidenziata 1) a livello strutturale da alterazione di organuli cellulari, accumulo di glicogeno e calcio, comparsa di cristalli di colesterolo; 2) a livello biochimico da accumulo di radicali liberi e comparsa di molecole markers di stress cellulare.
4-Produzione di molecole che attirano i macrofagi (MCP1)
5-Attivazione del meccanismo molecolare che porta alla piroptosi (inflammasoma) con comparsa negli adipociti di molecole markers di tale processo (caspasi 1, ASC, IL 1beta, IL 18)

6-Morte della cellula adiposa con produzione di voluminosi detriti (in primis, le grandi gocciole lipidiche)
7-Formazione di caratteristiche reazioni isto-patologiche (crown-like-structures, CLS) deputate al riassorbimento dei detriti: i macrofagi circondano i detriti e li riassorbono
8-La difficoltosa eliminazione dei detriti degli adipociti implica nel tessuto adiposo obeso una cronica permanenza dei macrofagi delle CLS con continua e sostenuta produzione di citochine, che si sommano a quelle prodotte dalle cellule adipose stressate e che determinano resistenza periferica all'insulina e diabete di tipo 2. Lo stato flogistico cronico del tessuto adiposo infiammato, infine, rappresenta un milieu favorente la degenerazione neoplastica dei tessuti epiteliali concomitanti (es.: mammella e colon).