

Plantar fascia thickness, a measure of Ttsue glycation, predicts the development of complications in adolescents with type 1 diabetes

Lo spessore della fascia plantare, una misura della glicazione tissutale, predice lo sviluppo delle complicanze negli adolescenti con diabete di Tipo 1

Craig ME, Duffin AC, Gallego PH, Lam A, Cusumano J, Hing S, Donaghue KC.
Diabetes Care. 2008, 31: 1201-6.

RIASSUNTO

Premesse. Fino ad oggi la misura diretta della glicazione del collagene ha richiesto una biopsia cutanea, risultando quindi invasiva.

Obiettivo. Verificare se la misura dello spessore della fascia plantare (*PlantarFasciaThickness* o PFT) attraverso gli ultrasuoni sia un indice alternativo di glicazione tissutale ed un marker di malattia microvascolare.

Disegno. studio prospettico longitudinale dal 1997 al 2006.

Sede. Ospedale.

Partecipanti. 344 adolescenti con diabete di tipo 1 con una durata di diabete >5 anni.

Protocollo di studio. Misura ecografica del PFT all'inizio dello studio e durante successive visite di controllo delle complicanze.

Analisi. La retinopatia è stata valutata grazie una "seven field fundal photography", il tasso di escrezione albumina (AER) è stato misurato attraverso la raccolta consecutiva di tre campioni temporizzati di urina durante la notte, la neuropatia autonoma è stata valutata tramite la pupillometria ed i test cardiovascolari e la neuropatia periferica attraverso stime di vibrazione e soglie di temperatura. L'analisi longitudinale è stata realizzata usando equazioni di stima generalizzate con la PFT basale, la durata e la HbA1c come variabili esplicative.

Risultati. Alla prima rilevazione, l'età media (range interquartile) era di 15,1 (13,5-17,2) anni e la durata del diabete di 8,5 (6-11,5) anni. Il monitoraggio medio è stato di 3,2 anni (2,1-4,5) con una media di 4 (2-13) visite di controllo delle complicanze per paziente. Nell'analisi multivariata, il PFT basale (anormale in 132 soggetti, il 38% del totale) prediceva il successivo sviluppo della retinopatia (odds ratio, OR, 2,4, 95% CI 1,1-5), un AER elevato (OR 2,24 [CI 1,05-5,11]), neuropatia periferica (OR 2,3 [CI 1,2-4,41]) e neuropatia autonoma (OR 4,94 [CI 2,46-9,91]). Quest'ultima, a differenza di tutti gli altri parametri differiva anche al reclutamento tra soggetti con PFT anomalo e PFT normale. La relazione tra PFT ed il rischio di retinopatia è stata stratificata per quintili di HbA1c. Tra i pazienti che presentavano una fascia plantare normale al reclutamento la frequenza di retinopatia aumentava con l'incremento della HbA1c ($X^2=23,0$, gradi di libertà = 4, $P<0,001$), mentre per coloro che mostravano una fascia plantare anomala la prevalenza di retinopatia era simile tra i vari quintili di A1C ($X^2=2,7$, $P<0,6$)

Limitazioni. La carenza di una prova diretta (tramite la biopsia) di glicazione dei tessuti molli.

Conclusioni. Lo spessore della fascia plantare è un predittore significativo del successivo sviluppo di complicanze nel diabete di tipo 1, indipendentemente dalla HbA1c, suggerendo che la glicazione e l'ossidazione del collagene nei tessuti molli potrebbero essere fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di complicanze microvascolari

COMMENTO

Precedenti studi trasversali hanno valutato il PFT nel diabete ed esaminato prevalentemente la biomeccanica del piede. Questo è invece il primo studio longitudinale a dimostrare che il PFT al

reclutamento è un predittore indipendente di complicanze microvascolari e quindi una nuova misura dei processi di glicazione tissutale. Nel presente lavoro l'associazione della retinopatia con un PFT anormale al reclutamento era particolarmente evidente nel gruppo con livelli inferiori di HbA1C, mentre, per livelli di HbA1C elevati, la prevalenza di retinopatia era simile in pazienti con PFT normale ed anormale. Tali risultati possono essere interpretati considerando che il PFT sia espressione di fattori diversi dalla iperglicemia che comunque contribuiscono al danno microvascolare. Infatti è possibile che in assenza di iperglicemia, il *transforming growth factor-beta* ed altre citochine profibrotiche siano i maggiori stimolanti della produzione di collagene, mentre meccanismi multipli (come la disfunzione endoteliale, l'apoptosi, e la glicazione del collagene) contribuiscano al danno vascolare nell'ambiente iperglicemico. Inoltre, i fattori predisponenti al danno ossidativo del collagene, come la suscettibilità genetica, potrebbero essere importanti nella patogenesi delle complicanze vascolari indipendentemente dalla glicazione. Infine, aumentati tassi di sulfossidi ossidati della metionina, un prodotto diretto dell'ossidazione del collagene che non richiede correzione per glicemia, sono stati riportati in soggetti diabetici predisposti a complicanze rispetto a quelli resistenti alle complicanze (1). Una interpretazione di diversa matrice è che una transitoria elevazione della glicemia in pazienti con livelli di glicata inferiori sia sufficiente ad incrementare le concentrazioni dei prodotti di glicazione; quindi il PTF potrebbe essere un indice più sensibile di un precedente stato glicemico (2). Per spiegare il precoce incremento dell'AER si ipotizza che l'aumentata deposizione del collagene all'interno della matrice extracellulare dei glomeruli si affianchi alla glicazione del collagene nei tessuti connettivi, compresa l'aponeurosi plantare. L'associazione del PFT con la neuropatia autonoma, rilevabile non solo al *follow up* ma anche al reclutamento, può sottendere un medesimo comportamento dei nervi e del collagene in risposta all'iperglicemia. Un limite di questo lavoro è la mancanza di una biopsia che affianchi l'ecografia plantare. Comunque, data la sua ricchezza in collagene, l'aponeurosi plantare è suscettibile di danni da iperglicemia e stress ossidativo. Infine in soggetti diabetici è stato riportato un ispessimento della fascia plantare rispetto a soggetti di controllo, anche in assenza di complicanze (3).

1. Yu Y, Thorpe SR, Jenkins AJ, Shaw JN, Sochaski MA, McGee D, Aston CE, Orchard TJ, Silvers N, Peng YG, McKnight JA, Baynes JW, Lyons TJ. Advanced glycation end-products and methionine sulphoxide in skin collagen of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006, 49:2488–2498.
2. Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem. J* 344 (Pt 1): 109–116.
3. Duffin AC, Lam A, Kidd R, Chan AK, Donaghue KC. Ultrasonography of plantar soft tissues thickness in young people with diabetes. *Diabet Med*. 2002, 19:1009–1013.

Raffaella Buzzetti
Dipartimento di Scienze Cliniche
Policlinico Umberto I, Università di Roma "Sapienza"
Viale del policlinico 155
00161 Roma
e-mail: raffaella.buzzetti@uniroma1.it