

PAZIENTE DIABETICO CON DOLORE AL POLPACCIO

O. VACCARO, M. MASULLI

Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università Federico II, II Policlinico, Napoli

Storia clinica

Il paziente è un uomo di 48 anni. L'anamnesi familiare ha evidenziato familiarità per diabete di tipo 1 (una figlia). Non fumatore, pratica poca attività fisica. La diagnosi di diabete è stata posta all'età di 20 anni in seguito alla comparsa di poliuria, polidipsia, calo ponderale e al riscontro di iperglicemia (300 mg/dL), glicosuria e chetonuria. Il dosaggio del C-peptide a digiuno effettuato in quella occasione risultò pari a 0,2 nmol/L. Da allora il paziente è in trattamento insulinico: il compenso glicometabolico è stato variabile con lunghi periodi di scompenso; negli ultimi anni è sensibilmente migliorato anche grazie all'automonitoraggio della glicemia.

Circa due anni fa è stato sottoposto a fotocoagulazione per retinopatia proliferante. Non sa riferire circa lo stato delle altre complicanze croniche e non riferisce altre patologie oltre al diabete.

Da alcuni mesi riferisce l'insorgenza di dolore localizzato al polpaccio destro durante la marcia in salita, la sintomatologia scompare dopo pochi minuti di riposo.

Esame obiettivo

Il paziente è normopeso con IMC pari a 22,5. La circonferenza vita è di 83 cm. La pressione arteriosa è 126/80 mmHg e la frequenza cardiaca 78 bpm ritmica. L'esame obiettivo evidenzia: assenza del polso tibiale posteriore e iposfigmia di quello pedidio a dx, iporeflessia bilaterale dei riflessi osteotendinei rotulei e achillei.

L'esame del fondo oculare ha rilevato segni di retinopatia diabetica non proliferante ed esiti di fotocoagulazione in entrambi gli occhi.

Non si rilevano soffi sulle arterie femorali o carotidee. Nulla da segnalare a carico di altri organi e apparati.

Esami di laboratorio e strumentali

L'esame emocromocitometrico è normale; il dosaggio della albuminuria su raccolta delle 24 ore mostra la presenza di microalbuminuria (tab. I).

Il compenso glicemico è buono come indicato dai valori di emoglobina glicata.

Le concentrazioni plasmatiche dei lipidi sono nella norma.

Le variabili emostatiche hanno mostrato normalità del tempo di protrombina e di tromboplastina parziale attivata, valori lievemente aumentati di fattore VII e assenza di anticoagulante lupico (LAC). Le attività della proteina C e della proteina S erano nella norma. Dei parametri ematochimici misurati erano normali quelli lipidici (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi) mentre risultavano elevati i livelli plasmatici di omocisteina e di fibrinogeno (tab. I).

La pressione agli arti inferiori misurata mediante velocimetria Doppler ha evidenziato valori di 84 e 116 mmHg rispettivamente a destra e sinistra con valori di indice di Winsor di 0,67 e 0,92, rispettivamente ($vn > 0,95$).

L'ecodoppler dell'asse ileo-femoro-popliteo ha permesso di studiare più dettagliatamente l'albero arterioso e ha evidenziato "sclerosi parietale diffusa, reperto di placche ateromasiche realizzanti stenosi emodinamica all'origine dell'arteria poplitea destra. A sinistra ispessimento medio-intimale con placca non emodinamicamente significativa a livello dell'arteria femorale superficiale".

L'ecodoppler carotideo ha evidenziato: "ispessimento medio-intimale, placca ateromasica non emodinamicamente significativa sulla carotide interna di sinistra".

L'ECG ha rilevato turbe aspecifiche della ripolarizzazione. Il test da sforzo al cicloergometro è risultato positivo per cardiopatia ischemica.

TAB. I. Esami di laboratorio eseguiti all'ingresso in reparto

Glicemia (mg/dL)	164	(80-110)
HbA _{1c} (%)	6,2	(< 6)
Creatininemia (mg/dL)	1,2	(0,8-1,2)
Albuminuria (mg/24 h)	280	(< 30)
Colesterolemia totale (mg/dL)	190	(< 200)
LDL colesterolemia (mg/dL)	116	(< 115)
Trigliceridemia (mg/dL)	125	(< 150)
HDL colesterolemia (mg/dL)	49	(> 45)
Omocisteinemia (μmol/L)	48	(< 15)
Folato (nmol/L)	6	(7-36)
Vit. B ₁₂ (pg/mL)	191	(200-600)
Fibrinogeno (mg/dL)	472	(200-400)
Von Willenbrand (%)	173	(60-150)
PT (%)	92	(70-120)
APTT (sec)	31	(25-40)

Diagnosi e diagnosi differenziale

La diagnosi di arteriopatia ostruttiva è stata agevolmente posta in base ai dati anamnestici (claudicatio intermittens), clinici (esame dei polsi periferici) e strumentali (indice di Winsor ed eco-Doppler ileo-femoro-popliteo).

Una eziologia primitivamente trombofilica è stata esclusa sulla base degli esami di laboratorio che hanno messo in evidenza normalità dell'emostasi e dei dati strumentali che hanno individuato una placca aterosclerotica emodinamicamente significativa. D'altra parte le modalità di insorgenza dei sintomi non deponevano per una eziologia primitivamente trombofilica.

La presenza di vasculopatia periferica agli arti inferiori impone di esplorare altri distretti vascolari anche in assenza di sintomatologia clinica. Per questo motivo è stato eseguito ECG sotto sforzo ed eco-Doppler carotideo. Ciò ha permesso di evidenziare una cardiopatia ischemica subclinica.

Per quanto riguarda i possibili fattori di rischio che possono aver giocato un ruolo nella eziologia di questa condizione sembrerebbe di poter escludere sia la iperlipidemia che l'ipertensione o il fumo di sigaretta, mentre il pregresso, prolungato, cattivo controllo glicemico, la presenza di microalbuminuria e i livelli elevati di omocisteina andrebbero certamente chiamati in causa.

Discussione

Il nostro paziente presenta un diabete di lunga durata con una storia di scarso compenso glicemico e microalbuminuria, tutti fattori che aumentano il rischio cardiovascolare. Tuttavia l'assenza dei maggiori fattori di rischio (fumo, ipertensione, iperlipidemia, obesità) e la polidistrettualità delle lesioni vascolari ci hanno spinti a ricercare altri fattori emergenti implicati nella genesi delle malattie cardiovascolari. Sono da segnalare, tra questi, gli elevati livelli di fibrinogeno (1) e di omocisteina. (2-6)

L'associazione tra iperfibrinogenemia e rischio coronarico è stata spesso riscontrata a livello di popolazione: tuttavia, nel singolo individuo, livelli aumentati di fibrinogeno devono essere interpretati con cautela perché un aumento transitorio è frequente nelle fasi acute di malattia come conseguenza della risposta infiammatoria; va anche sottolineato che a tutt'oggi sono poche le strategie terapeutiche che permettono di ridurre i livelli di fibrinogenemia (1).

Le indagini di laboratorio hanno rilevato nel paziente in esame livelli di omocisteina elevati.

L'omocisteina è un aminoacido solforato, prodotto intermedio del metabolismo della metionina e della cisteina. Viene catabolizzata attraverso la via della rimetilazione in metionina oppure attraverso la conversione in cisteina attraverso la via della transulfurazione. Gli enzimi chiave di queste due vie sono rispettivamente la metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) e la cistationina-beta-sintetasi (CBS). L'iperomocisteinemia moderata riconosce nelle sua eziologia sia fattori genetici sia fattori ambientali: l'eterozigosi per il deficit di CBS, l'eterozigosi per la variante termolabile della MTHFR sono tra i più comuni determinanti genetici delle iperomocisteinemie moderate. Tuttavia lo stato vitaminico ha un ruolo molto importante giacché le vitamine B₁₂, B₆ e il folato sono cofattori nelle tappe cataboliche dell'omocisteina. È infatti dimostrato che un aumentato introito di acido folico è in grado di correggere l'iperomocisteinemia moderata (7, 8).

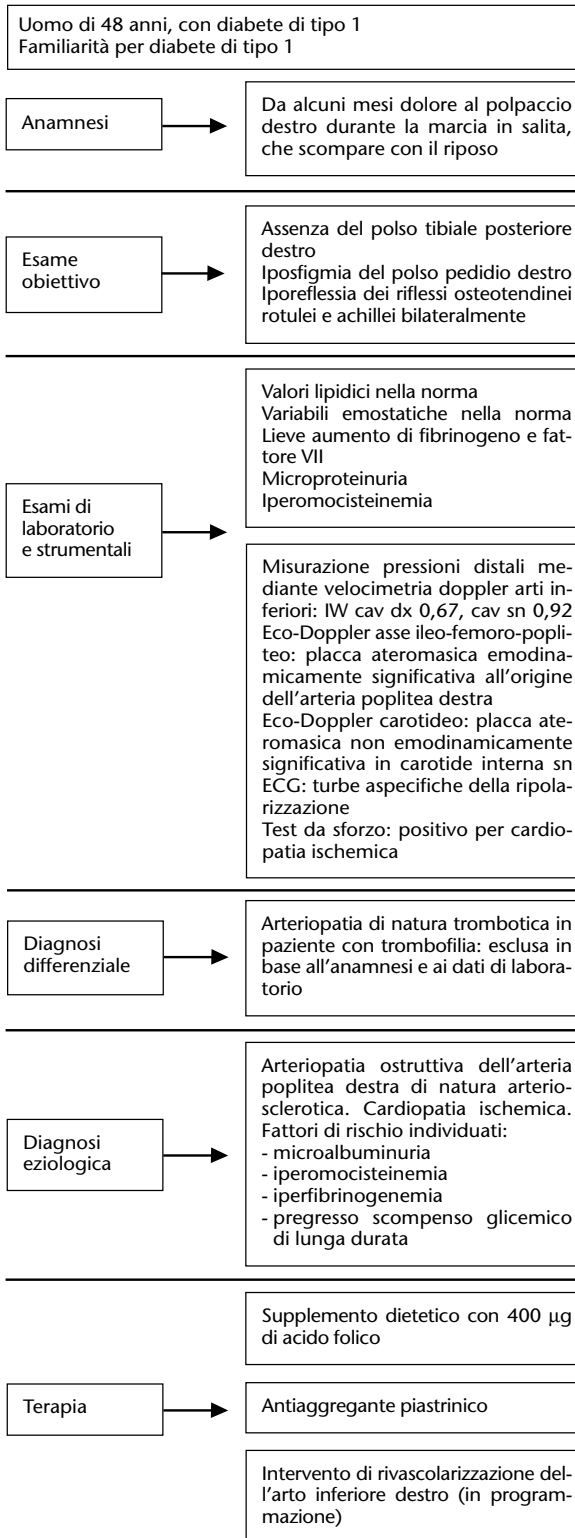
Le evidenze più recenti della letteratura indicano che un moderato aumento dell'omocisteina plasmatica

rapresenta un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari (2-6); un aumento significativo del rischio si osserva già per livelli di omocisteina superiori a 11 $\mu\text{mol/L}$. Sono stati inoltre individuati meccanismi biologicamente plausibili che mettono in relazione l'iperomocisteinemia con gli eventi cardiovascolari: l'omocisteina induce danno vascolare alterando la regolazione vasomotoria e le proprietà anti-trombotiche delle cellule endoteliali (9); riduce i livelli di proteina C, un anticoagulante naturale che blocca i fattori V e VIII della cascata coagulativa (10); inibisce la secrezione del fattore von Willenbrand (11); aumenta la perossidazione lipidica (12); provoca un danno endoteliale diretto (13, 14); interagisce con l'ossido nitrico (15) e infine riduce l'attività sierica della antitrombina (16).

Se il diabete si associa a elevati livelli di omocisteina e in che misura questi contribuiscano allo sviluppo delle sue complicanze croniche, sia microvascolari che macrovascolari, non è ancora stato chiarito (17-22). Una relazione tra aumentata escrezione urinaria di albumina e iperomocisteinemia è stata riportata in pazienti sia di tipo 1 sia di tipo 2, tuttavia le basi di quest'associazione rimangono poco chiare. Inoltre la relazione tra livelli plasmatici di omocisteina e retinopatia (la più specifica tra le complicanze del diabete) è stata finora poco studiata. È verosimile ipotizzare che nei pazienti diabetici l'omocisteina giochi un ruolo come determinante delle lesioni vascolari del diabete. Questa ipotesi è supportata da esperimenti *in vitro* che dimostrano come l'omocisteina danneggi selettivamente le cellule endoteliali precedentemente esposte a prodotti avanzati della glicazione, suggerendo così un effetto sinergico dell'iperglicemia e dell'omocisteina sull'endotelio vascolare (23).

Al momento, le evidenze epidemiologiche non giustificano la determinazione dei livelli plasmatici di omocisteina in tutti i pazienti diabetici anche perché l'omocisteina potrebbe essere un fattore di rischio non indipendente, dal momento che i livelli di omocisteina sono strettamente correlati alla funzionalità renale, al fumo di sigaretta e ai livelli di fibrinogeno e proteina C-reattiva. Si pone invece l'indicazione per questo screening in pazienti con segni e sintomi di patologia cardiovascolare, soprattutto in assenza dei tradizionali fattori di rischio. È difficile inoltre identificare un vero e proprio "valore soglia" del rischio coronarico in relazione ai livelli plasmatici di omocisteina: in generale si raccomanda comunque di mantenere i livelli massimi al di sotto di 15 $\mu\text{mol/L}$.

Flow-chart diagnostico-terapeutica



Trattamento

I livelli di omocisteina nel nostro paziente possono avere contribuito all'insorgenza del danno vascolare generalizzato e vanno opportunamente corretti supplementando la dieta con 400 µg di acido folico (24, 25). Il paziente può inoltre beneficiare di trattamento antiaggregante piastrinico. È infine necessario valutare mediante arteriografia la possibilità di un intervento chirurgico di rivascularizzazione all'arto inferiore destro ed un approfondimento diagnostico (scintigrafia miocardica ed eventuale coronarografia) per la definizione della strategia di trattamento della cardiopatia ischemica.

Bibliografia

- Mancini M: Curare l'aterosclerosi per prevenire la cardiopatia. Kurtis Editrice.
- Stampfer MJ, Malinow RM, Willett WC: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* **268**, 877-881, 1992
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* **274**, 1049-1057, 1995
- Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland M: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **337**, 230-236, 1997
- Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* **338**, 1042-1050, 1998
- Refsum H, Ueland P: Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Curr Opin Lipidol* **9**, 533-539, 1998
- Pavia C, Ferrer I, Valls C, Arthuc R, Colomè C, Vilaseca MA: Total homocysteine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 84-87, 2000
- Cronin CC, McPartlin J et al: Plasma homocysteine concentrations in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **21**, 1843-1847, 1998
- Lentz SR, Soley CG, Piergos DJ et al: Vascular dysfunction in monkeys with diet induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* **98**, 24-29, 1996
- Rogers GM, Conn MT: Homocysteine and atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cell. *Blood* **75**, 895-901, 1990
- Lentz SR, Sadler JE: Homocysteine inhibits von Willenbrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood* **81**, 683-689, 1993
- Blom HJ, Kleinvelde HA, Boers GHJ: Lipid peroxidation and susceptibility of low-density lipoprotein in hyperhomocysteine. *Eur J Clin Invest* **25**, 149-154, 1995
- Harman LS, Mottley C, Mason RF: Free radical metabolites of L-cysteine oxidation. *J Biol Chem* **259**, 5606-5611, 1984
- Van den Berg M, Boers GHJ: Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* **25**, 176-181, 1995
- Stamler JC, Osborne JA, Jaraki O: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* **91**, 308-318, 1993
- Lentz SR, Sadler JE: Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* **88**, 1906-1914, 1991
- Hultberg B, Agardh E, Andersson A, Brattstrom L, Isaksson A, Agardh G: Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Invest* **51**, 277-282, 1991
- Agardh CD, Agardh E, Andersson A, Hultberg B: Lack of association between plasma homocysteine levels and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Invest* **54**, 637-641, 1994
- Neugebauer S, Tsuneharu B, Kurokawa K, Watanabe T: Defective homocysteine metabolism as a risk factor for diabetic retinopathy. *Lancet* **349**, 473-474, 1997
- Vaccaro O, Ingrosso D, Rivellesse A, Greco G, Riccardi G: Moderate hyperhomocysteinemia and retinopathy in insulin dependent diabetes. *Lancet* **349**, 1102-1103, 1997
- Chico A, Perez A, Cordoba A, Blanco-Vaca F: Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* **41**, 684-693, 1998
- Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP et al: Plasma homocysteine and microvascular complications in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **10**, 297-304, 2000
- Hofman MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V: Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* **20**, 1880-1886, 1997
- Jacques PF, Selhub J, Andrew G et al: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* **13**, 1449-1454, 1999
- Mills JL: Fortification of foods with folic acid - how much is enough? *N Engl J Med* **342** (19), 1442-1445, 2000

Corrispondenza a: Dott.ssa Olga Vaccaro, Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università Federico II, II Policlinico, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli