



PALLOTTA R., APREA G. E., CAROPRESE V. L., LO PARDO D., MONTECATINO G.

*Istituto di Studi e ricerche Subacquee ed Iperbariche dell'Amministrazione Provinciale di Napoli.*  
(Direttore: Prof. R. Pallotta)

ARCHIVIO RUOCCO

## **Contributo terapeutico dell'O.T.I. nel trattamento delle complicanze neuro-vascolari della malattia diabetica. Nostra esperienza**

**RIASSUNTO** — Gli Aa. riferiscono di una indagine clinico, strumentale e statistica da loro condotta su 56 pazienti affetti da complicazioni neuro-vascolari della malattia diabetica sottoposti, unitamente agli altri presidi terapeutici farmacologici, chirurgici e dietetici, anche a terapia iperbarica. Gli Aa. concludono ritenendo necessario in tali pazienti anche l'intervento iperbarico.

**PAROLE CHIAVE** — Ossigenoterapia Iperbarica (OTI). Malattia diabetica. Angiopatia. Neuropatia. Infezione.

### **Introduzione**

È nostra intenzione prospettare le possibilità terapeutiche che offre al medico l'ossigeno iperbarico, in una patologia di sempre maggiore attualità clinica e sociale: il diabete.

Abbiamo potuto rilevare, nella pratica clinica quotidiana, variazioni glicemiche abbastanza dimostrative tra determinazioni effettuate prima e dopo il trattamento iperbarico in pazienti diabetici sottoposti a terapia insulinica. Abbiamo rilevato altresì, i benefici che può apportare la terapia iperbarica nei casi di sofferenza vascolare e neurologica degli arti inferiori, così frequenti nella malattia diabetica. Il "Piede diabetico", con le sue complicanze: ulcera, infezione, gangrena, costituisce come è noto, un problema di complessa difficoltà terapeutica. Si tratta molto frequentemente di una patologia che impone lunghe ospedalizzazioni, gravi mutilazioni con riflessi negativi sulla vita di relazione del paziente.

La sindrome nasce dal concorso di molteplici fattori patogenetici correlati alla vasculopatia aterosclerotica, alla microangiopatia, alla neuropatia ed ai processi infettivi da sovrapposizione.

Questi fattori che esamineremo singolarmente, sono in realtà uno con l'altro profondamente collegati, spesso con la prevalenza clinica di uno sugli al-

tri, ma comunque tutti con unico comune denominatore: l'ipossia.

### **Angiopatia**

Il processo aterosclerotico nel diabetico si caratterizza, per la maggior frequenza, precocità, rapidità di evoluzione e per il caratteristico interessamento delle arterie di medio e piccolo calibro situate al di sotto del ginocchio, in particolare in quelle tibiali e poplitee, con occlusioni plurisegmentarie e alterazioni diffuse della parete vasale.

La molteplicità delle lesioni, l'interessamento del microcircolo, la scarsa efficienza del circolo collaterale, spiegano la gravità della vasculopatia ed il possibile insuccesso negli interventi di chirurgia vascolare.

Attualmente con l'indagine Doppler ed altre metodiche, siamo in grado di diagnosticare una vasculopatia in anticipo sui suoi sintomi clinici. Tali indagini dovrebbero venire effettuati routinariamente e con periodicità nel soggetto diabetico al fine di identificare con precocità un iniziale deficit arterioso. Una metodica non invasiva che si presta ad un rapido e semplice screening di massa potrebbe essere quello riferito all'indice pressorio (I.P.).

Esso rappresenta il rapporto tra il valore tensivo sul vaso esaminato ed il valore tensivo brachiale, normalmente maggiore di 1 se misurato alla caviglia per la tibiale post. Si tenga presente che, dalla ns esperienza, quando questo indice è inferiore a 0,6 siamo già in presenza di una vasculopatia ostruttiva a carattere sintomatico. Valutando ancora eventuali inizi di deficit microcircolatori con metodi ultrasuonografici o pletismografici, c'è la possibilità di operare un arresto o se non altro una lentissima progressione della sofferenza tessutale periferica. Questo è possibile ottenere, secondo la ns esperienza attraverso periodiche somministrazioni di ossigeno iperbarico.

Infatti, quelli che sono i dati anatomico-patologici di riscontro in questi casi, e cioè ispessimento della membrana basale dell'endotelio, iperplasia dell'intima e deposito a questo livello di materiale polisaccaridico che si estende alla sostanza fondamentale del connettivo, testimoniano che l'ostacolo che ne deriva, oltre ad essere di natura meccanica a carico del circolo, viene ad attuare una riduzione degli scambi sangue-tessuto, con risultante ipossia, acidosi, edema stagnante, riduzione delle ossido-riduzioni con conseguente sofferenza cellulare. In questa fase, i sintomi di più frequente riscontro, sono la claudicatio intermittens, i dolori a riposo, le sensazioni di piede freddo e le parestesie. La cute della gamba e del piede avvalorà il reperto istopatologico: essa è atrofica, lucida, fredda, con marcato arrossamento a sfumature violacee di diversa intensità. Sottoponendo questi pazienti ad un ciclo di OTI, siamo in grado di innalzare la  $pa O_2$  soprattutto a favore della frazione di  $O_2$  disciolto nel plasma a livelli tali da superare gli ostacoli e ripristinare gli scambi gassosi.

Tale terapia permette non solo di rifornire di ossigeno le cellule a prescindere dalla vascolarizzazione tissutale, ma cosa ben più importante ed attuale, di stimolare in esse la produzione di Superossidodismutasi (SOD), cioè famiglie enzimatiche (cosiddette *scavengers* dagli autori anglosassoni) che sono deputate alla eliminazione chimica di radicali liberi, molecole a brevissima emivita ed altissima reattività, sicuramente responsabili del perpetuarsi del danno tissutale e microvascolare.

### Neuropatia

Nella sua forma più comune, la neuropatia interessa l'innervazione del piede bilateralmente e simmetricamente.

Dei pazienti giunti a ns. osservazione il 67% presentava compromissione sensitiva con parestesie, formicolii, intorpidimento e bruciore; più raramente iperestesie con intolleranza alle scarpe, coperte ed indumenti. Essi presentavano altresì, dolore sordo o crampiforme esacerbantesi nelle ore notturne, al punto da dover ricorrere frequentemente a sedativi analgesici.

All'esame obiettivo, il reperto più frequente era costituito dalla diminuzione della sensibilità tattile, termica e dei riflessi achilleo e rotuleo. Il costante riscontro di cute secca e arida alle estremità, ci porta ad avvalorare la ipotesi di alcuni autori, secondo la quale una compromissione molto precoce delle fibre a componente simpatica, sarebbe responsabile di una atrofia delle ghiandole sudori-

pare. A tale evenienza, farebbe poi facile riscontro secchezza della pelle, fissurazioni ed ulcerazioni. Questa sorta di autosimpaticectomia che viene ipotizzata, potrebbe altresì giustificare quei pazienti che, anche in presenza di alterazioni ischemiche, hanno spesso estremità calde per effetto di una marcata vasodilatazione cutanea. La ridotta sensibilità dolorifica e termica è causa frequente di ulcere. Ripetuti e non avvertiti traumi meccanici da scarpe inadatte, da materiale accidentalmente capitato nelle scarpe o scottature, provocano vescicole, bolle, escoriazioni e quindi l'ulcera.

L'ulcerazione, destinata ben difficilmente con le terapie attuali alla guarigione, è il più delle volte plantare: ha forma circolare, si infetta molto facilmente. Altre localizzazioni sono a carico delle parti distali dell'alluce o di altre dove comunque gioca un ruolo fondamentale la pressione o la frizione (tipica la zona calcaneare).

### Infezione

Dal formarsi dell'ulcera alla infezione, nel paziente diabetico non bene compensato, il passo è molto breve. È noto da tempo che nei diabetici si osserva un'aumentata suscettibilità alle micosi e alle infezioni in genere. Ciò secondo recenti vedute, sarebbe da attribuire ad una ridotta funzionalità dei linfociti T e dei polimorfonucleati resi torpidi forse dallo squilibrio metabolico. Anche l'ispessimento della parete dei capillari, può compromettere la migrazione leucocitaria e la risposta flogistica in generale. Già normalmente la cute dei piedi, particolarmente negli spazi interdigitali, è assai ricca di flora microbica mista (dermatofiti, candida, stafilococco aureo) il cui sviluppo è sicuramente favorito dalla pelle macerata dal sudore e dallo strofinio, dalla scarsissima produzione di sebo che in virtù della ricchezza in lisozima e di acidi grassi, ha azione battericida.

È facile comprendere come nel soggetto diabetico, per effetto della neuropatia e della vasculopatia, le infezioni siano quasi sempre la logica conseguenza di piccole lesioni di continuo.

Molto spesso poi, si verifica che una originaria micosi interdigitale da dermatofiti (piede d'atleta) determinando fissurazione ed erosione della cute, apre la via ai germi di varia specie. Così un'ulcera infetta, sulla base di un deficit vascolare ed immunitario, procede velocemente verso la cronicizzazione e, se non si interviene in tempo, verso la gangrena.

Che la risposta infiammatoria dei tessuti alla infezione aumenti il fabbisogno ossigenativo, è un fatto ormai noto da tempo. Anche in questa fase, quindi, agendo tempestivamente con l'O.T.I. è possibile fornire al diabetico quella quota di ossigeno necessaria a sopperire l'apporto fisiologico compromesso dalla vasculopatia ed ulteriormente ridotto dall'edema tissutale e dalla liberazione di sostanze tossiche (enzimi litici lisosomiali derivanti dalla distruzione cellulare) che attiverrebbero e innescherebbero una sindrome da ipercoagulabilità accentuando la ischemia. (Lo schema terapeutico del Ns Istituto, prevede infatti la somministrazione a giorni alterni, al termine della terapia iperbarica, di 10.000 U.I. di calcioeparina s.c.)

Dopo le prime sedute di O.T.I., oltre che ad una sensazione di sollievo del paziente, risulta obietti-

vabile una riduzione dell'edema tissutale infiammatorio. In circa il 70% dei pazienti trattati, giunti a noi in questa fase, è stato possibile riscontrare una regressione dei sintomi il miglioramento della stato trofico e vascolare del piede diabetico, la cicatrizzazione del processo ulcerativo e l'arresto del processo infettivo. Nei casi purtroppo non rari in cui è stato chiesto il ns. intervento terapeutico come ultima spes prima dell'intervento chirurgico di amputazione, ci siamo trovati di fronte, in genere, ad estesi fenomeni gangrenosi interessanti o le dita del piede o addirittura tutta la porzione plantare del piede stesso.

Queste gangrene ischemiche nei diabetici sono assai frequentemente infette da germi anaerobici (clostridi, pseudomonas, bacterioides, ecc) i quali trovano un ideale pabulum di crescita sia a causa della ridottissima o quasi abolita perfusione ematica, sia dalle condizioni di anaerobiosi prodotte in zone di esaltato consumo di O<sub>2</sub> in quanto infette da stafilococchi e streptococchi.

Alcuni di questi microrganismi producono gas e determinano così una ulteriore tensione tissutale e compromissione vascolare. La formazione di gas appare riconoscibile oltre che per l'odore nauseabondo assai tipico anche per la crepitazione dell'area infetta. Ovviamente in questi tipi di gangrene gassose, data la frequenza con cui danno luogo a forme settiche generalizzate, il paziente necessita non solo di ospedalizzazione, ma di vera e propria terapia intensiva. Sulla efficacia dell'OTI nel trattamento delle gravi infezioni da anaerobi ed in particolare nella gangrena gassosa, non vi è ormai alcun dubbio. È da rilevare che mentre nelle altre fasi della malattia, la terapia iperbarica può essere un trattamento di valido supporto combinato con le terapie tradizionali, nel caso specifico della gangrena, l'O.T.I. rileva tutta la sua efficacia ed insostituibilità. Tanto è oramai vero questo assunto che nella classificazione S.I.M.S.I. sulle indicazioni dell'O.T.I., le gangrene gassose appartengono al I° gruppo e costituisce colpa il non ricorrervi.

Con la sua azione specifica, l'OTI inibisce la tossina clostridica ed ha azione battericida sulla flora anaerobica in virtù della massiva produzione di radicali liberi che intaccano, danneggiandola irreversibilmente, la membrana dei germi anaerobi. Questi non hanno tra l'atro la possibilità di difendersi come gli aerobi, dal momento che il loro complessi enzimatici interni non prevedono la presenza di SOD, di perossidasi e di catalasi. In tali casi, una tempestiva diagnosi e la tempestiva applicazione di O.T.I., oltre che essere un presidio, ripetiamo, insostituibile quoad vitam, ha ridotto al minimo le terapie chirurgiche altamente demolitive per arrestare l'invasione devastatrice della malattia.

#### Casistica

Nell'arco di tre anni, tra i pazienti quotidianamente trattati e giunti alla osservazione del nostro Centro, abbiamo selezionato 56 casi.

Di questi 31 di sesso maschile e 25 di sesso femminile. L'età media, statisticamente rilevata era di 56 anni. Tutti erano affetti da Diabete Mellito da diversi anni in vario stadio, e, di questi, ben il 63% in terapia insulinica da più di tre. Su tutti venivano ovviamente applicati i consueti presidi dietetico farmacologici e le usuali norme igieniche.

Lo schermo terapeutico è stato il seguente: Ogni paziente è stato sottoposto a trattamenti tri-settimanali di ossigeno iperbarico alla batimetrica di 2,8 ATA per un periodo di esposizione di 60 minuti (ogni 27' veniva rispettato un intervallo di 3' di respirazione in aria).

Soltanto in 6 casi, giunti a noi in fase avanzata di gangrena secca delle estremità, si è proceduto a trattamenti terapeutici quotidiani per la prima settimana (la batimetrica ed il tempo di esposizione invariati).

Concluse le prime 20 sedute, abbiamo ritenuto opportuno, ai fini di una terapia di *mantenimento*, continuare a seguire clinicamente i pazienti e sottoporli periodicamente a sedute di O.T.I. secondo lo schema:

– n° 2 sedute in giorni consecutivi ogni 15gg per quattro settimane

Successivamente

– n° 2 sedute in giorni consecutivi ogni 21gg per sei settimane

Ed infine

– n° 3 sedute in giorni consecutivi ogni 40gg

#### Risultati

Abbiamo effettuato rilevamenti fotopletiomografici di confronto già alla 10<sup>a</sup> seduta. Abbiamo potuto rilevare nell'80% dei casi miglioramento dell'onda sfigmica associato a benefici obiettivi e sintomatologici.

Al termine di siffatto ciclo di O.T.I. abbiamo potuto riscontrare sui 56 casi trattati che:

Nel 60% si evidenziava remissione della sintomatologia e ripristino della onda sfigmica

Nel 25% attenuazione della sintomatologia subiettiva e modesta ripresa della attività fotopletiomografica

Nel 15% lieve miglioramento sintomatologico senza ripristino della onda sfigmica.

Dei 6 casi precedentemente citati, giunti alla Ns osservazione allo stadio purtroppo molto avanzato di necrosi gangrenosa secca, ci preme sottolineare che, pur non essendo stato possibile evitare l'amputazione chirurgica, sicuramente questa è risultata meno demolitiva del previsto, dal momento che il chirurgo si è trovato di fronte ad un'area necrotica molto ben demarcata ed a dei tessuti perigangrenosi con maggiori possibilità di ripresa. Tutto ciò, oltre che ad essere psicologicamente fondamentale per il paziente, ha potuto permettere in ben 5 casi la applicazione di protesi tali da rendere ancora possibile a questi sfortunati, una agevole vita di relazione.

#### Conclusioni

In conclusione, il piede diabetico resta uno dei maggiori problemi sociali del diabete, la cui soluzione risiede, a nostro avviso, anzitutto in un attento approccio preventivo. La terapia delle complicanze deve prevedere altresì momenti di interventi specifici: farmacologici, dietetici, chirurgici ed iperbarici.

Siamo convinti, infatti, che il trattamento delle lesioni richiede un approccio multidisciplinare, e la nostra esperienza sembra dimostrare che, tra le varie competenze, si debba inserire a buon diritto anche quella del medico specialista in Medicina Iperbarica.

## SUMMARY

**Therapeutic contribution of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of neuro-vascular complications of diabetes. Our experiences.** — The Author's experiences on 56 patients affected by diabetic peripheral vasculopathy treated also with hyperbaric oxygen therapy are referred in this report. On the base of their results they suggest the use of hyperbaric oxygen as an essential treatment together with the traditional therapy.

## BIBLIOGRAFIA

- Arenson D. J. Sherwood C. F. Wilson R. C. *Neuropati, angiopathy, and sepsis in the diabetic foot*. J. Am. Podiatry Ass. 72:35, 1982.
- Boerema I. *Clinical application of hiperbaric oxigen* Elsevier, Amsterdam 1965.
- Deanfield J. E. Dagget P. R. Harrison M. J. G. *The role of automatic neuropathy in diabetic foot ulceration* J. Neurol. Sci. 47:203, 1980.
- Edmonds M. E. Morrison N. Laws J. W. Watkins P. J. *Medial arterial calcification and diabetic neuropathy* Br. Med. J. 284:928, 1982.
- Faris I. *Small and large vessel disease in the development of foot lesion in diabetics* Diabetologia II; 249, 1975.
- Fridowich I 1978 *The biology of oxigen radicals* Scienze 201:875-880.
- Little J. R. *Bacteriology and the diabetic foot* In. Levin M. E. O'Neill. W. The diabeticsfoot. The C. V. Mosby Company, Saint Louis 1973.
- Newmann J. H. *Non infective disease of the diabetic foot* J. Bone Joint Surg. 63-B:593, 1981.
- Ozeran R. S. Wagner G. R. Reimer T. R. Hill R. A. *Neuropaty of the sympatetic nervous system associated with diabets mellinus* Surgery 68:953, 1970.
- Olejniczak S. *Low hiperbaric therapy in management of leg ulcers* Mich. Med. 74,32:707-12, 1975.
- Pallotta R. *Medicina Iperbarica* Annali di Medicina Navale, I, 49, 1978.
- Pallotta R. e Coll. *La Ns esperienza nella ossigenazione iperbarica, del paziente chirurgico* Ospedali italiani Pediatria e Spec. chirurgiche Napoli 14, 718, 1979.
- Pallotta R. e Coll. *La ns esperienza nella terapia ossiperbarica delle ulcerazioni trofiche* Annali Med. Navale 3, 585, 1978.
- Mastrangelo e Coll. *Applicazioni dell'O<sub>2</sub> iperbarico nello shock cellulare anossico* Comunicazione IV Congresso SIMSI 1980 Napoli.
- Schott H. *Therapy of gas gangrene-results and problems* Chirurg 46:1 (15-20) 1975.
- Novelli G. P. *Propedeusi elementare alla biochimica dei radicali liberi* Tavola rotonda su: Nuove frontiere della rianimazione Roma 1982.
- Tever K. *Hiperbaric oxigen therapy and treatment of anaerobic infection* Chirurgia Sofia 28<sup>2</sup> 157-9, 1975.
- Ward J. D. *The diabetic leg* Diabetologia 22/141, 1982.
- Fischer Bh. S. *Treatment of ulcers on the legs with hiperbaric oxigen* dermatol Surg. 1,3:5-8, 1975.
- Zannini D Bogetti B. Viotti G. *Trattamento delle piaghe torpide con ossigeno iperbarico* Lavoro e Med. 21,176, 1976.

### Indirizzo degli Autori:

Pallotta Raffaele; Aprea Gian Franco; Caroprese Vincenzo Lucio; Lo Pardo Dante; Montecatino Giovanni.: Istituto di Studi e Ricerche Subacquee ed Iperbariche dell'Amministrazione Provinciale di Napoli  
Via Don Bosco 4/F - 80141 Napoli.