



ORIANI G.\*, BARONI G.\*\*\*, PORRO T.\*\*  
PEDESINI G.\*, FAGLIA E.\*\*

\* Istituto Ortopedico Galeazzi  
(Direttore Prof. E. Zerbi)  
Servizio di Ossigenoterapia Iperbarica  
(Direttore dr. G. Oriani)

\*\* Ente Ospedaliero Niguarda « Ca' Granda »  
Divisione Medicina Gatti Castoldi  
(Primario Prof. A. Bertolini)

## L'ossigenoterapia iperbarica e l'ottimizzazione insulinica nella terapia della gangrena diabetica

**RIASSUNTO.** — La Gangrena diabetica è una patologia gravemente invalidante, capace di portare il paziente verso l'amputazione e la morte.

Nella collaborazione fra il servizio di OTI dell'Istituto Galeazzi e la divisione medica Gatti-Castoldi dell'Ospedale di Niguarda nel triennio 82-84, abbiamo trattato una serie di pazienti, tutti diabetici, affetti da gangrena agli arti inferiori.

Le basi fisiologiche dell'utilità dell'Ossigeno Iperbarico sono da una parte l'azione antiedema e di riparazione tissutale, e dall'altra l'attività battericida (diretta o indiretta).

L'uso di tale terapia ha decisamente modificato sia la prognosi che il decorso a breve e lungo termine della patologia stessa.

Gli autori ne riportano la casistica, con documentazione fotografica, e ne discutono le risultanze.

**PAROLA CHIAVE.** — Piede diabetico - OTI - microangiopatia.

### Introduzione

La malattia diabetica annovera fra le sue complicanze più deleterie, la gangrena, a genesi multifattoriale e, per quanto concerne l'arto inferiore in generale ed il piede in particolare, principalmente microangiopatica e neuropatica (1-3) (4-6-7-10).

L'evoluzione delle lesioni ulcerative verso la gangrena, tale da necessitare di un atto chirurgico demolitivo, è frequente, pur in presenza di un efficace controllo dei fattori favorenti (quali iperglicemia, iperdislipidemia, fumo, ipertensione arteriosa) e di una accurata istruzione dei pazienti a norme profilattiche di prevenzione terziaria.

La gangrena diabetica ha gravi conseguenze sia per l'aspettativa di vita che per la qualità della vita in genere, ed un costo sociale levatissimo (11-12-13).

La « National Commission on Diabets » ha calcolato, fra l'altro, che il 5-15% dei diabetici andrà

incontro ad una amputazione nel corso della sua vita (14).

Di tutti gli amputati, il 40% circa sono diabetici (15), e l'età media di questi pazienti è notevolmente inferiore a quella dei pazienti sottoposti ad amputazione per macroangiopatia (16).

Ci preme ancora sottolineare come uno studio scandinavo abbia rilevato una mortalità del 45%-58%-71% e 76%, rispettivamente a 1-2-3 e 4 anni dall'intervento chirurgico (17).

Il 40% infine dei diabetici amputati va incontro ad amputazione dell'arto controlaterale entro 3 anni (ed il 56% entro 5 anni dal 1° intervento). (18-19).

### Materiale e Metodi

Da circa 5 anni è in funzione, presso l'Istituto Ortopedico Galeazzi, un Servizio di Ossigenoterapia Iperbarica, attualmente dotato di una Camera Iperbarica puriposto double-lock.

## Discussione

Numerose gangrene (o comunque ulcere vascolari) diabetiche sono state da noi trattate, in collaborazione con vari Ospedali della Lombardia.

Nel presente lavoro vorremmo prendere in considerazione una serie di pazienti trattati in collaborazione con la Divisione Gatti-Castoldi (centro per le malattie metaboliche) dell'Ospedale Niguarda-Ca' Granda di Milano.

Nel periodo Agosto 1982-Giugno 1984, da questo reparto sono pervenuti alla nostra attenzione, per Ossigenoterapia Iperbarica, 14 pazienti di ambo i sessi.

Di questi, due soli sono stati amputati, e sono tuttora viventi a 16 mesi e 24 mesi dall'amputazione.

Come appena detto, la nostra casistica si compone di 14 pazienti diabetici, 6 IDDM ed 8 NIDDM, di età media di 57,6 + 8,7 anni (range 41-67) con durata di malattia di 16,9 + 7,8 anni (range 5-30), ricoverati per gangrena diabetica (11 pazienti) o ulcere perforanti plantari (3 pazienti), e preposti per amputazione.

In tutti questi pazienti è stata indagata la secrezione residua pancreatica (C peptide, RIA MAT, Mallinckrodt), la presenza di retinopatia (mediante fluoroangiografia retinica), di nefropatie (presenza di microalbuminuria), di neuropatie (mediante esame elettromiografico e tests autonomici), ed infine di macroangiopatie (oscillografia e Doppler sono stati gli esami utilizzati).

È stata sempre ricercata una vasculopatia di base, ed i casi in cui è risultata presente sono stati eliminati da questo studio.

Il controllo metabolico ottimizzato è stato ricercato con plurisomministrazioni frazionate di Insulina sottocute (nelle più svariate combinazioni allo scopo elaborate), alla dose media giornaliera di  $62 \pm 9,2$  unità (range 46-73).

Il controllo metabolico è stato giornalmente indagato con profilo glicemico di 7 punti (Glucinet-Sclavo) e con glicosuria frazionata, cui è stata aggiunta la determinazione della Emoglobina glicosilata (con cromatografo liquido automatico « Auto AIC HA - 8110 analyzer » all'ingresso ed ogni 10 giorni).

L'emoglobina glicosilata è stata in ogni caso indagata, oltre che al ricovero, all'inizio ed al termine dell'intero ciclo di Ossigenoterapia Iperbarica.

Giornalmente i pazienti sono stati sottoposti, oltre che a terapia idratante ed al riequilibrio idroelettrolitico e metabolico, a toilette chirurgica, stando sempre ben attenti ad allontanare ogni zona di tessuto necrotico, e a cruentare i bordi delle zone lese.

Per quanto concerne l'Ossigenoterapia, tale presidio terapeutico è sempre stato applicato nel nostro impianto, con cadenza giornaliera e per la durata di 90 minuti ogni volta.

La pressione è sempre stata mantenuta a 2.8 ATA per i primi giorni (e questo per un prevalente supporto battericida e/o batteriostatico), e poi a 2.5 ATA (per potenziare l'effetto vasoattivo e di stimolo ai processi riparativi e di neoformazione) per tutto il restante periodo di trattamento.

Il numero medio di applicazioni iperbariche è stato di  $25 \pm 14$ , con range fra 14 e 56.

I dati sovraesposti si prestano senz'altro ad alcune considerazioni.

Come inizialmente ricordato le complicazioni gangrenose del diabetico, specialmente per quanto concerne l'arto inferiore in genere ed il piede in specie, hanno una prognosi assai mediocre e l'amputazione dell'arto inferiore ne è la conseguenza abituale.

Il gruppo dei pazienti da noi trattati è indubbiamente ristretto, ma i risultati ottenuti possono essere definiti ottimi. Ricordiamo che tutti i 14 pazienti sono stati considerati come candidati all'amputazione dell'arto inferiore e che in 12 su 14 è stato invece possibile ottenere la guarigione con restitutio ad integrum.

Quali sono le cause di tale risultato?

I nostri pazienti sono stati ricoverati a lungo. Il buon controllo metabolico, vuoi come equilibrio calorico che come equilibrio idro-elettrolitico, è stato ottenuto rapidamente e mantenuto, il courettaggio iniziato subito e continuato per tutto il ricovero. Tuttavia il miglioramento sostanziale delle lesioni è stato ottenuto solo dopo l'O.T.I.

La rapidità di guarigione risultando correlata con l'estensione (e la profondità) iniziale delle lesioni, non con l'età dei pazienti e la durata di malattia.

Per meglio comprendere i motivi di ciò dobbiamo considerare sia le caratteristiche fisiopatologiche dell'arto e del piede diabetico che il meccanismo di azione dell'O.T.I.

Già l'osservazione clinica aveva dimostrato con una certa frequenza che la gamba ed il piede diabetico (ulcerato o meno) possano essere « caldi », con pedie normosfigmiche ed evidente turgore venoso oppure, a pochi centimetri di distanza, possa coesistere una condizione francamente ischemica con gangrena di un dito o un'ulcera perforante plantare.

Gli esami strumentali hanno dimostrato la frequente calcificazione della tunica media dei grossi vasi arteriosi degli arti inferiori, responsabile delle anomalie emodinamiche recentemente descritte: aumentata Pressione Arteriosa a livello della caviglia e del piede, accorciato tempo di transito a livello delle gambe (2).

La neuropatia autonoma d'altronde causando la perdita del controllo vasomotorio aumenta il flusso di sangue periferico alle estremità inferiori (4-6-7).

L'ultrasonografia Doppler evidenzia elevato flusso diastolico e rivela l'aprirsi di numerosi shunts arterovenosi (9-10). Anche la Pletismografia (2-11-31-32) dimostra marcato aumento del flusso sanguigno mentre l'Ossimetria Transcutanea (21) evidenzia livelli tissutali di  $O_2$  discretamente elevati a livello del piede.

L'iperafflusso sanguigno può d'altra parte spiegarci le anomalie scheletriche e l'edema intrattabile a volte presente. In sintesi noi possiamo osservare: letto vascolare dilatato per disfunzione simpatica in presenza di vasi calcifici sanguigni e rigidi, shunts arterovenosi e, più distalmente, numerose occlusioni dei piccoli vasi (dovute ad aumento dell'adesività piastrinica ed eritrocitaria) (20-21).

Tutto ciò conduce in ultima analisi ad avere delle zone ipervascolarizzate, i cui tessuti periferici possono presentare però zone nettamente ischemiche.

Lesioni di continuo della cute dei piedi (che nei diabetici sono più frequenti e meno facilmente concepite) possono causare infezioni. Ricordiamo ancora che la risposta infiammatoria dei tessuti all'infezione aumenta il fabbisogno di  $O_2$  proprio mentre l'apporto ematico risulta ridotto a causa dell'edema tissutale e della liberazione di sostanze tossiche (endotossine batteriche e fungine, enzimi lisosomiali derivanti dalla distruzione tissutale) che attivano i meccanismi della trombogenesi intravasale accentuando l'ischemia.

Si giunge quindi alla gangrena in modo precipitoso.

L'*Ossigenoterapia Iperbarica* è stata introdotta, da diversi anni nella pratica clinica.

I maggiori risultati sembrano essere ottenuti quando l'apporto di  $O_2$  ai tessuti sia marcatamente compromesso (per alterazioni locali od infezioni) in presenza di un intatto flusso sanguigno regionale. Tale appare essere in effetti la condizione tipica del diabetico a livello periferico.

Gli effetti fisiologici dell'O.T.I. sono molteplici:

1) La quantità di  $O_2$  fisicamente disciolta nel plasma varia direttamente con Pp di  $O_2$  dell'aria che respiriamo. A 2.0-2.5 Atmosfere assolute (ATA) si ha un trasporto di  $O_2$  per unità di sangue pari a 10 volte quello che si avrebbe in condizioni normobariche (21-22-24).

Inoltre l'aumento di pressione parziale dell' $O_2$  nel plasma aumenta la possibilità di diffusione dello stesso nei tessuti. Ciò è di estrema utilità in caso di compromissione del microcircolo (23-24).

Rilievi tonometrici (22-24) confermano infatti che la parte centrale di una ferita si trova in condizioni di una marcata ipossia (pressione parziale  $O_2$  = 5-15 mm Hg).

Attorno ad essa per uno spessore di circa 100 micron esiste una zona di transizione (cosiddetta « gray zone »), poco o nulla vascolarizzata; all'esterno di questa zona noi troviamo tessuto normovascolarizzato e con normale tensione di  $O_2$ .

L'ipossia al centro della lesione non viene corretta dall'inalazione di  $O_2$  puro normobarico, come se le cellule della zona di transizione sequestrassero tutto l' $O_2$  a loro disposizione utilizzandolo sia a scopo energetico sia per l'idrossilazione della prolina e della lisina, passo questo necessario per una corretta sintesi del collagene (28-30-31).

Si noti che con O.T.I. a 3 ATA la tensione di  $O_2$  nella « zona centrale » della ferita può salire a 100 mm Hg (condizione questa non auspicabile ma addirittura tossica).

2) La vasocostrizione è un secondo altrettanto importante effetto dell'O.T.I. A 2.5 ATA questa determina una riduzione del flusso sanguigno arterioso del 20% circa (24-25) con un contemporaneo alleggerimento del pooling venoso. Ciò causa una diminuzione dell'edema del piede e quindi della deiapedesi nella zona alterata, favorendone il drenaggio linfatico. La riduzione dell'edema diminuisce lo stato di tensione dei tessuti e gli effetti compressivi sul microcircolo.

3) La O.T.I. ha un effetto letale diretto sui germi strettamente anaerobi attraverso la produzione

di radicali tossici (perossidi, idroperossidi) sia intra che extracellulari. A questi radicali i microrganismi anaerobi sono estremamente sensibili in quanto privi degli enzimi capaci di inattivarli (25-26).

L'azione dell'O.T.I. sui germi aerobi è invece di tipo indiretto in quanto aumentano la tensione di  $O_2$  a livello dei tessuti ripristina l'attività battericida di macrofagi e Polimorfociti (26).

4) L'importanza dell' $O_2$  nella riparazione delle lesioni di continuo dei tessuti molli è accertata da tempo (27-28). Il reintegro della perdita di sostanza in una lesione di continuo richiede un adeguato supporto neovascolare; quest'ultimo d'altra parte non si forma se non su di una preconstituita struttura di collagene.

È stato dimostrato che in condizioni di anossia si ha sì l'attivazione dei fibroblasti ma che la sintesi del collagene risulta rallentata per la parziale inibizione della prolina-idrossilasi e della lisina idrossilasi. Si arriva così alla formazione ed all'accumulo di precursori del collagene (29). Si è osservato d'altra parte che la maturazione del collagene in vitro è in funzione della concentrazione tissutale di  $O_2$  (27-28-29) e che l'O.T.I. stimola la neovascolarizzazione dei tessuti lesi (22-23).

## Conclusioni

Ci sembra quindi di poter affermare che se gli effetti fisiologici dell'O.T.I. sono molteplici, ognuno di essi, esaminato singolarmente, sembra avere un'influenza positiva sulla evoluzione verso la restituzione ad integrum, delle lesioni diabetiche.

Tali premesse teoriche ci hanno spinto ad utilizzare l'O.T.I. nel trattamento delle manifestazioni ulcerative o gangrenose di pazienti diabetici.

I risultati ottenuti in gruppo di soggetti nei quali l'unica soluzione terapeutica proposta sembrava essere l'amputazione possono senz'altro essere definiti come eccellenti e confermano quindi le premesse teoriche.

Questi risultati ci spingono indubbiamente a perseverare in questo schema di cura che riteniamo estremamente utile, estendendolo, se possibile, ad un numero maggiore di pazienti.

Da notare, come nota non finale ma bensì come dato che necessita di altre valutazioni approfondite, che mentre la variazione di glicemia media non è stata statisticamente significativa rispetto a diabetici non trattati con O.T.I., il valore dell'Emoglobina Glicosilata è variato, tra inizio e fine O.T.I. e rispetto a pazienti diabetici non trattati, in modo tale (dal punto di vista statistico  $P < 0,001$ ) da essere significativo.