

JAMD

THE JOURNAL OF AMD

RIVISTA TRIMESTRALE

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

Direzione

J AMD - The Journal of AMD
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

Editor in Chief

Luca Monge
amd-to.monge@alma.it

Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

Editors

Marco Gallo
Giuseppina Russo
Basilio Pintaudi

Co-Editors

Maria Linda Casagrande
Andrea Da Porto
Stefano De Riu
Iole Gaeta
Ada Maffettone

Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero
segreteria@aemmedi.it
Antonio Esposito
journal@jamd.it

Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.
Via M. Pietravalle, 85
80131 Napoli
info@idelsongnocchi.it
www.idelsongnocchi.it

Fondatore

Sandro Gentile

Art direction e progetto grafico

Marta Monge

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

Consiglio direttivo AMD

Presidente

Domenico Mannino

Vice-Presidente

Paolo Di Bartolo

Consiglieri

Alberto Agliarolo
Amodio Botta
Riccardo Candido
Riccardo Fornengo
Alfonso Gigante
Antonino Lo Presti
Ernesto Rossi
Giovanni Sartore
Franco Tuccinardi

Segretario

Giovanni Perrone

Tesoriere

Gaudenzio Stagno

Presidenti regionali

Abruzzo V. Paciotti

Calabria G. Armentano

Campania G. Romano

Emilia Romagna D. Zavaroni

Friuli-Venezia Giulia R. Assaloni

Lazio L. Morviducci

Liguria L. Lione

Lombardia A. Giancaterini

Marche E. Tortato

Molise S. Di Vincenzo

Piemonte-Valle d'Aosta A.R. Bogazzi

Puglia-Basilicata P. Montedoro

Sardegna F. Spanu

Sicilia A. Chiavetta

Toscana A.M. Di Carlo

Umbria M.L. Picchio

Veneto-Trentino Alto Adige A. Senesi

Finito di stampare

nel mese di Febbraio 2019

INDICE

EDITORIALE

- 267** **Non abbassiamo la guardia! - Never let your guard be dropped!**
L. Monge

ARTICOLI ORIGINALI

- 269** **La carenza di vitamina B12 e la terapia con metformina a lungo termine. Studio osservazionale cross-sectional in soggetti con diabete tipo 2 o alterata regolazione glicemica - Long term treatment with metformin and risk of vitamin B12 deficiency. A cross-sectional study in outpatients with type 2 diabetes or impaired glycemic regulation**
G.M. Pozzuoli, M. Laudato, M. Barone, A. Del Buono, B. Pozzuoli, M.P. Laudato

- 278** **Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario - Diabetes management in patients with cancer: the experience of a tertiary referral centre**
A.C. Fracchia, A. Ragni, V. D'Angelo, A. Nervo, E. Arvat, M. Gallo

PUNTI DI VISTA

- 287** **Nuove proposte in letteratura sulla classificazione del diabete mellito - Diabetes mellitus classification: new literature proposals**
F. Tassone

ATTIVITÀ DEI GRUPPI DI STUDIO

- 290** **VI Congresso Nazionale Podopatia Diabetica (AMD - SID) - VI National Congress of Diabetic Podopathy (AMD - SID)**
Trieste, 31 gennaio -2 febbraio 2019

LE NEWS DI AMD

- 307** **Newsletter Annali AMD n. 24 - AMD Annals Newsletter n. 24**
309 **Newsletter Rete di Ricerca n. 39 - AMD Research Network Newsletter n. 39**
311 **Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup**

TEMI

Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche
- Clinical Competence - Educazione terapeutica - Epidemiologia - Governo clinico - HTA - Metodologia e formazione
- Miglioramento e qualità dell'esistenza diabetologica - Normative e politica sanitaria - Organizzazione e modelli assistenziali - PDTA - Ricerca clinica, sanitaria e translazionale
- Vita associativa AMD - Associazionismo

Non abbassiamo la guardia!

Never let your guard be dropped!

L. Monge¹

¹ Editor in chief JAMD – The Journal of AMD.

Corresponding author: amd-to.monge@alma.it

Un articolo pubblicato a gennaio 2019, recentemente presentato su Diabetes Care edizione italiana (www.diabetescare.it), mi è parso particolarmente interessante, in primo luogo perché mi occupo di piede diabetico, in secondo luogo perché proprio a cavallo tra fine gennaio e inizio febbraio si è svolto a Trieste il 6° Congresso del Gruppo di Studio della Podopatia diabetica, di cui pubblichiamo in questo numero la raccolta degli Abstract accettati.

L'articolo, a primo nome Linda Geiss, ha un titolo molto esplicito quanto inatteso, "Resurgence of diabetes-related nontraumatic lower-extremity amputation in the young and middle-aged adult U.S. population". Infatti, negli Stati Uniti dopo anni di progressivo decremento dei tassi di ospedalizzazione per amputazione non traumatica degli arti inferiori, dimezzatasi tra il 1990 e il 2010, insieme alla riduzione delle altre complicanze del diabete ad eccezione della dialisi, dal 2009 si osserva un nuovo inatteso incremento progressivo di tutte le amputazioni. Nello specifico questo incremento è caratterizzato da un aumento del 62% del tasso di amputazioni minori (3,29 ogni 1000 adulti con diabete) e un aumento inferiore, ma comunque sempre statisticamente significativo, del 29% delle amputazioni maggiori (1,34 ogni 1000 adulti con diabete). Gli aumenti dei tassi di amputazioni totali, maggiori e minori erano poi sorprendentemente più pronunciati negli adulti giovani (età 18-44 anni) e di mezza età (età 45-64 anni), quindi non nella popolazione anziana (che è naturalmente in aumento), e più elevati negli uomini rispetto alle donne (osservazione più prevedibile sulla base dei precedenti dati epidemiologici).

Gli Autori ammettono di non disporre di chiare interpretazioni per questi dati e ipotizzano: calo dei tassi di mortalità con aumento dei livelli di multimorbilità tra la popolazione in studio? scarsa attuazione delle pratiche di prevenzione precoce per prevenire le ulcere del piede e/o ritardi nel trattamento tempestivo delle ulcere? cambiamenti nelle caratteristiche di base della popolazione con diabete derivanti da cambiamenti nell'accesso alle cure o effetti sulla salute della crisi economica dopo la grande recessione alla fine dell'ultimo decennio?

Nel 2014 è entrato in vigore l'Obamacare e sarà interessante capire quanto una migliore copertura sanitaria (ad esempio per gli indigenti) garantendo un accesso più equo alle cure mediche, possa modificare i numeri di un outcome che sappiamo risentire pesantemente delle condizioni socio-economiche del paziente.



Citation L. Monge (2019) Non abbassiamo la guardia! JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published February, 2019

Copyright © 2019 Monge. This is an open access article edited by [JAMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Ma questa osservazione deve far preoccupare anche noi? In Italia abbiamo un SSN che ci protegge molto di più rispetto ad altri sistemi sanitari, abbiamo un “modello di cura” del piede diabetico che è all’avanguardia nel mondo, e questo è dimostrato dai dati in press di Fabrizio Carinci che dimostrano che tra i paesi dell’OECD – The Organisation for Economic Co-operation and Development (quindi ricchi) – l’Italia ha il più basso tasso di amputazioni tra le persone affette da diabete, vi è infine una maggiore consapevolezza dell’importanza del ruolo di “superspecialisti” di chi si occupa di piede diabetico, ma i dati degli Annali AMD 2018 ci dicono che tra i pazienti visti nel 2016 solo il 22.2% di quelli affetti da diabete tipo 1 e il 20.3% di quelli affetti da tipo 2 è stato sottoposto a un esame del piede. È nota la diversa sensibilità dei centri per questo indicatore, come già registrato per il Full Data Circle, ed è quindi possibile un’incompleta registrazione delle attività, ma la percezione è che vi sia una reale e grave carenza in questa attività assistenziale. Ricordiamoci che prevenzione delle ulcere equivale a

prevenzione delle amputazioni e che non è sufficiente un approccio al piede diabetico basato esclusivamente sul trattamento delle lesioni; in presenza di un numero crescente dei pazienti affetti da diabete, della riduzione dei diabetologi, dell’affido dei pazienti non complicati alla medicina generale nei modelli di gestione integrata, la mancanza di un’adeguata prevenzione, in particolare primaria – che passa dallo screening del piede e dalla stratificazione del rischio, all’educazione mirata, e alla prescrizione delle ortesi – rischia di vanificare l’eccellenza raggiunta.

Il convegno di Trieste è stato estremamente interessante, vivace, appassionato, internazionale, siamo tornati tutti a casa con nuovi stimoli, idee e voglia di agire, ma non dobbiamo cullarci sui risultati positivi, non dobbiamo abbassare la guardia e investire intensamente sugli interventi di prevenzione, che qualche volta possono sembrare banali, ma in realtà sono determinanti per mantenere, e perché no, continuare a migliorare gli obiettivi di cura dei nostri pazienti.

Buona lettura.

RESEARCH ARTICLE

La carenza di vitamina B12 e la terapia con metformina a lungo termine. Studio osservazionale cross-sectional in soggetti con diabete tipo 2 o alterata regolazione glicemica

Long term treatment with metformin and risk of vitamin B12 deficiency. A cross-sectional study in outpatients with type 2 diabetes or impaired glycemic regulation

G.M. Pozzuoli¹, M. Laudato¹, M. Barone¹, A. Del Buono², B. Pozzuoli³, M.P. Laudato³, M. Del Buono³

¹ASL Caserta, Centro Diabetologico Distretto di Caserta e di Maddaloni, ²ASL Caserta, Centro Diabetologico di Cellole (CE), ³Collaborazioni esterne, Centro Diabetologico Distretto di Caserta e di Maddaloni

Corresponding author: gpozzu@alice.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G.M. Pozzuoli, M. Laudato, M. Barone, A. Del Buono, B. Pozzuoli, M.P. Laudato, M. Del Buono (2018) La carenza di vitamina B12 e la terapia con metformina a lungo termine. Studio osservazionale cross-sectional in soggetti con diabete tipo 2 o alterata regolazione glicemica. JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received November, 2018

Accepted December, 2018

Published February, 2019

Copyright © 2019 Pozzuoli et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

ABSTRACT

Aims To evaluate the plasma values of vitamin B12 in a population of patients with type 2 diabetes or impaired glycemic regulation, outpatients in a Diabetes Unit in Campania Region (Italy), in order to highlight any factors that could be correlated with vitamin deficiency, in particular metformin treatment.

Methods We divided our patients into two groups: those who were in long-term treatment with metformin and those who did not received such therapy, in each group we reported the plasma values of vitamin B12 along with other factors that are known as possible interferents with the vitamin, in particular the use of proton pump inhibitors or H₂-antagonists, the age and the years of the diabetic disease, as well as creatinemia and glycated hemoglobin.

Results Patients chronically treated with metformin have significantly lower plasma values of vitamin B12 than patients who did not use these medications, and similarly have more often a true vitaminic deficiency (< = 200 pg/ml), further confirming these data, we found a negative, statistically significant correlation between B12 values and drug dosage and years of therapy. According to our data, age, years of diabetes and glycated hemoglobin were also statistically significant predictors of lower plasma values of vitamin, and the use of gastroprotectors is correlated with lower average values, albeit not statistically significant (P = 0.06).

Conclusions Chronic metformin therapy is the most important predictor of low plasma B12 values, in fact even at multivariate analysis, correcting the data for all the above mentioned variables, this relationship remained significant, while for the other factors taken into consider-

ation, statistical significance was lost. We conclude that vitamin B12 deficiency is very frequent in subjects with diabetes receiving metformin, especially if at higher dosages and for longer periods, in these patients the plasma dosage of the vitamin is strongly recommended. Among patients using metformin, the use of proton pump inhibitors and anti-H2, while reducing the average values of plasma B12 levels, does not seem to have a significant additive effect, whereas among who do not take metformin the effect of these drugs is more pronounced and significantly reduce the average level of vitamin when compared with patients who do not take gastroprotectors.

Key words metformin; vitamin B12 deficiency.

RIASSUNTO

Obiettivo Valutare i valori plasmatici della vitamina B12 in una popolazione di soggetti affetti da diabete tipo 2 o da alterata regolazione glicemica, allo scopo di evidenziare eventuali fattori che possono essere correlati con deficit vitaminico, in particolare il trattamento con metformina.

Metodi Abbiamo diviso i pazienti in due gruppi: coloro che erano in trattamento cronico con metformina e quelli che non praticavano tale terapia, in ogni gruppo abbiamo riportato i valori plasmatici della vitamina B12 insieme ad altri fattori che in letteratura sono conosciuti come possibili interferenti con la vitamina stessa, in particolare l'utilizzo di farmaci inibitori di pompa protonica o antagonisti-H2, l'età e gli anni della malattia diabetica, nonché la creatinemia e l'emoglobina glicata.

Risultati I soggetti in terapia con metformina risultavano avere valori plasmatici della vitamina B12 significativamente più bassi degli altri e manifestavano più frequentemente un vero deficit vitaminico ($<= 200$ pg/ml), inoltre, ad ulteriore conferma di questa relazione, abbiamo trovato una correlazione negativa, statisticamente significativa, fra i valori della vitamina B12 e il dosaggio del farmaco e gli anni di terapia. Secondo i nostri dati, anche l'età, gli anni di diabete e l'emoglobina glicata sono risultati essere dei predittori statisticamente significativi di valori plasmatici più bassi della vitamina, ugualmente l'utilizzo di gastroprotettori è correlato con dei valori mediamente più bassi, ma al limite della significatività ($p=0,06$).

Conclusioni La terapia cronica con metformina risulta essere il predittore più importante di bassi valori plasmatici della vitamina B12, infatti anche all'analisi multivariata, correggendo i dati per tut-

te le altre variabili suddette, rimane questa relazione significativa, mentre per gli altri fattori presi in considerazione si perde la significatività statistica. Concludiamo che la carenza di vitamina B12 è piuttosto frequente nei soggetti diabetici in terapia con metformina, soprattutto se a dosaggi maggiori e da più tempo: in costoro è da consigliare sistematicamente il dosaggio plasmatico della vitamina. Nei soggetti in terapia con metformina, l'uso di farmaci inibitori di pompa protonica e di anti-H2, pur riducendo i valori medi della vitamina B12 plasmatica, non sembra avere un significativo effetto additivo, mentre in coloro che non assumono metformina l'effetto di questi farmaci sembra essere più marcato e riduce significativamente i valori plasmatici della vitamina, se confrontati con coloro che non assumono gastroprotettori.

Parole chiave metformina; carenza di vitamina B12.

INTRODUZIONE

La metformina, da sola o in associazione, è il farmaco più usato nella terapia del diabete mellito tipo 2. Secondo il Rapporto ARNO 2017 la metformina, in Italia, è prescritta da sola nel 62,2% di tutti i soggetti diabetici trattati, e in poco meno del 20% in associazione con varie altre molecole⁽¹⁾.

Le Linee Guida di tutte le società scientifiche consigliano di utilizzare la metformina come primo farmaco nella terapia del diabete mellito tipo 2 e di confermarlo anche in associazione con tutti gli antidiabetici orali e con l'insulina, a meno che non sia tollerato dal paziente o che ci siano controindicazioni.

La metformina è generalmente un farmaco ben tollerato e privo di effetti collaterali importanti; tra questi è stata segnalata una riduzione dei livelli plasmatici di vitamina B12. Tale effetto è stato riportato da Tomkin già nel 1971⁽²⁾, e successivamente confermato da diversi altri studi⁽³⁻⁶⁾.

Sappiamo che la metformina ostacola l'assorbimento della vitamina B12, tuttavia i meccanismi attraverso i quali si esplica tale azione non sono ancora completamente chiariti. Alcuni Autori ipotizzano un'alterazione del microbiota intestinale⁽⁷⁾, altri un'alterazione della motilità intestinale⁽⁸⁾: secondo la teoria più accettata il farmaco potrebbe antagonizzare gli ioni Ca^{++} e interferire con il legame del complesso vitamina B12 e fattore estrinseco con il recettore cubilin delle cellule ileali, tappa iniziale del processo di assorbimento della vitamina⁽⁹⁻¹¹⁾.

Le fonti naturali della vitamina B12 sono gli alimenti di origine animale, in particolare il fegato, i crosta-

cei, le uova, la carne rossa e i formaggi soprattutto se stagionati.

La vitamina ha un ruolo importante nella sintesi del DNA e in svariate reazioni biochimiche. Il deficit procede per stadi, inizialmente si verifica una riduzione dei valori plasmatici di B12 e olotranscobalamina, il complesso formato dalla vitamina e la proteina di trasporto ematico Transcobalamina II, successivamente compaiono alterazioni di alcuni parametri biochimici quali l'aumento dell'omocisteina e dell'acido metilmalonico che sono normalmente metabolizzati in assenza di deficit vitaminico, e soltanto nello stadio finale si manifestano i sintomi clinici, soprattutto neurologici ed ematologici⁽¹²⁾.

L'assorbimento della vitamina B12 è un processo complesso e delicato che richiede la corretta successione di più tappe e l'intervento di più fattori. La vitamina è normalmente legata alle proteine alimentari e occorre l'intervento dell'acidità gastrica e della pepsina per staccarla dalle proteine e legarla a una glicoproteina gastrica che la protegge dall'acido cloridrico. Nel duodeno gli enzimi proteolitici pancreatici scindono questo legame e permettono la formazione del complesso B12-fattore intrinseco che attraversa l'intestino tenue e viene riassorbito dalle cellule ileali^(13,14). Un processo così complicato può facilmente incepparsi per varie cause: patologie gastriche che riducono la produzione di acido gastrico, di pepsina o di fattore intrinseco, ma anche gli antiH2 e gli inibitori di pompa protonica possono sortire lo stesso effetto⁽¹⁵⁾, le malattie croniche intestinali, la dieta vegetariana e soprattutto quella vegana.

La prevalenza della deficienza di vitamina B12, secondo diversi studi^(2,6,16-22), varia dal 5,8 % al 30 % dei soggetti affetti da diabete in trattamento di lungo termine con metformina, ma questi lavori non sono stati condotti nella popolazione Italiana, che ha abitudini alimentari differenti dagli altri paesi

SCOPO DELLO STUDIO

Il nostro lavoro si propone di valutare la prevalenza del deficit di vitamina B12 in Italia in pazienti che afferiscono a Centri Diabetologici della Regione Campania, quindi tutti seguiti da strutture diabetologiche specialistiche, in una realtà differente dagli altri studi. In particolare ci proponiamo di studiare l'effetto della terapia con metformina sui valori plasmatici della vitamina, escludendo i più noti fattori che possono interferire con tali valori

MATERIALI E METODI

Abbiamo arruolato i pazienti che successivamente affluivano nei nostri ambulatori, indipendentemente dalla terapia praticata, esclusi coloro che per patologie o per particolari stili di vita potevano far registrare valori alterati di Vitamina B12 plasmatici.

Criteri d'esclusione:

- Soggetti in terapia con integratori di vitamina B12 o che avevano effettuato questa supplementazione nell'ultimo anno
- Gastroresecati o operati di by pass gastrico
- Vegani o vegetariani
- Donne in gravidanza
- Sindromi da malassorbimento quale il morbo di Crohn
- Grave insufficienza respiratoria, cardiaca o epatica
- Dializzati
- Pazienti affetti da neoplasie

Sono stati arruolati solo soggetti con diabete tipo 2, già seguiti dal nostro Centro o di recente insorgenza, o i pazienti affetti da condizioni di alterata regolazione glicemica, esclusi i soggetti con diabete tipo 1 e le gravide. Tutti sono stati divisi in tre gruppi: il primo gruppo era formato da coloro che erano in terapia con metformina, il secondo da coloro che non avevano mai praticato terapia con il farmaco (diabete di recente insorgenza, condizioni di alterata regolazione glicemica o soggetti nei quali non era indicata la terapia con la metformina) e il terzo da coloro che in passato avevano assunto il farmaco ma che poi l'avevano sospeso per varie ragioni. Quest'ultimo gruppo alla fine dello studio risultava costituito solamente da 37 pazienti, un numero troppo esiguo per poter ottenere dei dati statisticamente significativi; per questo motivo abbiamo deciso di escluderli dallo studio.

Per ogni paziente abbiamo compilato una scheda di arruolamento, che oltre a dati anagrafici e anamnestici comprendeva anche alcuni esami ematologici quali l'emoglobina glicata, la creatininemia e naturalmente il dosaggio della vitamina B12 plasmatico.

Abbiamo scelto il valore soglia di 200 pg/ml di vitamina B12 nel plasma; i soggetti con valori uguali o inferiori alla soglia venivano considerati in deficienza vitaminica.

Gli esami che il paziente eventualmente portava in visione sono stati acquisiti, purché non antecedenti a sei mesi, gli esami mancanti sono stati richiesti e registrati al successivo controllo ambulatoriale.

Abbiamo inoltre segnalato la presenza di eventuali patologie gastriche croniche o di morbo celiaco e l'eventuale uso di Inibitori di pompa protonica o antagonisti H2, di seguito indicati come gastroprotettori, condizioni che secondo la letteratura potrebbero interferire con l'assorbimento della vitamina B12.

ANALISI STATISTICA

Nel nostro studio abbiamo raccolto sia dati qualitativi che quantitativi numerici: i primi sono stati riportati in valore assoluto e in percentuale, gli altri come media e numero di osservazioni. Successivamente abbiamo suddiviso la nostra popolazione in tre gruppi a seconda che fossero in terapia con metformina oppure non avessero mai praticato tale terapia o l'avessero sospesa.

Il confronto fra due medie è stato eseguito con il test U di Mann Whitney, quello fra percentuali con il test χ quadro. La correlazione fra due variabili quantitative è stata verificata con il test di Spearman.

Il valore scelto come soglia di significatività è stato $p < 0,05$; è stato sempre eseguito il test a due code.

Avendo individuato le caratteristiche correlate in maniera significativa con i valori plasmatici di vitamina B12, si è proceduto a un'ulteriore analisi utilizzando la regressione multivariata in modelli che comprendevano tutte le variabili risultate statisticamente significative all'analisi bivariata, per correggere i dati e individuare le proprietà correlate in maniera indipendente con tali valori.

Per i calcoli statistici è stato utilizzato il software GRETL ver. 2016b.

RISULTATI

Sono stati arruolati 551 pazienti i cui dati sono riassunti nella tabella 1, la maggioranza di essi (il 73%) era in terapia con metformina, il 27% non aveva mai praticato terapia con il farmaco. 95 soggetti (17,2 %) hanno fatto registrare valori plasmatici di vitamina B12 uguali o inferiori alla soglia minima di 200 pg/ml.

In tabella 1, le variabili quantitative sono riportate come media e deviazione standard, le variabili qualitative come numero di osservazioni e percentuale sul totale. Alcuni dati di laboratorio non erano disponibili per tutti i soggetti della nostra casistica; in questo caso abbiamo indicato anche il numero totale di osservazioni registrate

In tabella 2 sono indicati i dati relativi ai due gruppi, in terapia con metformina e non; non sono emerse

Tabella 1 | Caratteristiche generali dell'intera popolazione.

	TOTALE O MEDIA	% O DS
N. PAZIENTI	551	
ETÀ (MEDIA)	65,8	12
SESSO M	282	51,1 %
TIPO2 / ALTERATA REGOLAZIONE GLICEMICA	510/41	
ANNI DIABETE (MEDIA)	9,5	8,6
EMOGLOBINA GLICATA % (MEDIA)	7,13	1,3
N.PAZIENTI CON DATO REGISTRATO	513	
CREATININEMIA MG% (MEDIA)	0,91	0,24
N.PAZIENTI CON DATO REGISTRATO	507	
IN TERAPIA CON GASTROPROTETTORI	214	40 %
N. PAZIENTI CON DATO REGISTRATO	539	
VIT.B12 PG/ML (MEDIA)	346	185
VIT.B12 <=200 PG/ML	95	17,2 %

differenze significative per quanto riguarda il sesso, l'uso di gastroprotettori e i valori di emoglobina glicata, anche se questi ultimi risultano leggermente più alti nel gruppo non metformina. Nel gruppo metformina risultano significativamente più bassi i valori di Vitamina B12 e creatininemia, maggiori l'età media, e gli anni di diabete. Queste differenze si spiegano perché nel gruppo non in terapia con metformina ci sono molti soggetti con diabete di recente insorgenza o in condizioni di alterata regolazione glicemica, quindi più giovani e con minore durata della malattia. Se consideriamo i soggetti con deficienza di vitamina B12 (≤ 200 pg/ml), la maggioranza sono nel gruppo in terapia con metformina 20,8 %, mentre nel gruppo mai trattato con metformina sono solo 7,4%, la differenza è statisticamente significativa ($p = 0,001$). In tabella 3 riportiamo i risultati di un'altra indagine che abbiamo eseguito sui nostri dati, allo scopo di evidenziare con quali variabili quantitative fossero correlati i valori plasmatici di vitamina B12, a questo scopo abbiamo utilizzato il test di correlazione per ranghi di Spearman.

Considerando l'intera popolazione dei soggetti (Tabella 3) risulta che i valori di vitamina B12 non sono correlati con la creatininemia, si riducono con l'avanzare dell'età

Tabella 2 | Confronto soggetti in trattamento con metformina e non metformina. Il p value è stato calcolato con il test χ per i dati qualitativi e il test U di Mann Whitney per quelli quantitativi.

	METFORMINA SÌ	% O DS	METFORMINA NO	% O DS	P MET.SÌ VS NO
N. PAZIENTI	404	73 %	147	27 %	
ETÀ (MEDIA)	67,1	8,9	62	13,6	0,0002
SESSO M	203	50,2 %	79	53,7 %	0,47
ANNI DIABETE (MEDIA)	11,8	7,9	3,2	7,1	<0,0001
ANNI TERAPIA MET. (MEDIA)	10,2	25,3			
DOSAGGIO (MG/DIE MEDIA)	1564	577			
ANNI SOSPENSIONE (MEDIA)					
EMOGLOBINA GLICATA (% MEDIA)	7,06	1,18	7,2	1,4	0,81
CREATININEMIA (MG% MEDIA)	0,89	0,21	0,98	0,3	0,007
SÌ GASTROPROTETTORI	155	39,6 %	59	40,9 %	0,78
NO GASTROPROTETTORI	236		85		
VIT.B12 (PG/ML MEDIA)	317	165	425	214	<0,0001
VIT.B12 <= 200 PG/ML	84	20,8 %	11	7,4 %	0,0001

(p=0,003) e con gli anni di diabete (p=0,0006); sono correlati positivamente con l'emoglobina glicata (p=0,034), cioè i valori plasmatici della vitamina aumentano parallelamente al grado di scompenso metabolico.

In tabella 3, inoltre, sono riportati i risultati di un'ulteriore analisi condotta solo nei soggetti in terapia con metformina, tra questi i valori di vitamina B12 risultano correlati negativamente con gli anni di uti-

lizzo del farmaco (p=0,018) e con il dosaggio della metformina (p<0,001).

I soggetti che utilizzano i gastroprotettori fanno registrare mediamente valori più bassi di vitamina B12; per valutare meglio questa relazione è stata condotta un'analisi aggiuntiva con il test U di Mann Whitney, mettendo a confronto le due medie di valori plasmatici della vitamina, fra coloro che erano in terapia con gastroprotettori e coloro che non assumevano questi farmaci; in questa analisi sono stati aggiunti anche i dati relativi ai pazienti che avevano sospeso la metformina (i risultati sono riportati in tabella 4). I valori di Cobalamina sono mediamente più bassi nei soggetti in terapia con gastroprotettori, anche se per poco non si raggiunge la significatività statistica (p=0,06).

Tabella 3 | Correlazione fra i valori della B12 e le variabili quantitative indicate in tabella, l'analisi è stata condotta solo nei pazienti con il dato registrato, p value calcolato con coefficiente di Spearman.

	P VALUE	TIPO CORRELAZIONE
ETÀ	0,003	Relaz. Negativa
ANNI DIABETE	0,0006	Relaz. negativa
ANNI TERAPIA METFORMINA	0,017	Relaz. negativa
DOSAGGIO METFORMINA	<0,0001	Relaz. negativa
EMOGLOBINA GLICATA %	0,034	Relaz. Positiva
CREATININEMIA MG%	0,43	Relaz. Negativa

Tabella 4 | Confronto fra i valori della vitamina B12 plasmatica nei soggetti in terapia con gastroprotettori e non gastroprotettori. L'analisi statistica è stata condotta con il test U di Mann Whitney.

Test per la differenza tra i valori della Vitamina B12 plasmatica: soggetti in terapia con gastroprotettori (numero pazienti = 231) vs no gastroprotettori (numero pazienti = 338)

p-value = 0,060

Al fine di valutare l'effetto significativo ed indipendente dell'utilizzo di metformina sui valori di vitamina B12, abbiamo condotto un'ulteriore analisi multivariata con la metodica della regressione multipla; abbiamo inserito tutte le variabili che all'analisi bivariata erano correlate con la variabile dipendente in esame, in particolare l'età, gli anni di diabete, l'emoglobina glicata, l'utilizzo o meno di gastroprotettori e abbiamo escluso i soggetti che avevano il dato mancante in una delle variabili inserite nel modello. I risultati hanno mostrato un'associazione significativa ed indipendente solo con la terapia con metformina, mentre l'età, gli anni di diabete e l'emoglobina glicata perdevano la significatività della relazione; l'utilizzo di gastroprotettori risulta correlato negativamente con i valori della vitamina, al limite della significatività ($p=0,07$) (Tabella 5).

La figura 1 rappresenta un diagramma boxplot nel quale sono evidenziati in maniera più visibile e immediata gli effetti della terapia con metformina e con gastroprotettori sui valori plasmatici della vitamina B12. Sono messi a confronto i valori della cobalamina plasmatica in quattro gruppi di pazienti a seconda del trattamento con metformina e gastroprotettori. Le medie più basse sono quelle dei pazienti in terapia con metformina, l'aggiunta del gastroprotettore abbassa le medie sia nei pazienti in trattamento con metformina che non, tuttavia, stando ai nostri dati, questo effetto si fa sentire maggiormente in coloro che non assumono metformina ($p=0,038$), mentre l'effetto è minore e non significativo nei soggetti in trattamento con metformina ($p=0,31$).

DISCUSSIONE E LIMITI

DELLO STUDIO

Il nostro è uno dei pochi studi osservazionali condotti su una casistica italiana di soggetti afferenti ai centri di diabetologia, nei quali vengono valutati i valori

plasmatici della vitamina B12 allo scopo di evidenziare la prevalenza di stati carenziali e correlarli con alcune caratteristiche, in particolare l'utilizzo della metformina.

I nostri dati confermano che la terapia con metformina è associata a valori significativamente più bassi di vitamina B12, un ulteriore dato di coerenza del nostro lavoro è che i valori plasmatici della vitamina sono più bassi nei pazienti che assumono dosaggi più elevati di metformina o la assumono da più tempo.

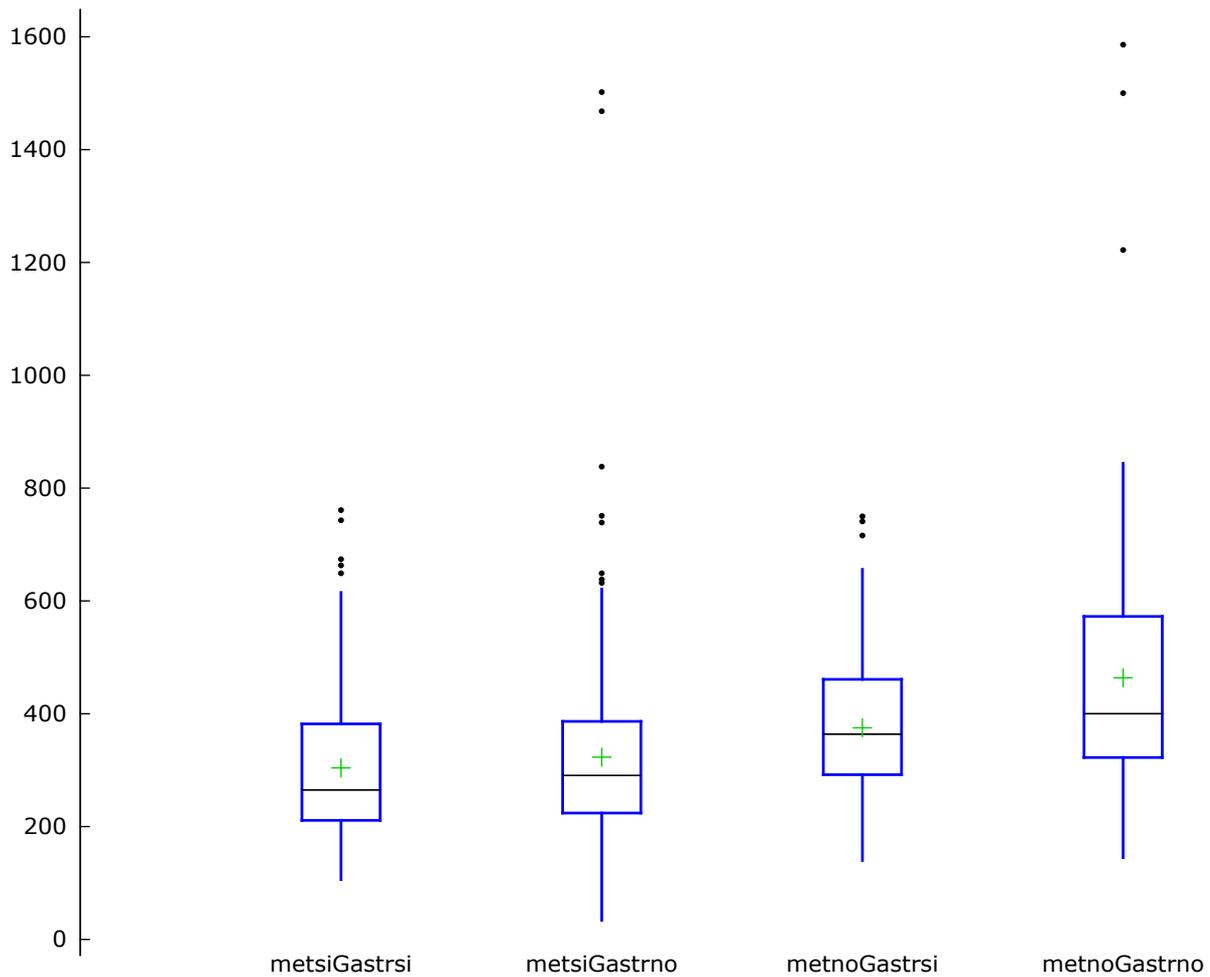
I valori plasmatici di Cobalamina risultano essere anche correlati con altre variabili, in accordo con quanto si legge in letteratura: in particolare si riducono con l'avanzare dell'età e degli anni di diabete e con l'utilizzo di farmaci gastroprotettori; inoltre aumentano con l'aumentare dei valori dell'emoglobina glicata.

Quest'ultimo dato si potrebbe spiegare tenendo presente che, nella nostra casistica, i soggetti non in terapia con metformina, sono spesso soggetti con diabete di nuova diagnosi, più giovani e in scompenso metabolico, mostrano valori di emoglobina glicata lievemente più alti di coloro che usano metformina, anche se in maniera non significativa. I soggetti in trattamento con metformina sono in trattamento da più anni e sono meglio compensati, pertanto la differenza sarebbe in realtà dovuta all'età e all'utilizzo o meno della metformina. Altra spiegazione potrebbe essere che i soggetti meglio compensati seguono una dieta più rigorosa e pertanto è più probabile che possano incorrere in un deficit vitaminico. I dati che abbiamo trovato in letteratura sono pochi e in contrasto tra loro^(23,24); occorrono ulteriori studi per poter chiarire la reale sussistenza di questa correlazione fra emoglobina glicata e valori plasmatici della vitamina B12.

Dall'analisi multivariata, mettendo in campo diverse variabili, risulta che l'utilizzo della metformina è il fattore che condiziona maggiormente i valori pla-

Tabella 5 | Regressione multivariata: variabile dipendente rappresentata dai valori plasmatici della vitamina B12 e variabili indipendenti indicate in tabella. Analisi statistica condotta con il metodo dei minimi quadrati (OLS), usando 492 osservazioni, esclusi i dati con valore mancante in uno qualsiasi dei predittori.

VARIABILE DIPENDENTE: VITAMINA B12				
	COEFFICIENTE	ERRORE STD.	RAPPORTO T	P VALUE
CONST	153,791	87,4182	1,759	0,0792
METFORMINA Si=1-NO=2	110,407	20,5433	5,374	<0,0001
ETÀ	-0,782362	0,856869	-0,913	0,3617
ANNI DIABETE	0,551251	1,0346	0,5328	0,5944
EMOGLOBINA GLICATA	7,18539	6,16989	1,165	0,2448
GASTROPROTETTORI Si=1-NO=2	29,5118	16,4514	1,794	0,0735



Prima colonna: soggetti in terapia sia con metformina che con gastroprotettori (mediana:265)

Seconda colonna: soggetti in terapia con metformina e non gastroprotettori (mediana:290)

Terza colonna: soggetti non metformina ma in terapia con gastroprotettori (mediana:364)

Quarta colonna: soggetti non in terapia con metformina né gastroprotettori (mediana:400)

Test U Mann Whitney

Prima vs seconda colonna: $p=0,31$

Terza vs quarta colonna: $p=0,038$

Figura 1 | Confronto valori di cobalamina plasmatica (pg/ml), soggetti divisi in quattro gruppi a seconda del trattamento con metformina e gastroprotettori.

smatici della vitamina B12, infatti risulta essere più importante dell'età, degli anni di malattia, del grado di compenso metabolico e anche dell'utilizzo o meno dei gastroprotettori, tutti fattori che in questa analisi non raggiungono la significatività statistica come predittori dei valori plasmatici della vitamina.

Il nostro studio sul rischio di deficit di vitamina B12 nelle persone con diabete trattate cronicamente con metformina presenta risultati rilevanti e potenziali risvolti clinici non trascurabili, pro-

prio per questi motivi i dati in esso contenuti meriterebbero di essere confermati su più vasta scala e su più centri. Inoltre, il dosaggio della vitamina B12, al momento, non è compreso nelle prestazioni essenziali rimborsate per le persone con diabete; se il dato venisse confermato, si potrebbe proporre l'inserimento dell'esame nelle persone trattate con metformina.

Di seguito provvediamo a segnalare alcuni limiti dello studio.

Non è stato possibile eseguire il dosaggio della vitamina B12 plasmatica in un unico laboratorio centralizzato, anche se è stato condotto con lo stesso metodo della chemiluminescenza, per tale motivo i dosaggi eseguiti in laboratori diversi potrebbero essere non completamente omogenei tra loro.

I due gruppi di pazienti, in trattamento con metformina e non, risultano omogenei per sesso, creatinemia e utilizzo di gastroprotettori ma sono diversi fra loro per alcune caratteristiche, in particolare la numerosità del campione, l'età e gli anni di malattia che sono maggiori nel primo gruppo, mentre l'emoglobina glicata è lievemente maggiore nel secondo gruppo; questa non omogeneità potrebbe essere responsabile di un bias nei risultati ottenuti.

I valori della creatinina plasmatica sono mediamente più alti nei soggetti che non assumono metformina, anche se questi ultimi risultano essere più giovani e con meno anni di diabete, si tratta di un dato per il quale non riusciamo a trovare una spiegazione, probabilmente dovuto a qualche fattore che non è stato analizzato.

Non è stata fatta una valutazione degli eventuali sintomi da carenza della vitamina, quali l'anemia macrocitica e i disturbi neurologici, che si possono accompagnare ai valori plasmatici bassi della vitamina, pertanto non conosciamo la prevalenza delle alterazioni cliniche e la correlazione con i valori plasmatici della vitamina.

CONCLUSIONI

Il nostro studio, in accordo con altri Autori, conferma che la prevalenza di deficit di vitamina B12 nei soggetti in trattamento con metformina è piuttosto alta, il 20,8 %, pertanto è opportuno dosare i valori plasmatici della vitamina in tutti i diabetici in trattamento cronico con il farmaco, soprattutto se a dosaggi più elevati e da maggior tempo. Secondo i nostri dati, l'eventuale uso di gastroprotettori nei soggetti in terapia con metformina non sembra avere un importante effetto additivo nel ridurre i valori plasmatici della vitamina, tuttavia nel gruppo di soggetti non in trattamento con metformina, questo effetto è statisticamente significativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio ARNO Diabete 'Il Profilo assistenziale della popolazione con diabete' Rapporto 2017 - vol. XXX - Collana 'Rapporti ARNO'
2. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J* 19:685-687, 1971.

3. de Jager J, Kooy A, Leher P, Wulfele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 20:c2181, 2010.
4. Beulens JW, Hart HE, Kuijs R, Kooijman-Buiting AM, Rutten GE. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol* 52:47-53, 2014.
5. Calvo Romero JM, Ramiro Lozano JM. Vitamin B(12) in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Endocrinol Nutr* 59:487-490. 2012.
6. de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med* 71:386-390, 2013.
7. Caspary WF, Creutzfeldt W. Analysis of the inhibitory effect of biguanides on glucose absorption: inhibition of active sugar transport. *Diabetologia* 7:379-385, 1971.
8. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 15:264, 2004.
9. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 23:1227-1231, 2000.
10. Schafer G. Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological membranes. *Biochem Pharmacol* 15:2015-2024, 1976.
11. Carmel R, Rosenberg AH, Lau KS, Streiff RR, Herbert V. Vitamin B12 uptake by human small bowel homogenate and its enhancement by intrinsic factor. *Gastroenterology* 56:548-555, 1969.
12. Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand ? *J Pharm Pharm Sci* 19:382-398, 2016.
13. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie* 95:1002-1007, 2013.
14. Kristiansen M, Kozyraki R, Jacobsen C, Nexø E, Verroust PJ, Moestrup SK. Molecular dissection of the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, discloses regions important for membrane association and ligand binding. *J Biol Chem* 274:20540-20544, 1999.
15. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 57:422-428, 2004.
16. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, et al. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med* 22:528-34, 2009.
17. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 35:327-33, 2012.
18. Hermann LS, Nilsson B, Wettre S. Vitamin B12 status of patients treated with metformin: a cross-sectional cohort study. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 4:401-6, 2004.
19. Leung S, Mattman A, Snyder F, et al. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients. *Clin Biochem* 43:759-60, 2010.

20. Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 57:46-9, 2011.
21. Ko SH, Ko SH, Ahn YB et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 29:965-72, 2014.
22. Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, et Al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 134:473-479, 2016.
23. Akabwai GP, Kibirige D, Mugenyi L, et al. Vitamin B12 deficiency among adult diabetic patients in Uganda: relation to glycaemic control and haemoglobin concentration. *J Diabetes Metab Disord* 15:26, 2016.
24. Lee YJ, Wang MY, Lin MC, Lin PT. Associations between Vitamin B-12 Status and Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Vegetarians and Omnivores. *Nutrients* 8:118, 2016.

RESEARCH ARTICLE

Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario

Diabetes management in patients with cancer: the experience of a tertiary referral centre

A.C. Fracchia¹, A. Ragni¹, V. D'Angelo¹, A. Nervo¹, E. Arvat^{1,2}, M. Gallo²

¹ Università degli Studi di Torino, ² SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Corresponding author: mgallo4@cittadellasalute.to.it

ABSTRACT

Aim of the study Management of diabetes in oncological patients has critical aspects. Even if the treatment of patients with combined diabetes and cancer is getting more and more common, no shared strategies or dedicated guidelines exist, at present. This study aims at analyzing the characteristics of the population referred and the activities carried out in a centre specifically dedicated to the management of diabetes in oncological patients.

Design and methods The study retrospectively evaluated the population referred to a dedicated Centre in a tertiary university hospital in Turin, Italy, between January 2013 and December 2017. The clinical features at presentation, the cancer therapies, and the clinical management of diabetes of 167 consecutive patients have been analyzed. Furthermore, we evaluated the compliance to the process indicators as well as to the outcome indicators issued in the Clinical Pathway for the management of diabetes in cancer patients, edited by the Oncology Network of Piemonte and Valle d'Aosta.

Results The clinical features of the population referred to the Centre were very heterogeneous. About 80% of the patients were treated with corticosteroids, while 11% were treated with targeted therapies that could potentially affect their glucose metabolism. Insulin was the most commonly prescribed drug during the first visit and thereafter. As for the other antidiabetic drugs, metformin was the second mostly used treatment, followed by pioglitazone, DDP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and glinides. The process and outcome indicators have all been complied to.

Conclusions Diabetes management in patients with cancer often reveals to be challenging due to the complexity of the clinical situation of patients, their nutritional problems, the cancer and supportive therapies (especially glucocorticoids). Insulin therapy proved to be the most widely used treatment because of its efficacy, flexibility, and positive effects over fatigue and appetite. Other antidiabetic therapies can also be effective, albeit paying particular attention to liver, kidney, and pulmonary functions and to their tolerability. The clinical assistance to patients



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A.C. Fracchia, A. Ragni, V. D'Angelo, A. Nervo, E. Arvat, M. Gallo (2019) Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario. JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2018

Accepted December, 2018

Published February, 2019

Copyright © 2019 Fracchia et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

with both diabetes and cancer must be individualized and should involve the caregivers. The prognosis and the goal to achieve should be considered in order to define the most appropriate glycaemic target, the frequency of blood glucose monitoring, and the choice of antidiabetic therapy. A growing and closer cooperation among oncologists and endocrinologist comes out to be essential to achieve this goal.

Key words diabetes mellitus, cancer, appropriateness, care pathways.

RIASSUNTO

Obiettivo dello studio La gestione del diabete nel paziente oncologico presenta numerose criticità. Sebbene sia sempre più comune l'evenienza di dover trattare soggetti contemporaneamente affetti da diabete e da patologie tumorali, non esistono attualmente strategie condivise o linee guida dedicate su quale sia il miglior modo per gestire questi casi. Questo studio ha lo scopo di analizzare la popolazione afferente e le attività svolte in un centro specificamente dedicato alla gestione del diabete nel paziente oncologico.

Disegno e metodi Lo studio ha valutato retrospettivamente la popolazione afferente all'ambulatorio "Urgenze endocrino-metaboliche del paziente oncologico" dell'AOU Città della Salute di Torino tra gennaio 2013 e dicembre 2017. Dei 167 pazienti consecutivi seguiti sono state valutate le caratteristiche cliniche di presentazione, i trattamenti antitumorali effettuati e la gestione clinica del diabete. La valutazione dell'attività clinica si è basata sull'analisi delle terapie effettuate alla prima visita e durante il follow-up, e sul rispetto degli indicatori di processo e di outcome formulati sulla base delle indicazioni presenti nel PDTA sulla gestione del paziente oncologico con diabete della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

Risultati La popolazione afferente si è dimostrata molto eterogenea per quanto riguarda le caratteristiche cliniche di presentazione. L'80% circa dei soggetti afferenti all'ambulatorio assumeva terapia steroidea, mentre l'11% assumeva targeted therapies potenzialmente diabetogene. La terapia antidiabetica maggiormente prescritta è risultata l'insulina, seguita da metformina, pioglitazone, inibitori del DPP-4, dell'SGLT-2 e glinidi. Gli indicatori di processo e di outcome valutati sono stati tutti rispettati.

Conclusioni La gestione del diabete nel paziente oncologico presenta criticità legate alla situazione contingente del paziente, ai suoi problemi nutrizionali, ai

trattamenti antitumorali e alle terapie di supporto, tra le quali spicca il largo impiego di steroidi. L'insulina è risultato essere il farmaco più utilizzato grazie alla sua efficacia, flessibilità e al suo effetto favorevole sulla fatigue e l'appetito. Anche altri farmaci antidiabetici sono utilizzabili, ponendo particolare attenzione alla funzionalità d'organo del paziente e alla loro tollerabilità. Il percorso assistenziale-terapeutico deve essere individualizzato e deve coinvolgere gli eventuali caregiver: i target glicemici da perseguire, la frequenza dei controlli glicemici e la scelta della terapia devono essere impostati sulla base della prognosi e degli obiettivi globali specifici per ciascuna situazione. Una gestione integrata tra oncologi e diabetologi risulta fondamentale, al di là dell'aspetto clinico, per offrire al paziente il percorso di cure più appropriato.

Parole chiave diabete mellito, neoplasie, appropriatezza, PDTA.

INTRODUZIONE

La diffusione dello stile di vita occidentale, negli ultimi decenni, ha determinato un rapido e progressivo incremento della prevalenza dell'obesità e del diabete mellito a livello mondiale. L'invecchiamento della popolazione, l'urbanizzazione, i cambiamenti dello stile di vita e – verosimilmente – l'inquinamento ambientale hanno contribuito alla diffusione del diabete tipo 2 (DM2) e, conseguentemente, a quella delle sue complicanze, con riduzione della qualità di vita e della sopravvivenza degli individui affetti. A oggi, a livello mondiale, circa 366 milioni di persone risultano affette da DM e si suppone che nel 2030 saranno circa 522 milioni⁽¹⁾.

Consolidate evidenze dimostrano l'esistenza di un'associazione tra obesità, DM2 e incidenza di tumori, soprattutto per alcune sedi specifiche come fegato, pancreas, colon-retto, vescica ed endometrio. Anche per il diabete tipo 1 (DM1) è stato osservato un aumento dell'incidenza di alcune neoplasie (stomaco, endometrio e cervice uterina), anche se i dati epidemiologici sono più controversi e i meccanismi fisiopatologici alla base di tale associazione differenti^(2,3). Dati relativi alla situazione italiana, ottenuti recentemente attraverso l'analisi del Registro dei soggetti diabetici e del Registro Tumori della provincia di Reggio Emilia, hanno confermato un'incidenza complessiva di tumori maggiore tra i soggetti con DM2 (IRR=1,22, 95% IC 1,15-1,29), in particolare per il carcinoma del fegato, del pancreas, del colon-retto e della vescica in entrambi i sessi, e dell'endometrio per le donne. L'incidenza di tumore nei pazienti af-

fetti da DM1, invece, si è dimostrata simile al resto della popolazione⁽⁴⁾.

Anche la mortalità per cause oncologiche è aumentata tra i soggetti affetti da diabete. Uno studio effettuato nella regione Veneto ha riscontrato un aumento del 30% del rischio di morte per cancro nelle persone affette da diabete, che risultava addirittura raddoppiato per i soggetti affetti da epatocarcinoma o da carcinoma del pancreas. È stato inoltre riscontrato un aumento della mortalità per neoplasie del polmone e del colon-retto per gli uomini, e di quelle alla mammella e all'utero per le donne⁽⁵⁾. Anche lo studio DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), precedentemente, aveva riscontrato un rischio simile nei soggetti affetti da diabete o da pre-diabete, indipendentemente dal loro sesso o BMI⁽⁶⁾. Il rischio di mortalità risulta aumentato anche escludendo le diagnosi di tumore effettuate entro un anno dall'insorgenza di diabete (per escludere il rischio di *reverse bias*), e riguarda soprattutto i soggetti trattati farmacologicamente (in particolar modo con insulina). I pazienti con diabete presentano una prognosi oncologica peggiore probabilmente a causa delle comorbilità associate alla patologia, a un ritardo nella diagnosi di malattia neoplastica, a trattamenti meno aggressivi e a un maggior tasso di complicanze delle terapie antitumorali⁽⁷⁾.

La gestione del diabete nel paziente oncologico presenta numerose criticità. Obiettivo dello specialista deve essere migliorare la qualità di vita del paziente, evitare sintomi derivanti da condizioni di iperglicemia e ipoglicemia, e impostare una terapia adeguata in base all'aspettative di vita e alle eventuali comorbilità. In assenza di linee guida dedicate, la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ha recentemente redatto un "Protocollo per la gestione del paziente oncologico con diabete mellito"⁽⁸⁾. Si tratta di un Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA), ossia di uno strumento operativo per poter gestire al meglio, in maniera integrata e qualificata, nonché omogenea tra i diversi Centri Regionali, l'iter assistenziale e di cura del paziente. In esso viene descritta la sequenza di azioni che devono essere svolte dai professionisti che potenzialmente possono intervenire nella gestione di questo specifico problema di salute. Ogni figura professionale ha una specifica responsabilità all'interno del percorso diagnostico-terapeutico e, nell'erogare le prestazioni assistenziali, deve perseguire standard clinici e organizzativi ben definiti. Tale PDTA è recentemente servito come traccia per la realizzazione del documento "Profilo di cura del paziente oncologico con

Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario

diabete mellito ricoverato in ospedale", redatto dal Gruppo di Lavoro interassociativo AMD-AIOM (Associazione Medici Diabetologi-Associazione Italiana Oncologia Medica) "Diabete e Tumori"⁽⁹⁾.

Presso il COES (Centro Onco-Ematologico Subalpino) dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, da diversi anni è attivo un Servizio ambulatoriale per la gestione delle complicanze metaboliche dei trattamenti antitumorali, rivolto ai pazienti oncologici con diabete seguiti dall'Ospedale e costruito sul principio di una gestione condivisa e vicina tra endocrinologi/diabetologi, oncologi, onco-ematologi e nutrizionisti.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo di questo studio è descrivere la popolazione afferente e le attività svolte presso tale ambulatorio, analizzando retrospettivamente la compliance con alcuni dei principali indicatori di processo e di outcome descritti nel PDTA sulla gestione del diabete nel paziente oncologico dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e nel documento congiunto AMD-AIOM.

MATERIALI E METODI

Questo studio ha valutato retrospettivamente la popolazione afferente all'ambulatorio "Urgenze endocrino-metaboliche del paziente oncologico" (SCDU "Endocrinologia Oncologica" dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino) tra gennaio 2013 e dicembre 2017.

La ricerca dei soggetti transitati presso l'ambulatorio è stata effettuata con l'utilizzo del sistema informatico gestionale aziendale "TrakCare", incrociando i risultati ottenuti con l'archivio dei soggetti iscritti da tale ambulatorio al Registro Regionale Diabetici della Regione Piemonte.

Dei soggetti selezionati sono state valutate:

- caratteristiche cliniche di presentazione (patologia di partenza, pregressa diagnosi di diabete, performance status, grado di compenso glicemico iniziale);
- terapie antitumorali effettuate, con particolare attenzione ai trattamenti steroidei (tipo di steroide, schema di somministrazione) e alle terapie potenzialmente diabetogene (inibitori tirosin chinasici [TKI], inibitori del checkpoint immunitario);
- trattamento antidiabetico: terapia prescritta, eventi avversi, gestione domiciliare, esiti.

Per la valutazione del performance status è stata utilizzata la scala ECOG (Eastern Oncology Cooperative Group), mentre per la categorizzazione del compenso glicemico iniziale è stata utilizzata la definizione di iperglicemia secondo i Common Toxicities Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 4.03 (Tabella 1⁽¹⁰⁾).

L'analisi dell'attività del Centro ha riguardato la terapia antidiabetica prescritta alla prima visita e durante il follow-up, nonché il rispetto o meno di indicatori di processo e di outcome formulati sulla base di quanto descritto nel PDTA per la gestione del diabete nel paziente oncologico dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e nel documento congiunto AMD-AIOM⁽⁹⁾ (Tabella 2).

Per valutare se gli indicatori di processo e di outcome fossero stati rispettati sono stati selezionati solo i pazienti con follow-up di durata maggiore a 60 giorni, poiché una durata inferiore avrebbe pregiudicato l'attendibilità di tale analisi. La valutazione degli

eventuali episodi di ipo- o iperglicemia si è basata su quanto riportato nell'ultima visita, non essendo possibile nella maggior parte dei casi valutare gli ultimi tre mesi di vita del paziente.

RISULTATI

Analisi della popolazione afferente

Tra gennaio 2013 e dicembre 2017 sono afferiti all'ambulatorio 167 soggetti: 102 (61%) maschi e 65 (39%) femmine; età (media ± DS) 66 ± 12 anni; il 79% dei pazienti era affetto da un tumore solido, il 21% da neoplasie ematologiche (Figura 1). Tra i tumori solidi i più rappresentati sono risultati quelli a partenza gastro-intestinale (39%), seguiti da quello del polmone (50%).

Dei 167 pazienti, 81 (49%) avevano già una diagnosi di diabete precedente la diagnosi tumorale; la maggior parte però era in terapia con sola dieta o metformina (Figura 2).

Al momento della prima visita tutti i pazienti presentavano un ECOG ≤ 3; solo 12 soggetti presentavano un compenso glicemico di grado 4, gli altri mostravano un compenso di grado ≤ 3 (Figura 3).

Per quanto riguarda le terapie antitumorali solo l'11% dei pazienti era trattato con farmaci biologici potenzialmente diabetogeni (es. TKI o inibitori del check-point immunitario), mentre il 77% aveva assunto o stava assumendo terapia steroidea. Tra gli steroidi il desametasone e il prednisone sono risultate le uniche molecole utilizzate (soprattutto il desametasone per le neoplasie solide e il prednisone per quelle ematologiche), sep-

Tabella 1 | Gradi di scompenso glicemico secondo i CTCAE ver. 4.03.

GRADO 1	Glicemia a digiuno <160mg/dl
GRADO 2	Glicemia a digiuno 160-250mg/dl
GRADO 3	Glicemia a digiuno 250-500mg/dl
GRADO 4	Glicemia a digiuno 500 mg/dl
GRADO 5	Morte

Tabella 2 | Indicatori di processo e di outcome derivati dal PDTA Aziendale e dal documento congiunto AMD-AIOM.

INDICATORI DI PROCESSO	INDICATORI DI OUTCOME
Numero di pazienti oncologici con diabete addestrati al monitoraggio glicemico sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti	Pazienti oncologici con diabete con glicemia media a target (individualizzato in base alla prognosi) sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Numero di pazienti oncologici con diabete che effettuano correttamente il monitoraggio glicemico sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti	Pazienti oncologici con diabete con episodi di glicemia >360mg/dl negli ultimi 3 mesi di vita sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Numero di pazienti oncologici con diabete addestrati all'autogestione della terapia insulinica sul totale dei soggetti oncologici con diabete in terapia insulinica seguiti	Pazienti oncologici con diabete con episodi di ipoglicemia severa (<70mg/dl) negli ultimi 3 mesi di vita sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Numero di pazienti oncologici con diabete forniti di schemi per la variazione della terapia insulinica rapida sul totale dei soggetti oncologici con diabete in terapia insulinica seguiti	Pazienti oncologici con diabete che non hanno dovuto sottoporsi a restrizioni dietetiche a causa del diabete sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Numero di pazienti oncologici con diabete in terapia insulinica sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti	Pazienti oncologici con diabete con < 2-3 controlli di glicemia capillare al giorno negli ultimi 3 mesi di vita sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Durata media del follow-up diabete-oncologico	

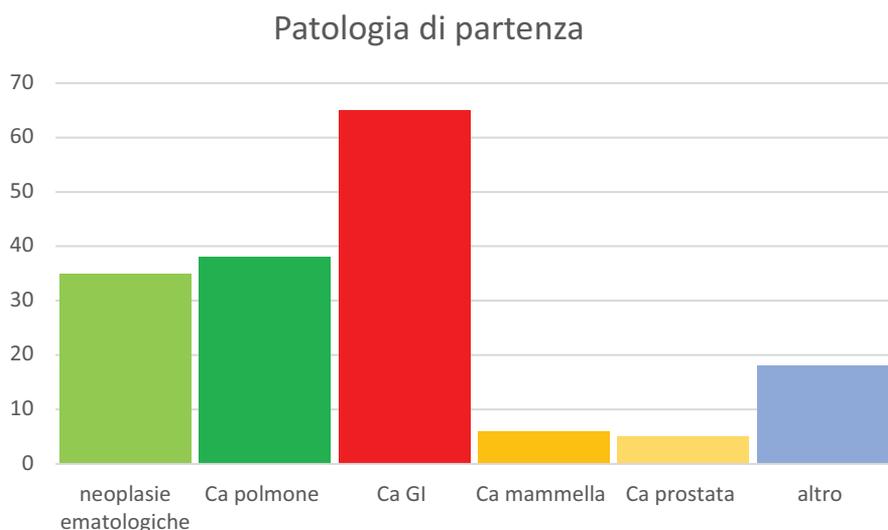


Figura 1 | Patologia oncologica di partenza.

pur con modalità eterogenee in termini di assunzione (schemi ciclici o cronici), durata e posologia.

ANALISI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA

Al termine della prima visita, il trattamento antidiabetico impostato con maggiore frequenza è risultato l'insulina, nonostante solo una modesta percentuale dei pazienti (8%) presentasse controindicazioni assolute all'utilizzo di antidiabetici non insulinici (5 pazienti insufficienza epatica, 1 insufficienza renale, 7 insufficienza respiratoria gravi)(Figura 4a). L'insulina è stato il farmaco utilizzato con maggiore frequenza anche nel corso del follow-up, seguito da metformina, pioglitazo-

ne, inibitori della SGLT2, inibitori della DDP-4 e glinidi (Figura 4b).

Per quanto riguarda gli indicatori di processo, l'80% dei pazienti ha ricevuto addestramento all'automonitoraggio glicemico e, di questi, il 74% ha dimostrato di saperlo eseguire correttamente. La quasi totalità dei soggetti è stata posta in terapia insulinica e ha eseguito addestramento per l'autogestione della stessa; solo il 2% dei pazienti posti in terapia insulinica con analoghi rapidi ai pasti non ha ricevuto schemi per la modificazione della dose di insulina da iniettare (Tabella 3). La durata media del follow-up è risultata di 128,48 giorni, mentre il numero medio di visite effettuate è stato 3,52; il 20% dei pazienti ha eseguito una sola visita.

Trattamenti pregressi

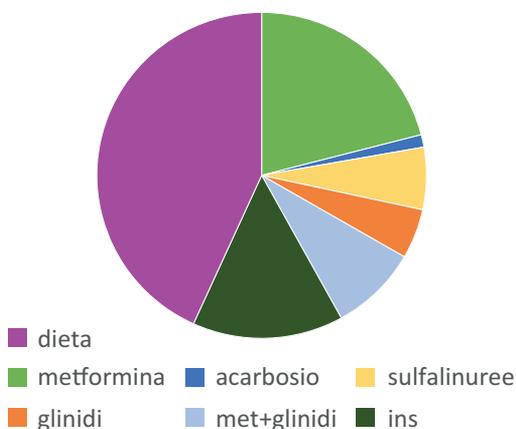


Figura 2 | Trattamento antidiabetico precedente la diagnosi tumorale.

Compenso glicemico iniziale

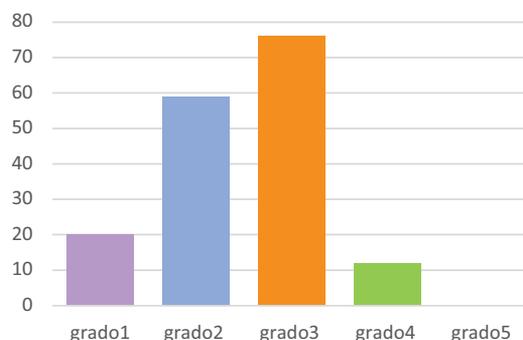


Figura 3 | Grado di compenso glicemico iniziale secondo i criteri CTCAE.

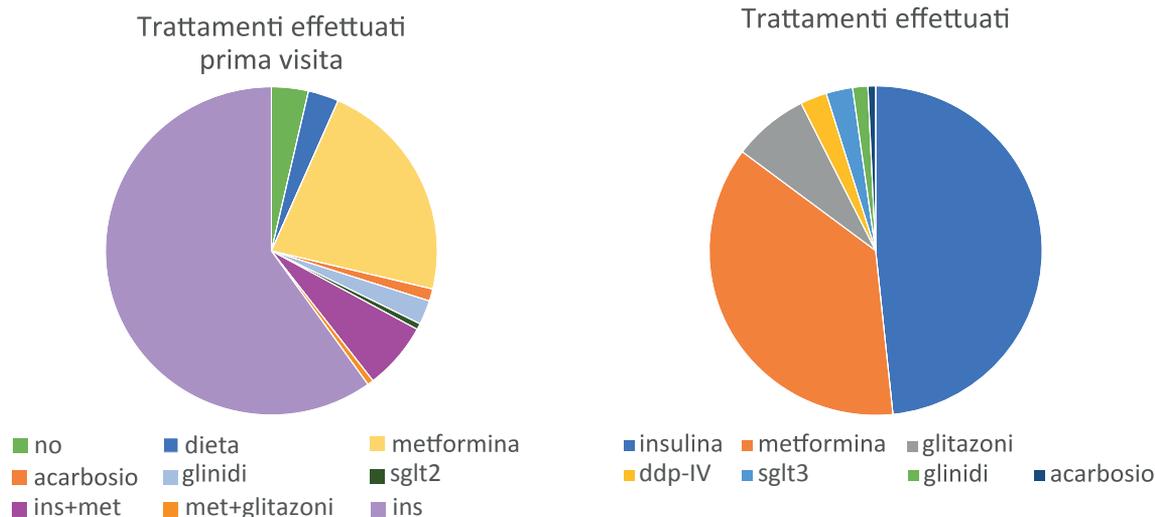


Figura 4 | Trattamenti antidiabetici prescritti: a) alla prima visita; b) nel corso del follow-up.

Dei 66 soggetti con follow-up sufficiente per la valutazione del dato, al momento dell'ultima visita la maggior parte presentava una glicemia media a target (individualizzato in base alla prognosi); il numero degli episodi di glicemia >360mg/dl è risultato

circa il quadruplo di quelli con glicemia <70mg/dl. La quasi totalità dei pazienti al momento dell'ultima visita seguiva una dieta libera, priva di restrizioni alimentari e doveva sottoporsi a un numero di controlli giornalieri di glicemia capillare <2 (Tabella 3).

Tabella 3 | Analisi del rispetto degli indicatori di processo e di outcome. Nella tabella sono riportati i dati principali relativi all'analisi del rispetto degli indicatori di processo e di outcome derivati dal PDTA Aziendale e dal documento congiunto AMD-AIOM, effettuata sui pazienti con follow-up di durata maggiore a 60 giorni.

INDICATORI DI PROCESSO	
Educazione al monitoraggio glicemico Sì (%)	134 (80)
Monitoraggio glicemico corretto Sì (%) No (%)	99 (74) 12 (9)
Terapia insulinica Sì (%)	131 (78)
Educazione all'autogestione insulina (%)	117 (89)
Schemi variazione insulina (%)	94 (98)
Follow-up Durata media (giorni) Numero medio di visite 1 sola visita (%)	128,48 3,52 34 (20)
INDICATORI DI OUTCOME	
Glicemia a target (%)	44 (67)
Episodi di iperglicemia (>360mg/dl) (%)	22 (33)
Episodi di ipoglicemia (<70mg/dL) (%)	5 (8)
Nessuna restrizioni alimentari (%)	58 (88)
< 2 controlli glicemici/die (%)	49 (74)

DISCUSSIONE

Nonostante il diabete e il cancro siano due condizioni la cui prevalenza è in rapido aumento, non esistono linee guida espressamente dedicate alla gestione del diabete in caso di concomitante patologia tumorale. Il documento prodotto recentemente dal Gruppo di Lavoro interassociativo AMD-AIOM "Diabete e Tumori" aveva quindi lo scopo di tentare di colmare una lacuna nella letteratura e di fornire alcune indicazioni per rendere il più possibile omogenea l'assistenza a questi soggetti nell'ambito del territorio nazionale⁽⁹⁾. Questo studio ha l'obiettivo di analizzare la popolazione afferente e le attività svolte nell'unico centro nazionale, limitatamente alle nostre conoscenze, specificatamente dedicato alla gestione del diabete nel paziente oncologico, e di confrontare tali attività con alcuni dei principali indici di performance e di outcome inseriti nel documento AMD-AIOM.

La popolazione afferente al Centro si è rivelata piuttosto eterogenea per quanto riguarda le caratteristiche cliniche considerate. Dall'analisi è emerso che circa la metà dei soggetti presentava già DM al momento della prima valutazione; tra di essi la maggior parte era in terapia con sola dieta o assumeva metformina. Quasi l'80% della popolazione analizzata assumeva terapia steroidea, prevalentemente in maniera cronica, mentre solo una minoranza era trattata con farmaci antitumorali di nuova generazione in grado d'interferire sfavorevolmente con il metabolismo glucidico.

L'analisi dei trattamenti antidiabetici prescritti al momento della prima visita ha confermato come l'insulina rappresenti l'indicazione più comune (60% dei casi), seguita da metformina (22%) e da altri farmaci antidiabetici a bassissimo rischio di ipoglicemie. Solo 13 pazienti presentavano controindicazioni assolute all'utilizzo di antidiabetici non insulinici; a tal proposito, tuttavia, è opportuno considerare, nel corso della valutazione, la possibile evolutività del quadro clinico, che talvolta può condurre ad insufficienza d'organo nelle settimane o nei mesi successivi. Confrontando le prescrizioni fornite nel corso del follow-up con il trattamento impostato al momento della prima visita, 31 pazienti ai quali erano stati inizialmente prescritti antidiabetici orali sono passati a terapia insulinica, verosimilmente per il peggioramento del compenso glicemico o della funzionalità d'organo.

Gli outcome di processo presi in considerazione sono stati, nella maggior parte dei casi, rispettati. L'80% dei pazienti è stato addestrato, direttamente o tramite l'assistenza di un caregiver, al monitoraggio

Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario

dei valori glicemici mediante utilizzo di glucometro, e di questi il 74% ha dimostrato di effettuarlo correttamente. Nonostante gli studi sull'efficacia dell'automonitoraggio glicemico tramite glucometro abbiano riportato risultati contrastanti tra i soggetti non insulino-trattati, in caso di diabete metastoroido o di terapie potenzialmente diabetogene tale pratica risulta fondamentale, in quanto permette di controllare l'alterazione dei livelli glicemici in momenti diversi della giornata. Lo studio di Bonomo, lo studio STeP, il ROSES e il PRISMA⁽¹¹⁻¹⁴⁾ hanno evidenziato come l'efficacia del monitoraggio glicemico nel miglioramento del compenso metabolico si concretizzi solo nel caso in cui esso sia accompagnato da uno specifico percorso educativo. Specialmente nel caso di concomitante patologia oncologica, data la complessità della situazione generale, tale percorso deve essere individualizzato in base alle esigenze del soggetto e deve coinvolgere anche gli eventuali caregiver⁽¹⁵⁾. L'alta percentuale di individui afferenti all'ambulatorio che al controllo hanno dimostrato di eseguire correttamente il monitoraggio glicemico deriva verosimilmente dalla grande attenzione che viene riservata alla componente educativa.

La durata media del follow-up è risultata di 128,48 giorni con un numero medio di visite di 3,52, ossia circa una visita ogni 40 giorni. Rispetto al soggetto diabetico non oncologico in buon compenso metabolico, gli individui afferenti all'ambulatorio "Urgenze endocrino metaboliche del paziente oncologico" effettuano visite di controllo a distanza più ravvicinata. Ciò è da imputare al fatto che si tratta generalmente di situazioni in cui è difficile raggiungere un compenso glicemico accettabile alla prima visita e spesso la terapia antidiabetica deve essere modificata sulla base dei cambiamenti apportati alle terapie antitumorali o ai trattamenti di supporto (es. modificazioni della terapia steroidea), o all'evoluzione della patologia di base.

Un dato da sottolineare è che il 20% circa dei pazienti ha eseguito una sola visita ed è stato perso al follow-up, principalmente a causa del peggioramento delle condizioni cliniche generali dovute al progredire della patologia di base, e quindi verosimilmente per l'invio tardivo alla valutazione diabetologica. Come dimostrano i risultati di una recente indagine italiana sulle abitudini terapeutiche e gestionali degli specialisti in caso di paziente oncologico con concomitante scompenso glicemico, la maggior parte degli oncologi non richiede invariabilmente una consulenza diabetologica, a causa forse di una ridotta sensibilità a tale problematica⁽¹⁶⁾.

Per quanto riguarda gli indicatori di outcome, la maggior parte dei pazienti al momento dell'ultima

visita presso l'ambulatorio presentava una glicemia media a target (quest'ultimo individualizzato in base alla situazione della malattia oncologica), il 33% aveva avuto episodi di glicemia >360mg/dl e solo l'8% episodi di ipoglicemia severa (<70mg/dl). Salvo particolari eccezioni, lo scopo della gestione del diabete in questa tipologia di soggetti non deve essere la prevenzione delle complicanze a lungo termine, ma il supporto delle esigenze nutrizionali e metaboliche del soggetto; l'impostazione del target glicemico da perseguire deve quindi essere individualizzata e basata sull'aspettativa di vita, sul rischio di ipoglicemie/ iperglicemie severe e sulla necessità di limitare i disagi aggiuntivi per il paziente^(15,17). Considerando tutti questi fattori, sono da considerare ragionevoli valori di glicemia compresi tra 120-270mg/dl; in caso di prognosi di settimane/giorni si possono considerare ragionevoli invece valori di 180-360mg/dl. In fase terminale compito dello specialista deve essere quello di garantire la miglior qualità di vita possibile, riducendo il numero degli accertamenti diagnostici da eseguire⁽¹⁷⁻²⁰⁾. A tal proposito il 74% dei pazienti afferenti all'ambulatorio effettuava, al momento dell'ultima visita, meno di 2 controlli giornalieri della glicemia capillare, in accordo con le raccomandazioni raccolte nel PDTA e nel documento congiunto AMD-AIOM⁽⁸⁻⁹⁾.

La cooperazione tra specialisti endocrinologi ed oncologi permette di svolgere meglio le mansioni e raggiungere più facilmente e più rapidamente gli obiettivi⁽²¹⁾. Al di là dell'aspetto clinico non è da sottovalutare l'aspetto logistico-organizzativo, che permette al soggetto di reperire presso un unico centro tutti gli specialisti necessari per le sue cure, riuscendo a far coincidere – quando possibile – tutte le visite in un'unica giornata. Tale strategia terapeutico-assistenziale è un cardine fondamentale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, che tende a porre il paziente al centro del processo di cura.

LIMITI DELLO STUDIO

Il limite principale dello studio, insito nella natura osservazionale dello stesso, è la valutazione retrospettiva della popolazione presa in esame, seguita presso un unico Centro. La ricerca tramite il sistema informatico TrakCare, inoltre, è risultata difficoltosa e lacunosa, inducendo così il rischio di errori a causa di dati mancanti o difficilmente rintracciabili.

Altri limiti dello studio sono il numero relativamente esiguo di pazienti (anche se va ricordato che si tratta

di una popolazione particolare di individui, con diabete e una comorbilità oncologica) e la mancanza di dati relativi ai casi persi al follow-up; è assai verosimile, considerata la tipologia clinica di pazienti, che una percentuale rilevante di tali soggetti abbia avuto un peggioramento delle condizioni generali tale da non ritenere necessario tornare a visita di controllo.

CONCLUSIONI

Questo studio descrive per la prima volta, limitatamente alle nostre conoscenze, l'esperienza di un centro dedicato specificatamente alla gestione del diabete nel paziente oncologico. L'importanza di tale descrizione deriva dalla mancanza di linee guida condivise e di studi d'intervento per la valutazione della miglior gestione del diabete in una situazione così complessa. Il diabetologo deve essere in grado di fronteggiare situazioni molto diverse tra loro, che necessitano di un percorso terapeutico individualizzato sulla base delle richieste e necessità del singolo. Fattori chiave da considerare, oltre al compenso glicemico iniziale, sono i trattamenti antitumorali (effettuati, in atto o programmati) e le eventuali terapie di supporto, in particolar modo quella steroidea. La scelta del target glicemico da perseguire e della terapia antidiabetica da prescrivere non possono prescindere dalla valutazione della prognosi del paziente: in corso di trattamenti antitumorali attivi l'obiettivo è garantire la minore tossicità metabolica possibile in relazione ai trattamenti effettuati, mentre in fase terminale lo scopo deve essere quello di garantire un'adeguata qualità di vita residua limitando il più possibile le procedure assistenziali e terapeutiche "invasive".

Infine, una gestione integrata tra endocrinologi/diabetologi, oncologi, nutrizionisti, specialisti in cure palliative e personale infermieristico, insieme all'istituzione (laddove possibile) di un ambulatorio specifico o di uno spazio dedicato alla gestione del diabete nel paziente oncologico, rappresentano un importante ausilio sia per l'oncologo/emato-oncologo, che può proporre le terapie antitumorali più idonee sapendo di poter contare sulla collaborazione del diabetologo, sia per il paziente, che può beneficiare di un percorso terapeutico assistenziale più appropriato.

BIBLIOGRAFIA

1. Shikata K, Ninomiya T, Kiyohara Y, Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence. *Cancer Sci* 104:9-14, 2013.

2. Bendix C, Read SH, corresponding author Søren Friis, Reijo Sund, Ilmo Keskimäki, Ann-Marie Svensson, Rickard Ljung, Sarah H Wild, Joannes J Kerstens, Jessica L Harding, Dianna J Magliano, Soffia Gudbjörnsdóttir, and on behalf of the Diabetes and Cancer Research Consortium, Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 59:980-988, 2016.
3. Zendeherdel K, Nyrén O, Östenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 95:1797-800, 2003.
4. Ballotari P, Vicentini M, Manicardi V, Gallo M, Chiatamone Raniere S, Greci M, Giorgi Rossi P, Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy *BMC Cancer* 25:703, 2017.
5. Fedeli U, Zoppini G, Gennaro N, Saugo M, Diabetes and cancer mortality: a multifaceted association. *Diabetes Res Clin Pract* 106:e86-9, 2014.
6. Balkau B, The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe, *Diabetes Metab* 26:282-6, 2000.
7. Ranc K, Jørgensen ME, Friis S, Carstensen B, Mortality after cancer among patients with diabetes mellitus: effect of diabetes duration and treatment. *Diabetologia* 57:927-34, 2014.
8. Rete Oncologica Piemonte-Valle d'Aosta. Protocollo per la gestione del paziente oncologico con diabete mellito. <http://www.reteoncologica.it/area-operatori/terapie-di-supporto/raccomandazioni-terapie-di-supporto>. [ultimo accesso agosto 2018].
9. Clemente G, Gallo M, Michelini M, Suraci C, Ponziani MC, Candido R, Musacchio N, Mannino D per AMD; Corsi D, Farci D, Russo A, Pinto C, Gori S. per AIOM. Profilo di cura del paziente oncologico con diabete mellito ricoverato in ospedale. *The Journal of AMD* 21: 135-148, 2018.
10. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.03. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [accesso agosto 2018].
11. Bonomo K, De Salve A, Fiora E, et al. Evaluation of a simple policy for pre- and post-prandial blood glucose self monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 87:246-251 57, 2010.
12. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1c levels in poorly controlled, non insulin treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34:262-267, 2011.
13. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabet Med* 28:789-796, 2011.
14. Scavini M, Bosi E, Cerriello A. et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol* 50:663-672, 2013.
15. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, Vigneri R, Colao A Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* 78:141-154. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.013, 2018.
16. Clemente G, Giorgini M, Mancini M, Gallo M on behalf of the AMD - Associazione Medici Diabetologi 'Diabetes and Cancer' working group. Diabetologists and Oncologists attitudes towards treating diabetes in the oncologic patient: insights from an exploratory survey. *Diabetes Research and Clinical Practice*. pii: S0168-8227(17)31592-9. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.044, 2018.
17. Jacob P, Chowdhury TA. Management of diabetes in patients with cancer. *QJM* 108:443-448, 2015.
18. King EJ, Haboubi H, Evans D, Baker I, Bain SC, Stephens JW. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. *QJM*. 105(1):3-9. doi: 10.1093/qjmed/hcr16798, 2012.
19. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 32:275-86, 2006.
20. Diabetes UK: End of Life Diabetes Care - Clinical Care Recommendations. <http://www.diabetes.org.uk/upload/Position%20statements/End-of-life-care-Clinical-recs111113.pdf> [accesso agosto 2018].
21. Gallo M, Gentile L, Arvat E, Bertetto O, Clemente G Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength. *Acta Diabetol* 53:515-24, 2016.

Nuove proposte in letteratura sulla classificazione del diabete mellito

Diabetes mellitus classification: new literature proposals

F. Tassone¹

¹ S.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, A.S.O. Santa Croce e Carle di Cuneo.

Corresponding author: francesco.tassone@gmail.com

A più di un anno da un analogo punto di vista apparso sul JAMD sul tema in questione⁽¹⁾, si riaffronta lo stesso argomento sollecitati da recenti novità apparse in letteratura⁽²⁾.

Già in una recente review si specificava come, con il progredire delle conoscenze, la patologia diabetica, da monomorfa condizione patologica caratterizzata da poliuria, si è rivelata come eterogenea e caratterizzata da molteplici peculiarità. La scoperta dell'insulina e la risposta positiva di tutti i pazienti affetta da questa malattia a questa terapia nel passato fece sembrare plausibile il sillogismo: “difetto insulinico” uguale “singola causa del diabete mellito”. In seguito, l'età alla diagnosi e la necessità della terapia insulinica portò alla distinzione di due grosse categorie di patologia, diabete mellito tipo 1 (DMT1) e diabete mellito tipo 2 (DMT2), ma con grosse limitazioni⁽³⁾.

Se volessimo ripercorrere la storia dei tentativi classificativi del diabete mellito dovremmo risalire fino ad Himsworth che nel 1936 osservò come le forme di diabete sembrassero essere due, la forma “insulino-sensibile” e quella “insulino-insensibile”⁽⁴⁾. Si deve poi attendere i decenni successivi per arrivare ai più noti tentativi classificativi della World Health Organization (WHO) e della National Diabetes Data Group (NDDG) ispirati dalla motivazione di non avere solo un puro valore descrittivo bensì anche un'utilità clinica^(5,6).

L'attuale classificazione del diabete è ampiamente basata – e deriva – dal tentativo classificativo del NDDG del 1979 e da quello seguente della OMS del 1980 e, com'è noto, suddivide essenzialmente la patologia in quattro forme principali: DM tipo 1, DM tipo 2, il diabete gestazionale (GDM) ed ‘altri tipi di diabete’. Nel DMT1 viene inclusa la variante LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), nel sottogruppo “altri tipi di diabete” vengono incluse le forme derivanti da difetti genetici della beta-cellula (tra cui il Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY –, il diabete neonatale e le forme a trasmissione da DNA mitocondriale), da difetti genetici dell'azione insulinica, forme secondarie a malattie del pancreas esocrino, ad endocrinopatie, da farmaci o sostanze tossiche, da infezioni, forme rare di diabete immuno-mediato e sindromi rare associate al diabete⁽⁷⁾.

Come riportato dagli attuali Standard di Cura italiani l'inquadramento classificativo ha importanti implicazioni diagnostico-terapeutiche, ma,



Citation F. Tassone (2019) Nuove proposte in letteratura sulla classificazione del diabete mellito JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2019

Published February, 2019

Copyright © 2019 Tassone. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

come osservato dai colleghi americani dell'American Diabetes Association (ADA), il DMT1 ed il DMT2 sono patologie eterogenee sia nella presentazione clinica, così come nella progressione di malattia e pertanto alcuni individui non sono chiaramente classificabili in DMT1 e DMT2 al momento della diagnosi^(7, 8).

Per cercare di superare questi limiti sono stati proposti nuovi tentativi classificativi nell'ottica di rispondere meglio ai bisogni clinici dei pazienti. Il recente tentativo "beta-cellula-centrico" proposto da Schwartz e colleghi⁽⁹⁾ è stato suggerito partendo dal presupposto che l'attuale classificazione non si basa e non incorpora le recenti acquisizioni della patologia diabetica sia per quanto riguarda le maggiori conoscenze eziologiche e fisiopatologiche del diabete sia per quanto riguarda le innovazioni terapeutiche. Questa nuova proposta, che ha fatto molto discutere ed è stata oggetto di molti commenti editoriali, presuppone che tutte le forme di diabete mellito originino da un denominatore comune e finale che risiede nella disfunzione beta-cellulare. L'interazione di beta-cellule geneticamente predisposte con molteplici fattori quali l'insulino-resistenza, fattori ambientali, la disregolazione del sistema immunitario e l'infiammazione porterebbe a disfunzione beta-cellulare in undici 'percorsi fisiopatologici' differenti: tali autori definiscono pertanto questo complesso come un "undici oltraggioso" che supera numericamente l'"ottetto nefasto" proposto da DeFronzo nel 2009 che a sua volta superava il suo stesso triumvirato fisiopatologico pubblicato dallo stesso DeFronzo nel 1988⁽¹⁰⁾. Pertanto, secondo questi autori, la fenotipizzazione dei pazienti diabetici secondo questi sottogruppi fisiopatologici permetterebbe scelte terapeutiche più razionali ed individualizzate riducendo il rischio di effetti iatrogeni.

Pochi mesi fa è stato proposto un ennesimo tentativo di miglior definizione di sottotipi di diabete mellito 'ad insorgenza nell'adulto', a testimoniare come la eterogeneità di questa patologia e soprattutto del DMT2 sia un argomento particolarmente sentito nell'ambito della ricerca scientifica diabetologica⁽²⁾.

Nello studio della professoressa Ahlqvist e colleghi, che ha avuto grande risonanza mediatica, dati di 8.980 pazienti svedesi con diabete di nuova diagnosi (di qualsiasi tipo) sono stati analizzati con sofisticate tecniche statistiche per meglio caratterizzare sottotipi di diabete mellito ad esordio in età adulta. Questi autori, sulla base di sei variabili cliniche rilevabili alla diagnosi (anticorpi anti glutammato decarbossilasi – Anti GAD, età alla diagnosi, BMI, HbA1c e stima della funzione beta cellulare mediante indice HOMA2-B e stima della insulino-resistenza mediante indice HO-

MA-2S), hanno identificato cinque sottotipi di diabete mellito dell'adulto con differente evoluzione clinica in termini di inizio di terapia farmacologica e di sviluppo di complicanze.

Il primo gruppo denominato "Severe AutoImmune Diabetes" (SAID), definito dalla positività di Ab antiGAD, includeva il 6.4 % dei pazienti, era caratterizzato da una relativa giovane età alla diagnosi (età media di circa 50,5 anni), da un indice di massa corporea relativamente contenuto (BMI medio di circa 27 kg/m²), da uno scadente controllo metabolico (HbA1c media di circa 9.5 %). Era associato geneticamente ad una specifica variante HLA (rs2854275).

Il secondo gruppo denominato "Severe Insulin-Deficient Diabetes" (SIDD), includeva il 17.5 % dei pazienti ed aveva caratteristiche cliniche simili al gruppo 1 senza però la positività degli Anticorpi anti GAD. Quindi, relativa giovane età alla diagnosi (età media di circa 56,7 anni), un indice di massa corporea relativamente contenuto (BMI medio di circa 28 kg/m²), uno scadente controllo metabolico (HbA1c media di circa 11.5 %).

Il terzo gruppo denominato "Severe Insulin-Resistant Diabetes" (SIRD), includeva il 15.3 % dei pazienti ed era caratterizzato da un alto indice HOMA2-IR (5.54) e da un elevato BMI (33.8 kg/m²).

Il quarto gruppo denominato "Mild Obesity-related Diabetes" (MOD), includeva il 21.6 % dei pazienti ed era caratterizzato da un elevato BMI (35.7 kg/m²) ma da non elevata insulino-resistenza (HOMA2-IR 3.34). Il quinto gruppo denominato "Mild Age-Related Diabetes" (MARD), includeva il 39.1 % dei pazienti di età più elevata (per definizione) e con solo modeste alterazioni metaboliche.

Questi clusters sono stati poi confermati in altre tre coorti scandinave (Scania, Uppsala, Vaasa) a riprova della consistenza interna di questa classificazione clinica.

Per quanto riguarda i dati osservazionali 'cross-sectional' alla diagnosi, i gruppi 1 (SAID) e 2 (SIDD) erano caratterizzati oltretutto da un peggior controllo glicometabolico documentato da più alti valori di HbA1c, anche da maggior tendenza alla chetoacidosi e da un maggior tasso di prescrizione di insulino-terapia. Nel gruppo 1 (SIRD) si dimostrava anche una maggior positività degli autoanticorpi diretti contro lo zinco-transportatore 8A (ZnT8A): per la precisione 27.3% di positività di tali autoanticorpi nel gruppo SAID rispetto all'1.3% nel gruppo SIDD.

Il gruppo SIDD era anche caratterizzato da maggior prevalenza di retinopatia diabetica alla diagnosi rispetto agli altri gruppi.

Nella seconda parte prospettica di questo studio si hanno altre informazioni cliniche interessanti qua-

li la maggior tendenza allo sviluppo di complicanze renali a lungo termine nel gruppo 3 caratterizzato da elevata insulino-resistenza (SIRD), espressa come peggioramento del filtrato (quantomeno sviluppo di insufficienza renale cronica stadio 3b) oppure come sviluppo di macroalbuminuria o di insufficienza renale terminale.

Gli autori concludono che questo nuovo tentativo classificativo sarebbe migliore dell'attuale classificazione del diabete perché identifica pazienti ad alto rischio di complicanze diabetiche alla diagnosi e fornisce informazioni sui meccanismi fisiopatologici della malattia diabetica guidando nella scelta della terapia più appropriata. Se da una parte il sottogruppo SAID (con diabete autoimmune) può sovrapporsi alla diagnosi di DMT1 e/o LADA, il gruppo 2 (SIDD) ed il gruppo 3 (SIRD) rappresenterebbero due nuove ed interessanti forme di diabete mellito non differenziate nell'ambito dell'attuale classificazione che unifica nella sua eterogeneità il DMT2. L'insulino-resistenza caratteristica del gruppo SIRD sarebbe strettamente correlate allo sviluppo di complicanza renale, mentre la severa insulino-carenza tipica del gruppo SIDD sarebbe correlata a maggior retinopatia alla diagnosi (con importanti implicazioni cliniche di follow-up e di terapia specifica in questi pazienti).

I dati di questo importante lavoro stanno iniziando ad essere replicati in altre popolazioni, ad esempio sono stati validati nella popolazione del Nord America partecipante allo studio ADOPT (e recentemente presentati all'ultimo congresso dell'EASD a Berlino), incrementando anche la validazione 'esterna' di questi risultati⁽¹¹⁾.

CONCLUSIONI

Da quanto esposto consegue che, nonostante (o forse proprio a causa di) maggiori conoscenze nella genetica, nella fisiopatologia e nel trattamento del diabete mellito, ci sono ancora dubbi sulla corretta classificazione di questa patologia complessa ed eterogenea. Al quesito iniziale potrei rispondere che, se da un punto di vista nosografico la classificazione attuale rimane ancora valida, da un punto di vista clinico le nuove suggestioni della letteratura scientifica ci spingono ad intravedere una migliore caratterizzazione dei pazienti. A mio avviso questo sarebbe possibile se, risorse economiche permettendo, utilizzassimo maggiormente per l'inquadramen-

to clinico (perlomeno alla diagnosi) alcuni parametri clinico-laboratoristici, mi riferisco al dosaggio del peptide-C, degli anticorpi anti GAD e, soprattutto, a stime di funzione beta-cellulare e di insulino-resistenza. Se questi ultimi dati venissero confermati su larga scala consentirebbero di attuare la cosiddetta medicina 'di precisione' e migliorare lo 'standard di cura' dei nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Cucinotta D. C'è bisogno di una nuova classificazione del diabete mellito? *J AMD*, 20, 6-8, 2017.
2. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spégel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 65:361-369, 2018.
3. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the Crossroads: Relevance of Disease Classification to Pathophysiology and Treatment. *Diabetologia* 59:13-20, 2016.
4. Himsworth HP. Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin sensitive and insulin insensitive types. *Lancet*. 1936.
5. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Diabetes Mellitus: First Report. Technical Report Series 310. WHO, Geneva, 1965.
6. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:127-30, 1979.
7. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. AMD-SID. <http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>.
8. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 American Diabetes Association, *Diabetes Care* 42: S13-S28, 2019.
9. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 39:179-86, 2016.
10. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58:773-95. doi: 10.2337/db09-9028, 2009.
11. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT, UK Trial data show the proposed 5 diabetes subgroups from cluster analysis do predict drug response and diabetes progression but simple clinical measures are stronger predictors 3. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories, EASD congress, Berlin, Oral Presentation 46, 2018.

VI Congresso Nazionale del Gruppo di Studio della Podopatia Diabetica Trieste 31 gennaio-2 febbraio 2019

LA SINDROME DEL PIEDE DIABETICO IN ITALIA NEL TERZO MILLENNIO

Un approccio globale, discipline diverse, professionalità integrate in un percorso unitario con “il paziente diabetico al centro”

PRESENTAZIONE

R. Da Ros¹, R. Anichini²

¹ Presidente del Congresso, ² Responsabile scientifico del Congresso, a nome del Gruppo di Studio di Podopatia Diabetica

Corresponding author: robertodaros73@gmail.com

Dal 31 gennaio al 2 Febbraio a Trieste si è tenuto il VI Congresso Nazionale sul piede diabetico. Evento che ha posto l'attenzione su una complicanza fortemente condizionante la vita del paziente diabetico.

Hanno preso parte al Congresso specialisti del campo provenienti da tutta Italia e rappresentanti delle società scientifiche europee. Ancora una volta questa complicanza non solo ha messo sullo stesso tavolo professionisti di varie specialità: diabetologi, chirurghi vascolari, radiologi interventisti, fisiatristi, ortopedici, medici di medicina generale ma anche diverse professioni: medici, podologi, infermieri. Di rilievo il coinvolgimento attivo delle associazioni dei pazienti diabetici, presenti al congresso sia come uditori sia come presenza propositiva per la prevenzione del piede diabetico e la promozione dell'attività fisica.

Le diverse figure professionali coinvolte si sono confrontate in sessioni dedicate per estrapolare le migliori opportunità terapeutiche per i pazienti diabetici affetti da tale patologia. L'importanza di affrontare questa tematica risiede nel fatto che il Piede Diabetico (PD) rappresenta ancora ad oggi, nonostante gli intenti della Dichiarazione di Saint Vincent del 1989, la causa principale di amputazione d'arto non traumatica nel mondo. Il Piede Diabetico è definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità “condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione dei tessuti profondi del piede associate ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori”. Le persone che sviluppano tale complicanza presentano una costellazione di situazioni: perdita di sensibilità alle estremità, ridotto/mancato apporto di sangue al piede, concomitante presenza di malattia cardiaca e renale, che rendono la gestione complessa e forte rischio di esito infausto con perdita dell'arto. Prevenire lo sviluppo del piede diabetico e garantirne il tempestivo trattamento al fine di evitare le peggiori conseguenze, rappresenta uno dei principali obiettivi definiti anche dal Piano Nazionale Diabete (PND), approvato e pubblicato in Gazzetta Ufficiale nel febbraio 2013, per il miglioramento nell'assistenza diabetologica in Italia. L'applicazione delle linee guida nazionali ed internazionali rappresenta ancora una forte criticità in relazione alle risorse e alle diverse realtà locali con il forte rischio di non garantire equità e appropriatezza di cura sul tutto il territorio nazionale e regionale. Di fatto, il tasso delle amputazioni maggiori, esito fallimentare di tutto il piano diagnostico-terapeutico, rimane una criticità importata in molte realtà sanitarie regionali. Obiettivo condiviso delle istituzioni e delle società scientifiche è individuare strategie per migliorare l'assistenza e per ridurre il tasso di amputazione.

Alla Tavola rotonda delle Società scientifiche coinvolte nella gestione del paziente con piede diabetico, erano presenti: OSDI Operatori sanitari di diabetologia, AIUC associazione italiana ulcere cutanee, AISLeC associazione infermieristica per lo studio delle lesioni cutanee, FIMMG federazione italiana medici di famiglia, SICP società italiana della caviglia e del piede, SICVE società italiana chirurgia vascolare ed endovascolare, SIMFER società italiana di medicina fisica e riabilitativa, SIRM società italiana radiologia medica. Il mandato affidato è stato la condivisione dei rispettivi e specifici ruoli in un pro-

© JAMD 2019. These are open access conference proceedings by AMD-SID Lombardia, edited by AMD, published by Idelson Gnocchi and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

getto diagnostico, terapeutico e assistenziale unico per tutto il territorio nazionale, che ponga al centro il paziente con gli indispensabili contributi di tutte le professionalità, ma unificati e concordati. Lo scopo finale è quello di unirsi come unico interlocutore tra Ministero, Regioni e Società scientifiche che si occupano di piede diabetico, oltre che produrre un documento finale con l'obiettivo di implementare l'assistenza ai pazienti con piede diabetico in maniera coordinata e condivisa.

Topics del congresso

- Aspetti organizzativi e gestionali. Kristien Van Acker, presidente Mondiale del D-foot, e Roberto Anichini, past-coordinator del gruppo di studio italiano, hanno presentato il piede diabetico nel terzo millennio, le evoluzioni organizzative, l'impatto sul paziente, i risultati terapeutici raggiunti, le criticità legate alle diverse situazioni assistenziali locali. Il congresso ha poi approfondito tematiche specifiche, analizzando passo per passo tutte le fasi dell'assistenza al piede diabetico con i professionisti dedicati. La modalità di svolgimento a piccoli gruppi ha permesso un reale confronto con lo specialista facendo emergere i punti focali per ogni aspetto.
- Infezioni. Tra i temi trattati è stata posta l'attenzione sull'intero percorso che porta alla diagnosi e trattamento dell'infezione. Per garantire un percorso efficace, dati affidabili e il successo terapeutico tutte le tappe devono essere attentamente osservate:
 - la diagnosi clinica di infezione, evitando il prelievo da lesioni non infette
 - la scelta del tessuto da prelevare e la corretta raccolta del campione
 - la gestione del campione e l'analisi da parte del microbiologo
 - l'interpretazione del risultato e la comunicazione degli elementi indispensabili al clinico
 - la scelta mirata dell'antibiotico
 - il giusto dosaggio dei farmaci e la durata della terapia ragionata
- Arteriopatia periferica. L'evoluzione delle tecniche di rivascolarizzazione, nuovi materiali, le possibilità estreme di rivascolarizzazione per garantire un salvataggio d'arto sempre più elevato. Focus su arterializzazione delle vene periferiche.
- Educazione terapeutica: criticità emergenti
 - Prevenzione secondaria: è presente un alto rischio di recidiva ulcerativa nel paziente diabetico, tra il 40 e il 60%. Un elevato numero di pazienti presenta scarsa compliance all'utilizzo delle calzature.
 - Prevenzione primaria – prima ulcera: la presentazione del paziente con lesioni è spesso ritardata tanto che l'accesso ai centri di cura spesso avviene già con situazioni avanzate. Il medico curante spesso ritiene di non avere adeguata formazione a riguardo.
 - Mancanza di un percorso definito e condiviso – PDTA .
 - L'educazione potrebbe essere in grado di ridurre sia l'insorgenza che la recidiva delle lesioni, migliorare la conoscenza dei pazienti sulla cura del piede, la consapevolezza e l'auto-gestione, migliorare la motivazione e le competenze per facilitare l'aderenza a comportamenti adeguati, migliorare le conoscenze e le competenze degli operatori sanitari. Il cambio di strategia dovrebbe agire attraverso: formalizzazione di un percorso di educazione e formazione del paziente con tempi e modalità definiti, formalizzazione di un percorso di educazione ed aggiornamento del personale sanitario, definizione esiti (prevenzione primaria e secondaria).
- Scarico delle lesioni
 - Gestione del piede acuto: presente eterogeneità di prescrivibilità e rimborsabilità sul territorio nazionale, tempi di consegna e autorizzazione variabili, non sempre tempestivi, prescrizione scarpa piede controlaterale spesso dimenticata.
 - Gestione del piede a rischio nelle classi 2 e 3 (alto ed altissimo rischio ulcerativo): obbligatoria la prescrizione e rimborsabilità

in presenza di deformità e/o lesioni preulcerative, non dimenticare che Prevenzione = Terapia. Avviare procedura d'invalidità civile per la fornitura delle ortesi in tempi congrui.

- Nuovi LEA: limitano la prescrivibilità, propongono sistemi di verifica riduzione dell'iperpressione troppo costosi. Da proporre documento condiviso di consenso.
- Aspetti chirurgici
 - Scarico chirurgico delle lesioni, quando vi è un fallimento del trattamento conservativo, attraverso l'allungamento del tendine d'Achille, la tenotomia dei flessori.
 - Trattamento della neuroartropatia diabetica:

Fase acuta: trattamento conservativo con gesso in scarico.

Indicazioni chirurgiche (in fase cronica): instabilità articolare, ulcera su iperostosi o deformità articolare

Tipo di trattamento: esostosectomie, eventuali artrodesi con mezzi di sintesi

Risultati attesi: guarigione delle ulcere, stabilizzazione articolare (anche in anchilosi o pseudoartrosi), back to walk

Problematiche correlate: scarico per lungo periodo

- Sostituti dermici: sempre più numerosa la letteratura, comparsa di metanalisi che ne descrivono l'utilità in termini di tassi e tempi di guarigione.
- Sostituti ossei: aumenta la letteratura, consentono di correggere parzialmente le alterazioni biomeccaniche correlate alla rimozione di segmenti ossei.

- Gestione locale delle lesioni

- Nuove tecnologie

Campi elettromagnetici: dimostrazione di tempi di guarigione più rapidi

Fotobiomodulazione: supporto sulla gestione delle lesioni croniche

Medicazioni topiche: ruolo per medicazioni "attive"

Modulatori di metalloproteasi: importante riscontro dei benefici del sucrose octasulfate su tempi e percentuali di guarigione

Terapia rigenerativa: elemento innovativo sulla gestione in generale delle lesioni, interessante la modulazione delle cellule infiammatorie.

- Inerzia terapeutica. Nella discussione è chiaramente emerso che spesso nelle linee guida non viene mai riportata una valutazione temporale della lesione. Questo a volte potrebbe indurre l'operatore a una situazione d'inerzia terapeutica che impedisce di raggiungere l'obiettivo in un tempo più breve. Bisognerebbe quindi costruire un percorso con un algoritmo che determina in maniera puntuale il tempo (giorni) in cui il trattamento topico dovrà essere rivisto alla luce dei risultati negativi o neutri sulla lesione.

ABSTRACT

Il ruolo del podologo nella gestione del piede diabetico in Italia. Considerazioni statistiche

G. Melotto¹

¹ Podologo libero professionista e studente.

Obiettivi Lo scopo dell'indagine è verificare la presenza della figura professionale del podologo nelle strutture diabetologiche italiane aventi un ambulatorio riservato al piede diabetico e verificare se l'inserimento del podologo nelle team multidisciplinari contribuisca a rendere la gestione e la prevenzione del piede diabetico più conformi alle linee guida nazionali ed internazionali.

Metodi Analizzando i più recenti documenti dell'IWGDF, le linee guida italiane sulla gestione del paziente diabetico dell'AMD-SID e gli articoli presenti in letteratura, ho elaborato e proposto un questionario a 54 strutture diabetologiche (distribuite in tutta Italia) comprendenti un ambulatorio dedicato al piede diabetico. Il questionario era strutturato in due parti, la prima inerente all'organizzazione delle strutture e la seconda riguardante la gestione dei pazienti affetti da piede diabetico.

Quest'ultima era a sua volta articolata in 4 sottosezioni: prevenzione, fase pre-ulcerativa, fase ulcerativa ed educazione.

Risultati I dati raccolti evidenziano che il 62% dei team multidisciplinari per la gestione del piede diabetico non comprende il podologo. Il podologo, nelle strutture in cui è inserito, risulta impiegato nel 90% dei casi nella regolare ispezione del piede e nel trattamento delle patologie ungueali a rischio e nell'86% dei casi nella rimozione delle iperceratose. Tuttavia, solo il 41% è inserito come educatore in corsi strutturati per pazienti e caregivers volti a migliorare la conoscenza del diabete. I team multidisciplinari in cui il podologo è presente assegnano i pazienti nella rispettiva classe di rischio IWGDF, eseguono la valutazione funzionale del piede e trattano patologie ungueali a rischio rispettivamente il 13%, 16% e 24% in più rispetto ai team in cui non è presente il podologo.

Conclusioni Attualmente in Italia l'impiego del podologo in ambito diabetologico risulta ancora limitato, seppur le sue competenze garantiscano una maggiore adesione alle linee guida proposte e, come dimostrato in letteratura, riducono ospedalizzazioni, amputazioni e relativi costi.

Medicazione a base di miele su una lesione di gamba con esposizione tendinea in un paziente con diabete tipo 2

I. Teobaldi¹, V. Stoico¹, F. Perrone¹, M. Brutti², P. Piccagli¹, F. Grandi¹, B. Baldo¹, E. Bonora¹, A. Mantovani¹

¹Dipartimento di Endocrinologia, Diabetologia, Malattie Metaboliche Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona. ²Dipartimento di Chirurgia Plastica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.

Il miele è stato utilizzato come medicazione locale per secoli nelle civiltà antiche, ma solo recentemente ha acquisito interesse da parte della comunità scientifica grazie alle sue rilevanti proprietà biologiche.

Nell'ultima decade infatti molti trials e studi osservazionali hanno riportato che le medicazioni a base di miele, comparate alle medicazioni convenzionali (e.g. antisettiche, film di poliuretano, garze paraffinate, garze impregnate) sembrano ridurre il tempo di guarigione in diverse tipologie di lesione, comprese quelle del piede diabetico. Comunque sono ancora scarse le informazioni circa il loro effetto biologico positivo sulle ulcere con esposizione tendinea nel paziente diabetico. Nel dettaglio, le ulcere di piede o gamba con esposizione tendinea sono complicanze severe nel paziente diabetico tipo 2, in quanto associate ad un aumentato rischio di eventi avversi. Pertanto, nella pratica clinica è molto importante scegliere trattamenti locali efficaci e sicuri per promuovere la guarigione in tempi brevi. Riportiamo un caso clinico di un uomo, caucasico, con diabete tipo 2 e lesione cronica posteriore alla gamba destra, grado 2D della Texas University Classification (TUC) con esposizione del tendine di Achille che è stata trattata con successo con una medicazione locale a base di miele, caratterizzata da una alta concentrazione dell'enzima glucosio-ossidasi (GOX) e della proteina Bee-Defensin 1 che svolgono una forte attività antibatterica, in concomitanza a terapia antibiotica sistemica, toilette chirurgica e innesto di sostituto dermico. In questo caso, probabilmente, l'utilizzo di una medicazione a base di miele su una lesione con esposizione tendinea ha stimolato e accelerato il processo di riparazione tissutale. Sebbene siano necessari altri studi, questo trattamento può costituire una parte importante della gestione generale delle lesioni dei pazienti diabetici, comprese quelle con esposizione tendinea, e dovrebbe essere preso in considerazione nella pratica clinica.

Impiego topico di NEVAMAST® gel (Adelmidrol + Acido trans-traumatico) su lesioni ulcerative del piede diabetico

I. Teobaldi¹, V. Stoico¹, F. Perrone¹, A. Mantovani¹, P. Piccagli¹, F. Grandi¹, B. Baldo¹, E. Bonora¹

¹Dipartimento di Endocrinologia, Diabetologia, Malattie Metaboliche Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.

Introduzione La guarigione delle lesioni del piede diabetico è un processo complesso che spesso cronicizza nella fase infiammatoria, caratterizzata da un forte aumento della degranolazione mastocitaria. L'Adelmidrol,

derivato dell'acido azelaico, espleta la sua azione attraverso un aumento endogeno della Palmitoiletanolamide, fisiologico modulatore mastocitario, garantendo un effetto locale anti-infiammatorio e anti-fibrotico, l'Acido Trans-Traumatico ottimizza il naturale processo di convergenza dei cheratinociti. Scopo della presente indagine è stato valutare l'efficacia dell'appor-tico topico del Nevamast® gel, un dispositivo medico a base di Adelmidrol + Acido Trans-Traumatico, nel processo di riepitelizzazione e cicatrizzazione di ulcere del piede diabetico.

Metodi Trentasette pazienti diabetici con lesioni al piede di grado 1 A/B/C, 2 A/B secondo il Texas Wound Classification System sono stati trattati con Adelmidrol + Acido Trans-Traumatico alla dose di 1 applicazione/die per 30 giorni sull'area interessata, previa accurata detersione della ferita. Sono stati valutati al basale e settimanalmente per ogni paziente: l'area dell'ulcera, tracciando una mappa su apposita membrana di poliuretano, poi scansionata e misurata con Photoshop CS6; l'aspetto clinico dell'ulcera, registrando la presenza/assenza di necrosi secca, infezione, fibrina, neopitelio, necrosi umida, essudato, tessuto di granulazione.

Risultati L'area media dell'ulcera ha mostrato una variazione significativa nel tempo ($p < 0,05$) passando da un valore di $77,5 \pm 14,9$ mm² al basale (T₀) ad un valore di $36,7 \pm 10,2$ mm² a fine trattamento (T₄), che corrisponde ad una riduzione del 52,6%. In relazione all'aspetto dell'ulcera è stata osservata una diminuzione della percentuale di necrosi secca, infezione, fibrina, necrosi umida, essudato, arrossamento, parallela ad un aumento di neopitelio e tessuto di granulazione tra T₀ e T₄.

Conclusioni Sebbene il disegno di studio in aperto, i risultati ottenuti hanno evidenziato i potenziali benefici dell'associazione Adelmidrol + Acido trans-traumatico nel consentire una buona evoluzione del processo di ri-epitelizzazione delle ulcere del piede diabetico.

Outcome delle ulcere del piede diabetico dopo follow-up di 12 mesi: differenze di genere

C. Miranda¹, G. Zanette¹, E. Rinaldo¹, M. Cassin², R. Neri², U. Grandis², A. Da Porto³, R. Da Ros⁴, M. Tonizzo⁵

¹ Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica - SSD Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Pordenone AAS 5, ² Dipartimento Fisiopatologia Cardio-Cerebro-Vascolare - SC Cardiologia Pordenone AAS 5, ³ Dipartimento di Medicina Interna - SC Medicina Interna Tolmezzo AAS3, ⁴ Dipartimento di Medicina Interna - SSD Diabetologia Monfalcone AAS4, ⁵ Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica - SC Medicina Interna Pordenone AAS5

Introduzione L'ulcera del piede diabetico è un grave problema di salute, che se non gestita correttamente può causare un'amputazione.

Scopo dello studio È stato quello di identificare le differenze tra i sessi nell'outcome delle lesioni dopo un follow-up di 12 mesi.

Materiali e Metodi Abbiamo valutato retrospettivamente le variabili relative a 172 pz con lesioni tra gennaio e dicembre 2016. Nello studio sono stati inclusi 155 pz con lesioni, i drop-out 17. Abbiamo diviso la popolazione in due gruppi in base al sesso. Dopo un anno di follow-up sono stati valutati i seguenti risultati: guarigione, amputazione minore e maggiore, rivascularizzazione, morte.

Risultati La maggior parte dei pazienti erano M (68%). Le F erano più anziane ($p < 0,001$). La durata di diabete era simile, mentre le F avevano un controllo metabolico peggiore ed una maggiore prevalenza di IRC. I M erano più frequentemente ex fumatori ($p < 0,001$), con una maggiore prevalenza di cardiopatia ischemica ($p < 0,03$). I risultati per F e M sono stati rispettivamente: guarigione (91,8% vs 77,3% $p < 0,02$), amputazioni minori (16,1% vs 10,2%) maggiori (2% vs 1,88%), rivascularizzazione (22,4% vs 15%), morte (2,0% vs 9,4%). All'analisi di regressione multivariata solo il sesso maschile è risultato un predittore indipendente di non-guarigione anche dopo correzione per i livelli di età e HbA1c.

Conclusioni I dati di questo studio dimostrano che le F sono più anziane, ma hanno un miglior tasso di guarigione. I M hanno un rischio stati-

sticamente significativo di non guarigione dopo un follow-up di 12 mesi. Probabilmente un'abitudine al fumo più frequente nei M giustifica tali risultati. La presenza di ischemia ed infezione al basale è associata ($p < 0,019$ e $< 0,0001$) ad esito peggiore (non guarigione) solo nei M. Quindi gli uomini dovrebbero ricevere più frequenti follow-up e sedute di educazione terapeutica per promuovere la correzione di abitudini ed atteggiamenti errati.

Risultati ad 1 anno dopo attuazione di un PDTA intraospedaliero per il piede diabetico

M.E. De Feo¹, F. Fico¹, M. Liguori¹, V. Palumbo¹, C. Coronella¹, S. Lodato²
UOSD di Diabetologia - Dip. Medico Polispecialistico; * UOC Epidemiologia Clinica e valutativa; AORN A. Cardarelli - Napoli

Premessa In Regione Campania le amputazioni maggiori nei diabetici non si sono ridotte negli ultimi anni probabilmente per la mancata attuazione di un Piano regionale mirato alla creazione di Centri di 1°, 2° e 3° livello per la cura di tale patologia. Al nostro Ospedale, che è sede di uno dei più grandi DEA del sud Italia ed è dotato di tutte le specialità ritenute necessarie per la cura del diabetico con lesioni al piede, affrisce un gran numero di tali pazienti con lesioni acute ma la loro gestione è stata sempre casuale con esiti molto variabili a seconda del reparto di destinazione. Nel 2016, su sollecitazione dell'Assessorato Regionale alla Sanità, abbiamo messo a punto un PDTA intraospedaliero di 3° livello per la gestione del "Piede Diabetico" al fine di ridurre le amputazioni maggiori e migliorare gli esiti. Il Coordinamento è stato affidato ai Diabetologi e sono stati coinvolti i reparti di: PS-OBI, Ch. Vascolare, Ortopedia, Ch. Plastica, Cardiologia, ed i Servizi di Radiologia Vascolare, Dialisi, OTI, Mal. Infettive. Dopo un anno abbiamo valutato gli esiti.

Metodi Abbiamo utilizzato i dati delle SDO e confrontato l'anno 2015 ed il 2017, escludendo il 2016 perché il PDTA è stato applicato solo parzialmente. Sono stati selezionati solo i Diabetici e suddivisi in base agli esiti, in caso di più procedure si è contata solo la più importante con quest'ordine: Amputazioni Maggiori, Amputaz. Avampiede, Amputaz. Minori, Rivascolarizzazione (senza amput.), Toilette chirurgica.

Risultati Si è osservato un incremento del n.ro di pazienti rivoltisi al nostro ospedale per piede diabetico per l'invio da altri PS (da 464 a 621 = + 34%), tutti gli altri esiti sono stati parametrati a questo aumento dell'utenza. Amputazioni Maggiori (72 vs 58) ridotte di -39,8%; Amputaz. Avampiede (40 vs 21) ridotte -60,8%; Amputaz. Minori (89 vs 127) aumentate +6,6%; Rivascolarizzazioni (senza amput.) aumentate +13,8%, Toilette chirurgiche (senza amputaz. nè rivascol.) aumentate +19,2%

Conclusioni La costituzione di un Team, la individuazione di un responsabile per ogni specialità, la formazione del personale del PS-OBI e soprattutto la riorganizzazione dei compiti e dei percorsi nei vari reparti, già presenti nel nostro ospedale, ha permesso di cambiare radicalmente l'esito finale del ricovero di molti diabetici. Si è osservato un netto incremento dei trattamenti conservativi ed una riduzione delle amputazioni maggiori e dell'avampiede che sono le più invalidanti.

Terapie innovative e strategie convenzionali: case report di un approccio integrato alle lesioni del piede

I. Caruso¹, A.G. Ametrano¹, M. Caporusso¹, G. Caizzi², F. Brescia¹, F. Giorgino¹

¹Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, ²Dipartimento di Neuroscienze e Organi di Senso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari.

Il paziente V.L., di anni 61, sovrappeso, è giunto in Pronto Soccorso in stato settico conseguente ad ulcera infetta, con margini necrotici a li-

vello della base del II-III dito del piede destro e coinvolgimento dei tessuti molli e dell'osso sottostante, ABI 0,78 (Classificazione Wifi: W21f13, Stadio 4). Il paziente è affetto da diabete mellito tipo 2 da circa 10 anni in trattamento con metformina in scarso compenso glicometabolico, retinopatia non proliferante, neuropatia periferica, non riferiti precedenti eventi cardiovascolari. All'ecocolordoppler flussi trifasici sino al piede, con stenosi non emodinamicamente significative al canale di Hunter bilateralmente.

Il paziente è stato sottoposto a drenaggio del flemmone ed amputazione del III dito ed osteotomia del II e del III metatarso. In terza giornata post-operatoria, è stata applicata V.A.C. Therapy (KCI International, San Antonio, TX, USA) a 125 mmHg con pressione continua, proseguita per 21 giorni, con rinnovo della medicazione e *curettage* del fondo della lesione ogni 72 ore. Al 28° giorno post-operatorio, è stata eseguita una piastri-noaferesi per la produzione di gel piastri-nico autologo (Angel, Cytomedix Inc., Gaithersburg, MD), applicato nella medesima giornata previa attivazione con calcio gluconato monico (1000 mg/100 ml), aggiunto in rapporto di 3:1 al preparato piastri-nico (5 ml). Il gel è stato mantenuto in sede mediante apposizione di Fitostimoline® garza, garza sterile e bendaggio. Complessivamente, sono stati eseguiti due cicli di tre applicazioni consecutive, al termine dei quali la lesione è stata medicata con Fitostimoline® garza ogni 3 giorni. Il tasso di ripielitizzazione settimanale ha superato il 50% dalla quinta applicazione di PRP, rimanendo costante fino a guarigione avvenuta. La lesione è guarita dopo 94 giorni dall'intervento chirurgico.

L'utilizzo delle due metodiche, V.A.C. Therapy e gel piastri-nico, ha consentito di ottenere un tempo di guarigione insolitamente breve rispetto ai circa 190 giorni riportati in letteratura (Mathioudakis et al., 2017) per le ulcere al quarto stadio Wifi, suggerendo un effetto additivo delle due metodiche.

Lo scarico funzionale delle ulcere neuropatiche in pazienti non complianti: dati preliminari

V.M. Cassano¹, I. Casadio², I. Cuccuru², C. Lencioni², A. di Carlo²

¹ Podologo UOS Diabetologia Lucca ASL Toscana Nord-Ovest. ² Diabetologo UOS Diabetologia Lucca ASL Toscana Nord-Ovest.

Introduzione Le ulcere del piede sono una delle principali complicanze del diabete mellito e sono associate ad alta morbilità, mortalità e costi elevati. Il gold-standard di trattamento prevede la riduzione del carico in associazione a un dispositivo gamba-piede non rimovibile con appropriata interfaccia piede-dispositivo; qualora non sia controindicato o non tollerato dal paziente si può prendere in considerazione un tutore rimovibile.

Recentemente J. Viadè ha formulato un algoritmo di trattamento funzionale di scarico delle ulcere basato sulle teorie di B. Root, il quale identificò 5 deformità principali del piede le quali possono altresì generare compensi se sottoposte a carico. Il paradigma di funzionamento di questo algoritmo si basa sull'ottimizzazione funzionale e non sull'immobilizzazione.

Scopo dello studio Verificare l'efficacia dello scarico funzionale biomeccanico in feltro secondo le teorie di Root in pazienti affetti da ulcere neuropatiche plantari che rifiutano il trattamento gold standard con dispositivo gamba-piede non rimovibile.

Risultati I 24 pazienti trattati hanno età media di 65,84 ± 4,85 anni e durata media del diabete 22,11 ± 5,59 anni. Il 55% (22) delle ulcere erano in classe 1A, il 35% (14) in 2A, il 10% (4) in 3A. 30 ulcere sono guarite (75%), 3 sono in trattamento (7,5%). Il feltraggio ha presentato un drop-out del 17,5% (7 casi) con 1 caso per intolleranza alla colla del feltro.

Il tempo medio di guarigione è di 32,45 giorni (valore mediano 25) e non è statisticamente correlato all'età dei pazienti. Non esiste inoltre una correlazione statistica tra i tempi di guarigione e la classificazione della Texas University, il che evidenzia come lo scarico sia efficace indipendentemente dalla profondità della lesione.

Conclusioni Dai dati preliminari lo scarico funzionale in feltro risulta efficace, sicuro, economico e ben tollerato nel trattamento delle ulcere diabetiche neuropatiche plantari in pazienti non complianti al gold standard terapeutico. Sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati su campioni più numerosi per confermare i risultati ottenuti e confrontare lo scarico funzionale con il gold-standard terapeutico.

Analisi dei social network e dell'attività fisica svolta nella gestione dei pazienti a rischio per piede diabetico: uno studio pilota

P. Francia¹, G. Iannone¹, A. Tedeschi¹, U. Santosuosso¹, R. Anichini¹

¹ Dipartimento di medicina sperimentale e clinica di Firenze.

La conoscenza ed il controllo dell'attività fisica quotidiana svolta (AFQ) ha notevole importanza nella gestione dei pazienti con storia di ulcera del piede, neuropatia periferica e/o malattia vascolare periferica (a rischio). In tal senso, la definizione e l'analisi della mappa dei social network (SNM) percepiti dai pazienti potrebbe favorirne la gestione. Questo studio mirava a verificare la possibilità di valutare la presenza di una relazione tra le caratteristiche del SNM percepita e il AFQ oltre al controllo metabolico mantenuto in pazienti con diabete mellito a rischio. Le interviste sono state condotte in 27 persone: 10 pazienti a rischio: (maschi / femmine: 6/4), età media $56,2 \pm 16,7$ anni, durata del diabete $18,3 \pm 10,3$ anni, media HbA1c $8,0 \pm 1,1\%$, indice di massa corporea (BMI) $27,0 \pm 4,1$ kg / m², e in 17 soggetti di controllo confrontabili per età, sesso e BMI. Ai partecipanti è stato chiesto di compilare un documento riportante un SNM egocentrico organizzato in 5 aree: tempo libero e AFQ, famiglia, lavoro, assistenza sanitaria e altro. È stato assegnato un valore compreso tra 0 (nessuno) e 5 (massimo) per definire l'importanza e la frequenza delle relazioni riportate. Il AFQ è stato valutato dall'International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ). Nel gruppo di pazienti la durata della malattia era direttamente correlata con l'importanza e l'interesse rivolto all'area della salute ($r = 0,83$, $p < 0,1$) mentre il livello di attività fisica riportato (IPAQ) era inversamente correlato con l'area della famiglia ($r = -0,74$; $p < 0,01$). L'importanza delle organizzazioni sociali frequentate era inferiore nel gruppo di pazienti ($1,0 \pm 2$ vs $3,8 \pm 1,5$, $p < 0,01$) mentre l'area delle attività del tempo libero era inversamente correlata al controllo metabolico ($r = -0,65$; $p < 0,05$) e direttamente correlato con la durata della malattia ($r = 0,75$; $p < 0,01$). I risultati di questo studio pilota relativa all'analisi della SNM oltre a sostenere l'importanza di svolgere ulteriori e più approfondite ricerche in tale ambito, suggeriscono possibili nuove aree di intervento nella gestione di pazienti con diabete e rischio di piede diabetico.

Valutazione della modulazione del meccanismo miogenico nella perfusione microvascolare del piede di pazienti con diabete di tipo 1

M. Sorelli¹, P. Francia¹, L. Bocchi¹, A. De Bellis¹, A. Magiari¹, R. Anichini¹

¹ Dipartimento di medicina sperimentale e clinica di Firenze.

È stato riportato come in pazienti con neuropatia diabetica possa essere presente una riduzione della perfusione microcircolatoria a livello dei piedi. Tale riduzione oltre a poter essere correlata positivamente con una storia di ridotto controllo glicemico può concorrere allo sviluppo di temute complicanze corniche come le ulcere del piede. Lo scopo di questo studio era quello di valutare il potenziale declino della funzione microvascolare in un gruppo di pazienti con diabete di tipo 1 (T1D). Dieci pazienti con T1D sono stati confrontati con un gruppo di 14 controlli (C). I gruppi sono risultati equilibrate per età (T1D: $52,5 \pm 10,9$ anni; C: $54,3 \pm 17,2$ anni; $p = 0,977$) e BMI (T1D: $25,4 \pm 1,9$ kg/m²; C: $24,2 \pm 3,2$ kg/m²; $p = 0,371$). La perfusione periferica basale è stata registrata per 5 minuti a livello alluce mediante un sistema Periflux 5000 laser Doppler flowmetry system (Perimed, Svezia); le acquisizioni sono state effettuate in un ambiente a

temperatura controllata ($T \approx 24$ °C), dopo l'acclimatazione dei soggetti. La potenza miogenetica tempo mediate è stata stimata nell'intervallo di frequenza (0.052 Hz, 0.145 Hz) mediante wavelet transform analysis.

Le distribuzioni dei dati sono state valutate per normalità con il test di Shapiro-Wilk. Essendo i dati raccolti non distribuiti in modo normale ($p < 0,001$), per il confronto fra gruppi è stato utilizzato il test non-parametrico di Mann-Whitney per campioni indipendenti.

I pazienti con T1D hanno mostrato un potere miogenico medio inferiore al basale rispetto ai controlli (T1D: 45 ± 19 AU²; C: 105 ± 52 AU²). I 4 soggetti con T1D e retinopatia hanno evidenziato a una maggiore riduzione della potenza miogenica (20 ± 13 AU²) rispetto ai pazienti non retinopatici (62 ± 29 AU²).

I risultati di questo studio pilota indicano come l'analisi del dominio di frequenza della perfusione periferica a livello dei piedi dei pazienti T1D può fornire preziose informazioni rispetto alla presenza alterazioni microvascolari. Ulteriori studi sono necessari per dimostrare il potenziale diagnostico della tecnica adottata.

Andamento nel tempo della forza muscolare e della mobilità articolare in pazienti con e senza storia di ulcera del piede

P. Francia, A. Tedeschi, T. Sonia, G. Iannone, R. Anichini

¹ Dipartimento di medicina sperimentale e clinica di Firenze.

È noto come nei pazienti con diabete sia di tipo 1 che di tipo 2 la ridotta mobilità articolare (MA) e forza muscolare (FM) siano dei temuti fattori di rischio per lo sviluppo di ulcera del piede. Scopo dello studio era quello di indagare in un ampio numero di pazienti di differente età l'andamento della MA e FM.

In una popolazione di 173 pazienti con diabete e 150 controlli divisa in 4 gruppi: giovani pazienti, giovani controlli, pazienti adulti, controlli adulti (ved. tabella), è stata valutata la MA della caviglia mediante inclinometria e la FM mediante dinamometria (hand grip test). È stata considerata la HbA1c al baseline e nell'anno precedente.

La MA della caviglia è risultata ridotta sia nel gruppo dei pazienti adulti che nei giovani rispetto ai controlli confrontabili per età ($p < 0,001$). I 19 pazienti con storia di ulcera del piede hanno mostrato, rispetto agli altri pazienti adulti indagati, una forte riduzione della MA della caviglia anche ($83,9 \pm 19,0^\circ$). Nel gruppo dei pazienti adulti l'età è risultata inversamente correlata alla MA totale ($r = -0,60$; $p < 0,001$) ed alla sola MA in dorsiflessione ($r = -0,62$; $p < 0,001$). Solo per il gruppo dei pazienti adulti la BMI è risultata inversamente correlata alla MA totale ($r = -0,47$; $p < 0,001$) ed a quella in flessione dorsale ($r = -0,47$; $p < 0,001$).

I risultati di questo studio indicano come nei pazienti con diabete, anche in assenza di una forte relazione fra FM o MA della caviglia ed il recente controllo metabolico mantenuto, la MA può risentire precocemente degli effetti della malattia favorendo una condizione di rigidità particolarmente evidente nei pazienti con storia di ulcera del piede.

La ricerca della neuropatia diabetica dolorosa come marker di disabilità

D. Gabriele¹, V. Palombaro¹, L. Giurato¹, M. Meloni¹, V. Izzo¹, L. Uccioli¹

¹ Dipartimento di Medicina dei sistemi Università di Tor Vergata, Roma.

Scopo Valutare l'incidenza della neuropatia distale e simmetrica degli arti inferiori (PND) e la sua forma dolorosa nei pazienti con piede diabetico ed il loro impatto sulla qualità della vita.

Materiale e metodi Sono stati inclusi pazienti diabetici seguiti presso la Unit Piede Diabetico del Policlinico di Roma Tor Vergata, (da luglio 2018 a ottobre 2018) divisi in 3 gruppi: A: ulcera in atto; B: Prevenzione Primaria; C: Prevenzione Secondaria. La neuropatia periferica è stata valutata mediante il Michigan Neuropathy Screening Instrument e il Diabetic Neuropathy index. Le sensibilità sono state valutate con Biotesiometro e monofilamento, il dolore neuro-

Tabella. Caratteristiche principale dei soggetti indagati, Mobilità Articolare e Forza Muscolare.

GRUPPO (N°)	GIOVANI PAZIENTI DMTI (94)	GIOVANI CONTROLLI (106)	PAZIENTI ADULTI (79)	CONTROLLI ADULTI (44)
GENERE (M/F)	56/38	62/44	48/31	26/18
ETÀ (ANNI)	12,6±2,7	12,4±1,7	47,7±19,8	47,7±20,2
BMI (KG/M2)	19,7±3,7	20,0±5,4	26,0±5,7	24,8±3,4
DIABETE DI TIPO (1/2)	94/0	/	48/31	/
ANNI DI MALATTIA	5,5±3,5	/	16,3±12,5	/
HBA1C BASELIE (%)	7,5±0,9a	/	7,9±1,3b*	/
HBA1C ANNO PRIMA BASELIE (%)	7,5±0,9a	/	7,9±1,2b*	/
CAVIGLIA FLES. PLANTARE (°)	28,8±8,6a	33,3±7,0b ¹	31,5±11,1	33,9±7,3
CAVIGLIA FLES. DORSALE (°)	97,8±18,1a	107,2±14,2b ¹ ,a1	77,9±29,2b ¹ ,b2 ¹	94,7±14,2b ¹ ,b2 ¹
CAVIGLIA MOBILITÀ TOTALE (°)	126,6±22,1a	140,5±17,8b ¹ ,a1	109,4±28,9b ¹ ,a2	128,6±16,3b ¹ ,b2 ¹
HAND GRIP (KG)	25,0±10,5	24,9±7,6	33,1±9,4	33,3±14,0

Abbreviazioni: (BMI) body mass index

Valori espressi come media ± deviazione standard. a vs b; a1 vs b1; a2 vs b2: *p<0,05; ^p<0,01; ^p<0,001

patico attraverso il questionario DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions). È stato quindi valutato l'impatto del dolore sulla qualità della vita mediante i questionari Eq-5D/l'EuroQol e SF-36 (Short Form-36 Health Survey).

Risultati Sono stati inclusi 145 pazienti: 22 (15,17%) gruppo A; 62 (42,76%) gruppo B; 61 (42,07%) gruppo C. La soglia di sensibilità vibratoria è risultata significativamente più elevata nei pazienti del gruppo A e gruppo C rispetto al gruppo B. (p<0,03). I pazienti dei gruppi A e C hanno una riduzione della percezione al monofilamento (p<0,0008). Rispetto ai pazienti con DN4- nei pazienti con DN4+ lo stato di salute generale, lo stato di salute mentale (SF-36) e l'indice di salute mentale (ISM) non sono risultati differenti nei 3 gruppi; al contrario l'indice di salute fisica (SF-36) è risultato significativamente più basso nei pazienti con DN4+ (p<0,0001). Il punteggio relativo ai 5 item del questionario Eq-5d evidenzia nei pazienti con DN4+ un punteggio significativamente più basso (p<0,0001), come pure lo stato di salute (p<0,02).

Dall'analisi multivariata emerge che la capacità di deambulazione autonoma e la positività al DN4 sono positivamente correlati allo stato di salute (Eq-5d), al punteggio del questionario Eq-5D ed all' ISF (SF-36).

Conclusione Lo studio dimostra come il dolore neuropatico abbia un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti diabetici.

Effetti del miele gel sulle ulcere non ischemiche e moderatamente infette agli arti inferiori in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. Esperienza pistoiese

A. Tedeschi¹, A. Bernini¹, M. Pierini¹, E. Salutini¹, R. Anichini¹

¹Diabetologia, Ospedale S. Jacopo. Pistoia.

Introduzione Le proprietà terapeutiche del miele sono legate all'attività antibatterica, al mantenimento di ambiente umido della lesione e alla sua alta viscosità che aiuta a fornire una barriera protettiva per prevenire l'infezione. La sua proprietà immunomodulatoria è rilevante anche per la riparazione delle ulcere.

L'acido gluconico è l'acido organico più importante che si rinviene nel miele. Pur conservando intatta la sua integrità l'enzima GOX (Glucosio ossidasi) non è più attivo nel miele maturo. Tuttavia se il miele entra in contatto con l'umidità, per esempio con l'essudato di una ferita, l'enzima si riattiva e libera piccole quantità di perossido di idrogeno e di acido gluconico. Il perossido di idrogeno, che si forma gradualmente sul letto della lesione ha un potere disinfettante oltre che provocare un debridement del tessuto necrotico senza danneggiare il tessuto di granulazione, mentre l'acido gluconico contribuisce a creare un ambiente acido all'interno della ferita, inibendo la proliferazione batterica.

Pazienti e metodi Abbiamo arruolato nel nostro studio 18 pazienti affetti all'ambulatorio del Piede Diabetico dell'Ospedale S. Jacopo di Pistoia. Pazienti affetti da Diabete Mellito tipo 2 (durata del diabete: 14+ -2 anni), M/F 12/6, età 68+ -8 anni. Ciascun paziente presentava una singola lesione a carico di un piede classificata secondo la Texas University Classification I-II B, area media della lesione 4 ±1,2 cm². L'infezione locale è stata documentata con prelievo di materiale dal fondo della lesione ed esame microbiologico. Sono stati rinvenuti su 9 campioni flora mista Gram+, 3 campioni Gram+ e Gram- flora mista, 3 campioni Pseudomonas Aeruginosa; 3 campioni Proteus Mirabilis. Le lesioni sono state suddivise in maniera casuale in 2 gruppi: gruppo A 9 lesioni trattate con terapia antibiotica sistemica appropriata e localmente con medicazioni avanzate atte a ridurre la carica batterica locale (idrocolloidi o antisettici); il gruppo B 9 lesioni trattate con terapia antibiotica sistemica appropriata e localmente con Revamil gel. Lo scarico della lesione è stato attuato con tutore in entrambi i gruppi. I pazienti sono stati medicati ogni 3 gg presso il nostro ambulatorio.

Risultati Dopo 30 gg di trattamento, nel gruppo A abbiamo ottenuto 3 riepitelizzazioni complete, 3 riduzioni di area lesionale > del 50% e 3 lesioni stazionarie. Nel gruppo B 3 riepitelizzazioni complete e 6 riduzioni di area lesionale > del 50%.

Conclusioni Il trattamento locale delle lesioni ulcerative diabetiche con miele risulta nel nostro studio essere una valida opzione alternativa alle comuni metodiche di gestione locale; inoltre il costo del trattamento è molto inferiore e meglio accettato dal paziente.

Il piede diabetico riulcerato: lunga storia di successo di 2 soggetti con gangrena ed osteomielite guarite senza amputazione per 20 e 5 anni, poi nel primo l'insuccesso: quali le cause? I mancati interventi ed i rimedi.

P. Marrino¹

¹ Servizio di Diabetologia, AUSL Reggio Emilia.

I piedi colpiti da lesioni ulcerative sono piedi a rischio di recidive e vanno monitorati preferibilmente appoggiati ad un centro di 3° livello dopo episodi di salvataggio per non vanificare lo sforzo eseguito e da cui ricevere second opinion per amputazioni. Scopo dello studio è descrivere 2 casi clinici di soggetti (A e B) che hanno presentato riulcerazioni con i tempi e gli esiti di salvataggio d'arto e gli episodi che hanno causato in un caso l'esito amputativo allo scopo di aggiungere ALLERT NEI PDTA per non disperdere energie che per mancati passaggi possono rendere inefficaci costosi investimenti.

Nel soggetto "A" si sono avute numerose recidive di lesioni imputabili sia al rifiuto di adottare calzature idonee ed al mancato raggiungimento di un controllo metabolico accettabile. Effettuata rivascolarizzazione dell'arto inferiore destro. Nel soggetto "A" si è evidenziata la ricorrenza della sensibilità ad amoxicillina/acido clavulanico associata a resistenza ai chinolonici sia dello stafilococco aureo, che si è ripresentato più volte negli anni, che di altri germi associati (*acinetobacter haemolyticus* alcaligenes faecalis). Nel soggetto "B" si è verificato nel tempo il presentarsi di resistenze che hanno reso necessario l'utilizzo di classi di antibiotici sempre diverse e rivascolarizzazione dell'arto inferiore, preceduta da nuova terapia antibiotica mirata.

Il soggetto che ha dopo 20 anni accettato l'amputazione al ginocchio in uno dei 2 arti senza opporsi come precedentemente, è avvenuto dopo 6 mesi di ulcera accompagnata da dolore resistente alla terapia, nonostante la neuropatia con assenza di sensibilità. Conclusioni: i due casi riportati permettono di concludere che all'insorgere di nuove lesioni occorre intraprendere terapia antibiotica mirata. Inoltre per la frequente associazione nei diabetici di necessità di rivascolarizzazioni in zone arteriose distali estreme è di rigore alla comparsa di dolore resistente, l'invio in consulenza in centri di 3° livello.

Correlati della neuropatia delle piccole fibre in pazienti diabetici: a cross sectional analysis dello screening podologico

A. Federici¹, G. Federici², S. Balducci³

¹ Università di Roma "La Sapienza" Unità Operativa di Medicina 2 – Diabetologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma Ambulatorio del Piede diabetico. Health Care Team – Monterotondo Rm.

² Ambulatorio di Podologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma. Health Care Team – Monterotondo Rm.

³ UOC-Medicina 2 Università "La Sapienza" Roma II Facoltà- A.O. S.AN-DREA- Roma. Health Care Team – Monterotondo Rm.

Il danno delle piccole fibre, è considerata la alterazione neurologica più precoce nello sviluppo della neuropatia diabetica, è quindi fondamentale riuscire ad effettuare una diagnosi precoce. La microscopia confocale e la biopsia cutanea sono considerati i gold standard per la diagnosi ma non di uso comune nella routine quotidiana. Le ghiandole sudoripare sono innervate da piccole fibre nervose C, simpatiche non mielinizzate responsabili della funzione delle ghiandole sudoripare. La disfunzione sudomotoria può essere una precoce anomalia funzionale della neuropatia delle piccole fibre facilmente misurabile. È comunque possibile diagnosticare la neuropatia delle piccole fibre sia dalle caratteristiche cliniche anche attraverso test non invasivi. Il Sudoscan™ (Impeto Medical, Paris, France), un semplice e non invasivo test è stato recentemente utilizzato per la valutazione della funzione sudomotoria dimostrando una ottima correlazione con i più sofisticati e invasivi test gold standard. Purtroppo

non infrequentemente il paziente diabetico si reca dal Podologo per fastidi o lesioni al piede non essendo seguito dal diabetologo e non conoscendo le complicanze che un diabete non curato può portare. Il Podologo attraverso un attento screening è in grado di valutare la presenza di complicanze micro e macro-angiopatiche e di stadiare il paziente in classi di rischio ulceroso e di inviare il paziente al Diabetologo per ulteriori indagini e follow up. Lo scopo del presente studio è di valutare i correlati della funzione sudomotoria valutata con il Sudoscan™ e i test di screening effettuati dal Podologo (Anamnesi, Ispezione del piede, Palpazione dei polsi, valutazione dei riflessi, Sensibilità tattile mediante monofilamento di Semmes-Weinstein, Sensibilità vibratoria mediante biotesiometro, l'ABI, questionario MNSI). Sono stati studiati 481 pazienti diabetici (197 F, 284M) età 65,6 ± 13,2 anni durata diabete 17,1 ± 10,8 anni consecutivi affluenti ad un programma di Check-up diabetologico con valutazione del controllo glicometabolico, delle complicanze croniche del diabete e sottoposti a screening podologico di cui 77 diabetici di tipo 1 (37 F, 40M) età 50,0 ± 14,0 anni durata diabete 25,7 ± 12,9 anni e 404 Diabetici di tipo 2 età 68,6 ± 10,8 anni durata diabete 15,5 ± 9,5 anni.

Analisi Statistica I dati sono espressi come media ± SD, per variabili continue, e numero di casi e in percentuale per variabili categoriche. I pazienti sono stati stratificati per tipo di diabete, età, sesso, i valori di conduttanza delle mani e dei piedi sono stati confrontati utilizzando il test Student's t o il one-way ANOVA. Il test di Student per misurazioni parametriche e il Mann-Whitney test, per le variabili continue non parametriche e il X² test, per le variabili categoriche erano applicate per comparare i pazienti diabetici di tipo 1 e tipo 2 per i parametri valutati. Per le correlazioni tra la conduttanza delle mani e dei piedi e le variabili podologiche testate si è utilizzata una analisi univariata usando uno Spearman's rho. Analisi di regressione multipla con selezione delle variabili stepwise erano applicate per valutare i correlati indipendenti di neuropatia delle piccole fibre. Le covariate erano l'età, il sesso, il tipo e la durata del diabete, e i test di screening effettuati dal Podologo (Ispezione del piede, Palpazione dei polsi, valutazione dei riflessi, Sensibilità tattile mediante monofilamento di Semmes-Weinstein, Sensibilità vibratoria mediante biotesiometro, l'ABI, questionario MNSI).

NOTA: Si segnala la mancanza di alcuni dati statistici, che non abbiamo fatto in tempo a verificare, ma saranno pronti sicuramente per la data del Congresso.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del piede diabetico al Policlinico Federico II di Napoli

G. Saldamacchia¹, G. Riccardi²

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Federico II" Dipartimento di medicina Interna ad indirizzo specialistico – Dir. U.O.C. Di Diabetologia – Resp. U.O.S. "Piede diabetico". ² Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Federico II" Dipartimento di medicina Interna ad indirizzo specialistico – Dir. U.O.C. Di Diabetologia.

Razionale La Campania, per quanto riguarda le lesioni da piede diabetico, presenta uno dei più alti tassi di amputazione e negli ultimi dieci anni, al contrario di quanto è accaduto nella maggioranza delle restanti Regioni, non si è osservato alcuna riduzione di tale tasso.

Il forte impatto che ha tale patologia sul territorio, ha determinato la necessità di sviluppare un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) al fine di garantire una gestione integrata ed ottimale della patologia. Il piede diabetico rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è un frequente motivo di ricovero in ospedale per il paziente diabetico.

Per quanto concerne le amputazioni, uno studio condotto nella Regione Campania esaminando le diagnosi di dimissione ospedaliera ha riportato come il diabete fosse responsabile del 47,1% delle amputazioni maggiori agli arti inferiori. Anche le amputazioni minori erano più frequenti nei

diabetici rispetto alla popolazione generale (38,8% vs. 29,1%; $p < 0,001$), così come la frequenza di reamputazioni (7,2% vs. 2,9%; $p < 0,01$).

Il centro diabetologico dell'AOU Policlinico Federico II con il centro di riferimento regionale di III livello ha lo scopo di garantire ai pazienti affetti da piede diabetico di accedere in tempi rapidi al proprio iter di cura avendo a disposizione, nella stessa struttura, tutti gli specialisti di cui i pazienti necessitano per la gestione della propria patologia. Per questo l'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli ha costituito un **team multidisciplinare che garantisce una gestione completa del paziente in regime di ambulatorio, day hospital o ricovero ordinario**, in base alle necessità. Tale percorso rappresenta una possibilità per i pazienti di accedere in tempi rapidi alle cure necessarie potendo contare su un gruppo di lavoro composto da diabetologi, chirurghi vascolari, angiologi, anestesisti esperti in terapia del dolore ed in terapia iperbarica, radiologi ortopedici e chirurghi plastici.

La figura del diabetologo è individuata quale *case manager* del percorso. Presso l'ambulatorio il paziente viene sottoposto ad uno screening delle complicanze del diabete e viene inserito nel percorso a secondo della classe di rischio. Se ha ulcere viene indirizzato verso un Dh diagnostico terapeutico, mentre in caso di gangrena e/o osteomielite viene indirizzato verso il ricovero. In caso di ischemia critica vengono allertati i chirurghi e gli emodinamisti per il salvataggio d'arto.

Nel 2018 sono state eseguite 600 visite ambulatoriali 60 dh terapeutici e 53 ricoveri nella area di diabetologia per rivascolarizzazioni e salvataggio d'arto, con 1 sola amputazione maggiore.

Obiettivi del PDTA Lo scopo è quello di stabilire un percorso multidisciplinare e multiprofessionale di presa in carico del paziente per una determinata patologia attraverso i seguenti obiettivi:

- qualità della vita del paziente;
- qualità e appropriatezza delle cure;
- uso razionale delle risorse e misurazione dei risultati (performance)
- sviluppare un'esperienza come modello perseguibile anche da altre realtà aziendali. Il TEAM Multidisciplinare prevede, principalmente, il coinvolgimento delle seguenti figure professionali:

1. Anestesista specialista in Terapia Iperbarica
2. Cardiologo interventista
3. Chirurgo Plastico
4. Chirurgo Vascolare
5. Diabetologo
6. Infermiere esperto
7. Ortopedico
8. Radiologo vascolare.

Con alcuni servizi (OTI, Dialisi, Radiologia Generale e Nucleare) stabilirà dei protocolli condivisi per la corretta presa in carico del paziente.

In conclusione un centro per il piede diabetico di III livello come quello dell'AOU Federico II come centro di deve avere un PDTA che soddisfi le seguenti caratteristiche:

La capacità di eseguire:

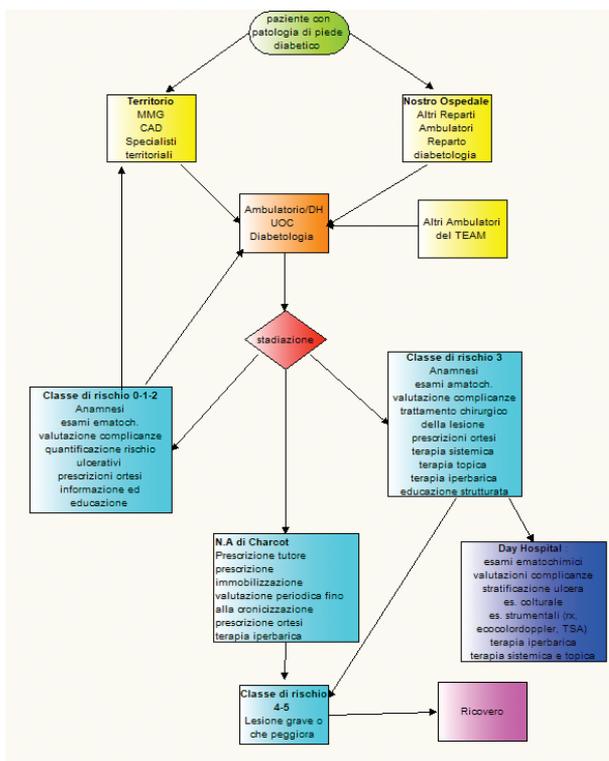
- la valutazione vascolare emodinamica ed anatomica utilizzando un doppler portatile
- la valutazione della perfusione degli arti inferiori con l'eco-color-doppler arterioso
- la misurazione della tensione di ossigeno transcutaneo in caso di ischemia severa

Tali valutazioni possono suggerire il tipo di intervento di rivascolarizzazione vascolare e/o di salvataggio d'arto che viene eseguita dall'equipe di cardiologia interventistica e/o di chirurgia vascolare

- test per la neuropatia rapida non invasivi a letto del paziente utilizzando tecniche di screening validate
- coltura batterica nel sito dell'ulcera
- terapia antibiotica empirica e poi mirata a quanto emerso dall'antibiogramma

Il trattamento antibiotico nelle infezioni degli arti inferiori mirato è associato alla riduzione delle complicanze e ad una diminuita degenza ospedaliera.

- valutazione dell'ulcera stadiando / graduando l'infezione e l'ischemia ed utilizzando un sistema di classificazione che tiene conto di: profondità, presenza di infezione e / o ischemia (secondo la classificazione Texas e PEDIS).
- debridement e /o una incisione intraoperatoria per drenare un ascesso. I chirurghi coinvolti in questo trattamento hanno esperienza consolidata nel salvataggio d'arto in quanto collaborano da anni con l'unità del piede diabetico.
- monitoraggio post-operatorio per ridurre il rischio di reulcerazione ed infezione dopo la dimissione a casa.
- Erogazione Ossigenoterapia iperbarica (OTI)
- Dopo eventuale amputazione minore o maggiore, è previsto un intervento di riabilitazione (in collaborazione con i fisioterapisti della clinica ortopedica).
- Il paziente con le persone viene inserito in un programma ambulatoriale di prevenzione della riulcerazione quando il piede è in "remissione".
- la capacità di provvedere ad un'educazione di base durante e successivamente all'ospedalizzazione ed inserire il paziente in un programma di educazione terapeutica strutturata.



Valutazione dell'aderenza terapeutica al tutore di scarico nei pazienti diabetici con ulcera al piede

F. Gullace¹, N. Montinaro¹, L. Giurato¹, V. Izzo¹, M. Meloni¹, L. Uccioli¹

¹Unità piede diabetico, Dipartimento di medicina dei sistemi Università di Tor Vergata, Roma.

Introduzione L'obiettivo dello studio è stato valutare l'aderenza terapeutica alla calzatura/tutore di scarico dei pazienti diabetici con lesione attiva al piede.

Materiali e metodi Sono stati inclusi pazienti diabetici con ulcera attiva al piede che si sono presentati consecutivamente presso l'Unità del Piede diabetico dell'università di Tor Vergata. Sono stati esclusi i pazienti con ulcera ischemica non ancora rivascolarizzati e i pazienti non deambulanti.

A tutti è stata prescritta una calzatura/tutore di scarico come da standard terapeutico. Durante la visita è stato somministrato un questionario per valutare l'aderenza alla prescrizione e le modalità di aderenza.

Risultati Sono stati inclusi 71 pazienti con età media di 66±12,6 anni, il 62,8% di sesso maschile, 94% presentavano diabete di tipo II con durata di malattia di 20,5±13,7 anni. Il 24,6% dei pazienti non utilizzavano la tutore in casa e il 9% fuori casa. Il 70,2% dei pazienti passava la maggior parte del tempo dentro casa (> 20 ore), il 67,2% deambulava autonomamente. I pazienti che deambulano autonomamente e non avevano un'aderenza rispettivamente dell'84,4% vs 55% (p = 0,01). Il 26,8% riferiva un equilibrio insufficiente con il tutore prescritto e i pazienti non aderenti presentavano un maggiore disequilibrio rispetto agli aderenti (48,2 vs 14,2%) (p = 0,02). I non aderenti utilizzavano più frequentemente tutori alti removibili rispetto agli aderenti (17 vs 8%) (p = 0,05). I non aderenti presentavano una durata dell'ulcera (>1 anno) maggiore rispetto agli aderenti (60 vs 18,3%), (p = 0,001).

Conclusione Questo studio mostra una non ottimale aderenza terapeutica al tutore di scarico in particolare dentro casa dove i pazienti trascorrono la maggior parte del tempo.

La minor aderenza è risultata correlata a mancata deambulazione autonoma, disequilibrio e tutore alto. Una mancata aderenza sembra inoltre comportare tempi di guarigione più lunghi.

Chirurgia del piede dopo terapia con monociti autologhi in una coorte di pazienti diabetici con ischemia critica non rivascolarizzabili

A. Scatena¹, F. Maioli², E. Bartolini³, P. Petruzzini³, G. Venturuzzo³, F. Liistro⁴, L. Ercolini², L. Bolognese⁴, L. Ricci¹

¹Dipartimento Cardio-neurovascolare - UOC Diabetologia, Ospedale San Donato, Arezzo - ASL Toscana Sud Est. ²Dipartimento Cardio-neurovascolare - UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale San Donato, Arezzo - ASL Toscana Sud Est. ³Dipartimento Diagnostica per Immagini e Medicina di Laboratorio - UOSd Radiologia Interventistica, Ospedale San Donato, Arezzo - ASL Toscana Sud Est. ⁴Dipartimento Cardio-neurovascolare - UOC Cardiologia, Ospedale San Donato, Arezzo - ASL Toscana Sud Est.

Scopo dello studio Valutare l'efficacia di una terapia con monociti autologhi (A-PBMNC) e chirurgia del piede in una serie di pazienti diabetici affetti da ischemia critica non rivascolarizzabile.

Materiali e metodi Dal giugno al 1 ottobre 2018 sono stati arruolati 12 pazienti diabetici (14 arti), con lesioni del piede ischemiche e non infette, in cui la chirurgia del piede non sarebbe stata possibile per la presenza di ischemia critica non rivascolarizzabile. In tutti i pazienti sono stati effettuati 3 impianti seriati di A-PBMNC, raccolti mediante filtrazione selettiva di 100 ml di sangue periferico. Nei pazienti con aumento del valore di TcpO₂, la chirurgia del piede è stata eseguita contestualmente al terzo impianto.

Risultati I 12 pazienti arruolati (8 M/4 F) avevano un'età media di 77,4±5,2 anni, durata del diabete media di 16±7,4 years; emoglobina glicata media di 7,4±0,4%. La neuropatia periferica era presente in 7 pazienti (58,3%). 3 pazienti (25%) presentavano un'occlusione di by-pass e 9 pazienti (75%) erano stati sottoposti ad un'angioplastica non efficace a causa di occlusioni distali e/o calcificazioni severe. L'ossimetria trascutanea (TcpO₂) al baseline risultava pari a 15,8±6,6 mmHg. Il dolore a riposo era presente in tutti i pazienti. Le lesioni erano localizzate all'avampiede e in tutti i casi classificate come TUC 3C e W3I3Fio. Dopo un follow-up medio di 174±114,35, la TcpO₂ è risultata pari a 40±14,6 mmHg. Due pazienti sono guariti senza chirurgia. In 8 arti è stato possibile procedere con la chirurgia (3 falangectomie, 1 sequestrectomia, 1 amputazione di raggio, 2 amputazioni digitali, 1 amputazione transmetatarsale), 2 pazienti sono stati sottoposti ad amputazione maggiore e quindi sono deceduti, di cui 1 con entrambi i piedi affetti. 1 paziente non presenta più dolore a riposo ed ha rifiutato l'intervento chirurgico. La guarigione completa

si è avuta in 10 pazienti (71,4%) con un tempo medio di guarigione di 43±11,9 giorni. Non si sono avuti effetti collaterali.

Conclusioni Il trattamento con A-PBMNC in pazienti diabetici con ischemia critica non rivascolarizzabili mostra di permettere la chirurgia del piede e aumentare il tasso di guarigione.

Nuove lesioni ulcerative in una popolazione di pazienti diabetici all'interno di un programma strutturato di screening e follow-up

S. Magi¹, A. Scatena¹, E. Bartolini¹, I. Ragusa¹, A. Ranchelli¹, L. Ricci¹

¹Dipartimento Cardio-Neurovascolare, UOC Diabetologia, Ospedale San Donato, Arezzo, Azienda USL Toscana Sud-Est.

Scopo dello studio Valutare la prevalenza di nuove lesioni ulcerative in una popolazione di pazienti diabetici in un programma di screening e follow-up strutturati.

Materiali e metodi Dal 1 Settembre 2014 al 30 Settembre 2016, 2150 pazienti affetti da diabete mellito sono stati sottoposti a screening per le complicanze agli arti inferiori, educazione terapeutica strutturata e follow-up secondo la classe di rischio ulcerativo (IWGDF Risk Classification System 2015) di appartenenza.

Risultati Dei 2150 pazienti consecutivi, 1830 (85%) hanno concluso il follow-up medio di 33,5 mesi (min 21 max 46). Di questi 1103 (60,3%) sono risultati in classe 0, 474 (26%) in classe 1, 170 (9,3%) in classe 2 e 24 (1,3%) in classe 3. Durante il follow-up il riferimento all'ambulatorio del Piede diabetico per lesioni acute si è verificato in 19 pazienti (1,7%) nella classe 0, di cui 3 per ulcere di gamba e 16 per lesioni di piede (6 casi di perionichia suppurativa, 3 macerazioni interdigitali, 3 lesioni post-traumatiche di scarso rilievo, 1 attacco gottoso, 2 ulcere neuropatiche (TUC 1A) e 1 osteoartrite settica (TUC 3B)). Nella classe 1 si sono presentati 17 lesioni (3,6%), 2 di gamba e 15 di piede (5 casi di perionichia suppurativa, 1 decubito calcaneare, 1 vasospasmo, 1 ragade calcaneare, 6 ulcere neuropatiche (TUC 1A), 1 gangrena digitale in ischemia critica (TUC 3D)). Nella classe 2 si sono avute 11 lesioni (6,5%), delle quali 3 di gamba e 8 di piede (2 perionichie suppurative, 1 decubito calcaneare, 2 lesioni neuropatiche infette (TUC 2B), 3 casi di ischemia critica con lesioni trofiche (TUC 3D)).

Conclusioni Un programma di screening e follow-up strutturato permette di rinforzare l'educazione terapeutica ad ogni seduta, sensibilizzare al pronto riferimento del paziente anche in caso di lesioni di scarsa entità ed intervenire precocemente. Inoltre consente di ridurre l'incidenza di nuove lesioni rispetto ai dati attesi dalla letteratura sia nei pazienti senza complicanze croniche del diabete sia nei pazienti neuropatici.

Bibliografia

- Boulton AJ, et al. J Fam Pract. 2000;49(Suppl 11):S3-8.
- Young MA, et al. Diabetes Care 17,557-560,1994.

Efficacia delle calzature di serie e dei plantari ortopedici in prevenzione primaria in pazienti ad alto rischio di lesioni

C. Miranda¹, E. Rinaldo¹, G. Zanette¹, A. Da Porto², M. Tonizzo³, Roberto Da Ros⁴

¹Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica - SSD Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Pordenone AAS 5. ²Dipartimento di Medicina Interna - SC Medicina Interna Tolmezzo AAS 3. ³Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica - SC Medicina Interna Pordenone AAS 5. ⁴Dipartimento di Medicina Interna - SSD Diabetologia Monfalcone AAS 4.

Introduzione L'ulcera del piede diabetico è la principale causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori, pertanto la prevenzione primaria dell'ulcera è di estrema importanza.

Scopo dello studio È stato valutare l'impatto delle scarpe di serie e dei plantari ortopedici in prevenzione primaria in pz diabetici ad alto rischio di lesioni.

Materiali e Metodi Tra gennaio 2016 e dicembre 2017, abbiamo valutato retrospettivamente 44 pz affetti da neuropatia periferica associata a deformità dei piedi o arteriopatia periferica senza storia di ulcere o amputazioni pregresse (Classe di rischio 2 secondo la Classificazione IWGDF 2015). Abbiamo diviso il campione in due gruppi: il gruppo A, nel quale sono stati inclusi 27 pz che hanno beneficiato da parte del SSR della fornitura di scarpe di serie e plantari ortopedici prescritti secondo l'algoritmo di Dahmen ed il gruppo B, nel quale stati inclusi 17 pz che non hanno beneficiato della fornitura da parte del SSR ed ai quali sono state consigliate scarpe comfort.

Risultati L'età media dei pz era 70±11 anni, il 59% erano M, la durata del diabete era 20±10 anni, l'emoglobina glicata media 7.62±1.17%. Tutti i pz erano affetti da neuropatia periferica ed il 29% di essi aveva anche l'arteriopatia periferica. Le deformità più comuni erano: dita a martello (65%), piede cavo (59%), alluce valgo (36%), Durante 1 anno di follow-up il 36% dei pz (16/44) ha sviluppato un'ulcera, di cui il 11.1% dei pz nel gruppo A ed il 76.4 dei pz nel gruppo B ($p < 0,0001$). I pz guariti sono stati 15, mentre un pz del gruppo B ha avuto un'amputazione minore.

Conclusioni Pur con i limiti di uno studio retrospettivo e del campione esiguo, il nostro studio sembra supportare l'efficacia delle scarpe prefabbricate e dei plantari su misura nella prevenzione della prima ulcerazione in pz ad alto rischio di lesioni.

Piede diabetico e differenze di genere

L. Sambuco¹, C. Polloni¹, C. Pucci¹, L. Rizzo¹

¹ UOC Diabetologia, Ospedale Misericordia - Grosseto.

Introduzione Numerosi studi hanno evidenziato differenze di genere nella patologia diabetica e nelle complicanze croniche, prevalentemente cardiovascolari, ad essa correlate. Poco nota risulta tuttavia l'influenza del genere nel piede diabetico, complicanza altamente gravata da morbilità e mortalità cardiovascolare.

Scopo Valutare le eventuali differenze di genere nei fattori di rischio per lo sviluppo del piede diabetico nei pazienti afferenti ad un ambulatorio dedicato.

Materiali e metodi Sono stati valutati retrospettivamente i pazienti afferenti all'ambulatorio dedicato dal 01/01/2017 al 30/11/2018 con piede patologico sulla cartella informatizzata MSC ed analizzate le differenze di genere nei parametri metabolici e di rischio cardiovascolare, il loro trattamento farmacologico, oltre che la prevalenza di neuropatia ed arteriopatia agli arti inferiori.

Risultati Nei 1088 pazienti con piede diabetico (588 M, 500 F) le donne, rispetto agli uomini, presentavano una età maggiore (aa: 75.4±10.3 vs 73.7±10.2; $p < 0.05$), una emoglobina glicata più elevata (HbA1c %: 7.4±1.2 vs 7.2±1.2; $p < 0.05$) un colesterolo totale ed LDL significativamente più alto: 180.3±39.3 vs 166.0±41.6 e 96.9mg/dl±33.9 vs 89.8 mg/dl±35.5; $p < 0.0001$, rispettivamente. Non vi erano differenze di genere nel BMI, prevalenza di obesità, pressione arteriosa sistolica (PAS), pressione arteriosa diastolica (PAD) e clearance creatinina; né differenze nella prevalenza del trattamento ipoglicemizzante (F89% vs M88%; $p = 0.77$) e ipolipemizzante (F44% vs M47%; $p = 0.33$), risultava invece minore la percentuale di donne trattate con farmaci antitirobici (F50% vs M57%; $p = 0.05$). In merito alla patogenesi del piede diabetico nessuna differenza significativa è stata riscontrata nella prevalenza della sola neuropatia, la sola arteriopatia periferica (PAD) risultava essere, invece, maggiormente presente nelle donne (M13% vs F24%; $p < 0.0001$).

Conclusioni Le donne con piede diabetico presentano una maggiore prevalenza di PAD rispetto agli uomini e un peggior controllo dei fattori di rischio cardiovascolare a parità di trattamento ipoglicemizzante, ipolipemizzante ed antipertensivo.

Valutazione del percorso compiuto dal paziente diabetico con evento di nuova insorgenza al piede e il ruolo del podologo.

C. Termite¹, N. Sarletti¹, L. Giurato¹, V. Izzo¹, M. Meloni¹, L. Uccioli¹

Unità piede diabetico, Dipartimento di Medicina dei sistemi Università Tor Vergata, Roma.

Scopo Analizzare il percorso dei pazienti diabetici con problemi al piede di nuova insorgenza e il ruolo del podologo nell'assistenza primaria.

Materiali e metodi Sono stati inclusi pazienti diabetici che si sono presentati consecutivamente al Centro del Piede diabetico del Policlinico di Tor Vergata per un evento acuto al piede. A tutti è stato somministrato un questionario per indagare il percorso di riferimento, la percezione di malattia e le figure sanitarie coinvolte nell'assistenza primaria sul territorio.

Risultati Sono stati inclusi 60 pazienti con età media di 69.3±11 anni, 61.7% di sesso maschile, il 91.7% con diabete di tipo 2 e con una durata di malattia di 17,4 ± 11 anni. Al momento della prima osservazione il 68.8% aveva una lesione ulcerativa, il 17.7% manifestava dolore, il 13.3% presenza di edema, il 13.3% sintomi neuropatici, l'8.3% onicopatie e l'1,6% un quadro di Neuroartropatia di Charcot. Il 23.8% delle lesioni erano ischemiche, il 71.4% infette e il 35.6% coinvolgevano l'osso. Il 36.7% dei pazienti ritenevano il loro problema lieve, il 36.7% moderato e solo il 26.6% severo. Il 53.3% dei pazienti si è riferito a uno specialista solo dopo 4 settimane dall'insorgenza del problema e il 58,3% riferiva di non effettuare regolarmente i controlli al piede. Il 38.2% riferiva di essere seguito dal podologo. I pazienti seguiti dal podologo effettuavano controlli ai piedi più frequenti (ogni 3 mesi) rispetto a chi non era seguito dal podologo (72.7 vs 28.5%, $p = 0.0001$).

Conclusioni Questo studio documenta un ritardo di presentazione al Centro specialistico dei pazienti diabetici con nuovo problema al piede. Sebbene il motivo della visita sia più frequentemente un'ulcera già complicata, la percezione del problema da parte del paziente è modesta. Il podologo è risultato l'operatore sanitario che più frequentemente segue questa tipologia di pazienti sul territorio e chi è seguito dal podologo effettua più regolarmente i controlli di prevenzione.

Approccio multidisciplinare alla neuroartropatia diabetica: studio retrospettivo in un centro regionale

L. Monge¹, P.L. Guidi¹, Luca Bresciano¹, G.M. Boffano¹, M. Degiovanni¹, D. Marchisio², L. Richiardi³, A.S. Benso⁴

SSD Gestione complicanze del diabete e Piede diabetico; ¹SCDU Ortopedia e Traumatologia 1U. ²Dipartimento Ortopedia Traumatologia e Riabilitazione AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. ³SC Endocrinologia Metabolica ASL Città di Torino. ⁴SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Università di Torino.

Scopo di questo studio retrospettivo è di descrivere caratteristiche cliniche, decorso e trattamento della neuroartropatia diabetica (NAD) in pazienti che afferiscono a un ambulatorio multidisciplinare diabetologico/ortopedico di valenza regionale.

Pazienti e metodi Sono stati considerati 39 soggetti diabetici (90% Tipo 2) 26M e 13F, con un'età media 59.1 ± 8.5 anni. Il protocollo ha previsto il trattamento della fase acuta con un gambaletto a contatto totale in resina fino alla quiescenza delle manifestazioni patologiche. Prima di raggiungere la deambulazione con ortesi idonee, è stato avviato un carico progressivo con l'utilizzo di dispositivi TCC removibili. In presenza di deformità e/o instabilità articolare significative si è proceduto a un trattamento chirurgico. I dati, estratti in maniera retrospettiva dalla cartella clinica informatizzata, vengono espressi come media ± DS.

Risultati Alla prima osservazione, secondo la classificazione di Eichenoltz, abbiamo osservato n.4 casi stadio 0, n.26 stadio 1, n.2 stadio 2 e n.7 stadio 3. L'artropatia era presente all'avampiede, al mesopiede e al retro piede rispettivamente in 5, 32 e 2 soggetti. Il 38.5% presentava un'ulcera cutanea. La durata media dell'immobilizzazione a contatto totale con scarico

assoluto è stata di 18.4 ± 9.6 settimane. I pazienti sono tornati a camminare utilizzando ortesi, quasi sempre su misura, in media dopo 52.7 ± 29.7 settimane, 2 casi continuano a utilizzare tutori removibili. Nei casi in stadio 0 il decorso è stato più breve, con conservazione della normale morfologia del piede. Nel 18% dei casi è stato attuato un trattamento chirurgico con utilizzo della fissazione esterna circolare. In questo caso il periodo di trattamento, dalla diagnosi all'utilizzo di ortesi, è stato di 82.4 ± 27.0 settimane.

Conclusioni I dati raccolti dimostrano che, nel trattamento della NAD, l'immobilizzazione a contatto totale rappresenta una misura efficace e che sono auspicabili tanto una diagnosi il più precoce possibile, quanto il trattamento tempestivo. Un approccio multidisciplinare facilita la scelta delle azioni terapeutiche più appropriate, conservative o chirurgiche, per prevenire le più gravi e debilitanti deformità articolari.

La rete regionale del "piede diabetico" in Piemonte

L. Monge¹, G. Aimaretti¹, G. Borretta¹, F. Cavalot¹, E. Gabellieri¹, P.P. Limone¹, E. Zoppis¹, E. Siletto¹, L. Gentile¹, C.B. Giorda¹

¹ Rete Endocrino-Diabetologica della Regione Piemonte.

Nel 2016 è stata approvata in Piemonte una delibera della giunta regionale (Dgr n. 27-4072 del 17/10/2016 "Rete territoriale Endocrino-Diabetologica del Piemonte") che raggruppa in un'unica rete regionale tutta l'attività territoriale diabetologica ed endocrinologica. Si tratta di un'organizzazione altamente strutturata secondo il modello hub and spoke che connette in percorsi diagnostici-terapeutici-assistenziali (PDTA) medici di medicina generale (MMG), specialisti territoriali e ospedalieri con precise e specifiche responsabilità. Il "piede diabetico" è la complicità tardiva del diabete con il più rilevante peso sociale ed economico, poiché è causa di ripetuti ricoveri ospedalieri e, frequentemente, di amputazioni e invalidità, la Regione ha inteso affrontare questo gravoso problema attivando parallelamente una rete dedicata al "piede diabetico".

L'organizzazione proposta prevede tre livelli di attività da svolgere in team multiprofessionali e multispecialistici. Un primo livello diffuso e presente in tutte le strutture diabetologiche deve garantire le attività di prevenzione attraverso lo screening e l'educazione terapeutica; l'attività vede come protagonisti i MMG e l'Infermiere. Un secondo livello, caratterizzato da un ambulatorio dedicato, deve essere presente a livello di ognuna delle 12 ASL, in una o più sedi autonomamente e/o in collaborazione con gli ambulatori di chirurgia preesistenti. Un terzo livello deve essere svolto a livello di ASO negli Ospedali Hub in grado di gestire attività ambulatoriali e di ricovero ordinarie e in urgenza. Le attività di ricovero potranno essere comunque realizzate in ospedali Cardine o di Territorio secondo percorsi condivisi con le strutture endocrino-diabetologiche delle ASL. Le tre attività sono comprese e coordinate in un PDTA regionale. A livello delle singole ASL/ASO dovranno essere declinati specifici PDTA aziendali e interaziendali calati nella realtà locale.

Sono stati identificati sei Centri hub per la cura del piede diabetico, collocati in ASO distribuite nei quattro quadranti. La Regione ha recentemente inviato ai Direttori Generali delle ASL/ASO un questionario finalizzato a una ricognizione sulle attività del Piede diabetico in essere, nella prospettiva di un'attivazione a breve del PDTA regionale e di un programma di adeguamento delle risorse disponibili.

Il trattamento della neuroartropatia diabetica con fissazione esterna circolare

P.L. Guidi¹, D. Aloj², D. Santoro¹, G. Pristerà¹, W. Daghino¹, L. Ravera³, V. Inglese³, L. Monge³

¹ SCU Ortopedia e Traumatologia 1U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. ² S.C. Ortopedia e Traumatologia, Ospedale S. Andrea, Vercelli. ³ SSD Gestione complicanze del diabete e Piede diabetico, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

La neuroartropatia diabetica (NAD) è una condizione potenzialmente grave che può verificarsi nei pazienti diabetici con neuropatia periferica;

il rischio di amputazione maggiore ed exitus è più elevato in questi pazienti rispetto a quelli con ulcerazione ma senza NAD.

L'obiettivo è quello di ottenere un piede plantigrado, stabile, integro e libero da infezione e se il trattamento conservativo non è attuabile può essere necessario ricorrere alla chirurgia. Alcune condizioni sono risolubili con semplici bonifiche o resezioni ossee tangenziali; qualora ciò non sia sufficiente e un tentativo di salvataggio d'arto sia percorribile, l'eventuale osteosintesi deve garantire compressione adeguata e stabilità fino a guarigione. Spesso però, per la presenza quasi costante di ulcerazione, infezione e cattiva qualità ossea, i semplici fili metallici percutanei e i mezzi di sintesi metallici interni possono essere inadeguati.

Pazienti e metodi Negli ultimi 3 anni abbiamo trattato con fissazione esterna circolare (FEC) presso il CTO di Torino 11 pazienti con NAD, associando quando necessari tempi di bonifica ossea e dei tessuti molli ed osteotomie correttive. Alla rimozione del FEC sono stati utilizzati prima un tutore gamba-piede pneumatico o a depressione e successivamente appropriate calzature e plantari. Due pazienti sono ancora in trattamento.

Risultati Un piede stabile, plantigrado, integro e libero da infezione è stato raggiunto nella maggior parte dei pazienti. Gli apparati richiedono un monitoraggio attento e la soluzione degli eventuali problemi intercorrenti. Deformità o instabilità residue hanno reso necessari trattamenti ulteriori e adattamenti ortesici.

Discussione e conclusioni Gli apparati circolari si sono dimostrati affidabili e versatili, hanno permesso di utilizzare sistemi di presa (viti, fili) validi meccanicamente anche con osso di cattiva qualità, di operare compressione e se necessario di modificare in itinere la correzione, di eseguire le necessarie medicazioni in caso di ulcerazione ed hanno evitato la persistenza di mezzi di sintesi metallici ad esiti stabilizzati.

Mancano ancora evidenze su aspetti specifici come i tempi di trattamento e lo scarico.

Caratteristiche dei pazienti ricoverati in una struttura diabetologica ospedaliera e fattori influenzanti la durata del ricovero

F. Fico¹, M. Liguori¹, V. Palumbo¹, C. Coronella¹, R. De Simone¹, M.E. De Feo¹

¹ UOSD di Diabetologia - Dip. Medico Polispecialistico; AORN A. Cardarelli - Napoli.

Premessa Dal Gennaio 2017 nel nostro Ospedale è stato attivato un PDTA intraospedaliero di 3° livello per la gestione del "Piede Diabetico" al fine di ridurre le amputazioni maggiori e migliorare gli esiti. Il Coordinamento è stato affidato ai Diabetologi e sono stati coinvolti i reparti di: PS-OBI, Ch. Vascolare, Ortopedia, Ch. Plastica, Cardiologia, ed i Servizi di Radiologia Vascolare, Dialisi, OTI, Mal. Infettive. Tale attivazione ha determinato un maggior afflusso al PS di pazienti diabetici con tale lesione provenienti dal territorio e dagli altri PS regionali. Abbiamo analizzato le caratteristiche principali dei pazienti ricoverati in Diabetologia per valutare il maggiore determinante della durata di ricovero.

Metodi Nel 2017 e nei primi 6 mesi del 2018 sono stati dimessi dal nostro reparto 324 pz che hanno seguito tale PDTA, poco meno della metà di quelli giunti al PS, gli altri sono stati dimessi dagli altri reparti dell'Ospedale e principalmente la Ch. Vascolare. Abbiamo analizzato dalle cartelle cliniche le caratteristiche principali dei pazienti.

Risultati Dei 324 pz il 70,4% erano maschi, età media M 63 a., F 69 a.; Diabetici T1 11%. 31 presentavano N.A. di Charcot in fase acuta o subacuta; Presentavano le seguenti complicanze: IRC il 40,4%; IMA progressivo il 45,6%; AOC il 44,7%; Neuropatia Periferica il 95%. Alla dimissione sono stati così suddivisi in base alla Classificazione Texas Univ. IB 0,3%; IC 0,6%; ID 1%; IIB 5,5%; IIC 4%; IID 7,7%; IIIB 45,6%; IIIC 3%; IIID 31,5%; non classificati 3%. Di tutti i pz il 77,7% presentava osteomielite al ricovero; il 9% erano dializzati; il 40,3% ha necessitato

di una rivascularizzazione, abbiamo analizzato le differenze di durata di ricovero in queste tre categorie di pz.

Conclusioni La durata media di ricovero fra i 324 pz. è stata di 20,4 giorni; la durata di ricovero fra dializzati e non è stata 19,8 vs 20,7; fra rivascularizzati e non 21,4 vs 20,2; fra pz. con osteomielite e non 23,1 vs 12,2. Indubbiamente è la presenza di osteomielite ciò che ha maggiormente influenzato la durata del ricovero.

Arterializzazione delle vene profonde del piede in pazienti diabetici non rivascularizzabili con metodiche tradizionali

G. Cangiano¹, M. Silvestre¹, F. Amodio¹, F. Fico², M. Liguori², V. Palumbo², M.E. De Feo²

UOC Radiologia Vascolare ed Interventistica; ² UOSD di Diabetologia-AORN A. Cardarelli - Napoli

Obiettivi Riportare la nostra esperienza clinico-interventistica nell'arterializzazione delle vene profonde del piede (PDVA) quale possibilità terapeutica nell'ischemia critica non rivascularizzabile attraverso la creazione di una fistola artero-venosa plantare.

Metodi Sono stati retrospettivamente analizzati 7 pazienti (età media 78 anni, 3 donne) con CLI e nessuna opzione di rivascularizzazione endovascolare o chirurgica tradizionale (no-option CLI) sottoposti a PDVA in un periodo compreso tra Ott. 2017- Nov. 2018. Tutti i pazienti erano diabetici; 4 con stadio Rutherford 6 e tutti con quadro angiografico di "desert Foot". In tutti i pazienti è stata valutato il successo procedurale, gli eventi avversi maggiori sia a livello dell'arto trattato che a livello coronarico e cerebrale a 30gg, a 6 mesi e ad un anno. Gli obiettivi secondari hanno compreso l'efficacia clinica in base alle misure di pressione parziale transcutanea di ossigeno (TcPO₂), al miglioramento clinico a 6 mesi e un anno e la guarigione delle ferite.

Tecnica Dopo il fallimento dei tentativi di ricanalizzazione arteriosa intraluminale standard dei vasi tibiali, si è proceduto ad approccio subintimale attraverso l'arteria tibiale anteriore o posteriore utilizzando un filo guida da 0,014 pollici, 300 cm supportato da un palloncino a basso profilo da 2 x 40 mm e/o 1.5 x 20mm o da microcatetere di supporto. In tutti i casi l'utilizzo di guide con elevata grammatura, la presenza di calcificazioni e la tortuosità dei vasi hanno favorito il passaggio dal lume vero dell'arteria, o dallo spazio subintimale, alla vena del piede; il rientro nelle vene del piede può essere intenzionalmente perseguito come tecnica di salvataggio. Puntando infatti la punta del filo guida sul lato opposto alle calcificazioni della parete arteriosa è possibile rientrare nel lume venoso al fine di ottenere la creazione di una fistola A-V Plantare. Le FAV così ottenute sono state modellate con PTA prolungate con cateteri a palloncino da 2.5 e 3mm in maniera tale da ottenere anche una soddisfacente devalvulazione del segmento venoso.

Risultati Gli endpoint primari di sicurezza sono stati raggiunti nel 100% dei pazienti, senza decessi, e senza la necessità di amputazioni o reinterventi importanti a 30 giorni. Il tasso di successo tecnico è stato del 100%. Due infarti miocardici si sono verificati entro 30 giorni, ciascuno con conseguenze cliniche minori. Tutti i pazienti hanno dimostrato un miglioramento sintomatico con formazione di tessuto di granulazione, risoluzione del dolore a riposo o entrambi. La guarigione completa della ferita è stata raggiunta a 3 mesi dalle procedure in 3 su 7 pazienti e a 6 e 12 mesi sugli altri due con un tempo di guarigione mediano di 4,6 mesi (intervallo di confidenza al 95% 84- 192). Il picco mediano di postprocedura TcPO₂ era di 31 mmHg rispetto a un livello di preprocedura di 8 mmHg (p = 0,046). Al tempo della guarigione delle ferite, 4 su 5 dei pazienti hanno raggiunto livelli di TcPO₂> 40 mm Hg. Nei 12 mesi ci sono state 2 amputazioni importanti, 1 sopra il ginocchio dopo la trombosi PDVA e 1 sotto il ginocchio per l'infezione. Il salvataggio dell'arto è stato del 71% a 12 mesi.

Conclusioni PDVA è un innovativo e perseguibile approccio per il trattamento della CLI no-option e rappresenta un'opzione alternativa per il "desert-foot". I nostri risultati dimostrano la sua sicurezza

e fattibilità, con promettenti risultati clinici precoci in questa piccola coorte.

La produttività dei pazienti diabetici con e senza ulcere degli arti inferiori

R. Tramonta¹, A.M. Ciarrapico², L. Uccioli³

¹Podologo, Specializzato in Scienze della Riabilitazione e Master in Management Sanitario, Roma (Rm) ²Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Viale Oxford 81, 00133 Roma, Italia. ³Economia Politica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università di "Tor Vergata", Viale Oxford 81, 00100, Roma, Italia.

Introduzione Le ulcere del piede hanno un 'impatto' nella produttività, causando confinamento, depressione, limitazioni funzionali fino al licenziamento e sono associate a un tasso di morbilità/mortalità equivalente ad una forma aggressiva oncologica. Il Presenteismo, definisce una situazione in cui il paziente "deve" essere presente al lavoro, ma la presenza al lavoro è caratterizzato da una produttività non ottimale. Il presenteismo viene valutato utilizzando la Scala del Presenteismo di Stanford (SPS-6).

Scopo L'obiettivo è la stima del presenteismo nei pazienti diabetici con o senza ulcere del piede e nei pazienti guariti da una pregressa ulcera

Pazienti Abbiamo selezionato 145 pazienti attivi lavorativamente, di età ≤ 65 anni affetti da Diabete Mellito di tipo 1 e 2 con (N= 39), senza (N=49) ulcera ed i guariti (N=57).

Metodi Abbiamo sottoposto telefonicamente il questionario SPS-6, elaborando il punteggio di ogni risposta e la somma dei punteggi dei 6 items e confrontato il risultato.

Risultato Il punteggio totale della SPS-6 tra i tre gruppi ha una differenza statisticamente significativa (p=0,0001), nel gruppo dei pazienti guariti (19,2±0,8) maggiore rispetto al gruppo dei pazienti con ulcera (14,8±1) e il gruppo di pazienti che non ha mai avuto ulcera (23,1±0,9) con un valore significativamente (p=0,0001) più elevato rispetto al gruppo dei pazienti con lesione in atto e guariti.

Discussione La valutazione del presenteismo può essere una modalità per valutare l'impatto delle lesioni ulcerative nell'ambito lavorativo dei pazienti.

Espressione microbiologica delle infezioni delle ulcere da piede diabetico

C. Fondelli¹, P. Galluzzi², C. Spertilli Raffaelli², E. Guarino¹, D. Cataldo¹, I. Crisci¹, S. Cresti³, M.G. Cusi^{3,5}, A. De Luca^{2,5}, F. Dotta^{1,4}

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, UOC Diabetologia. ²Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, UOC Malattie Infettive. ³Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, UOC Microbiologia. ⁴Dip. Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze. ⁵Dip. di Biotecnologie Mediche.

Lo studio dell'espressione microbica delle infezioni da piede diabetico è un argomento di interesse anche per l'aumento delle resistenze agli antibiotici. Dall'analisi di 791 tamponi colturali da noi effettuati dal 2012 al 2017 si evidenziava che il 70.5% di essi erano monomicrobici (n=558) e il 29.5% polimicrobici (n=233) con il 56.3% costituito da Gram+, il 33.8% da Gram-, il 6.2% da microrganismi non significativi e il 3.8% da Candida. Lo Staphylococcus aureus rappresentava il 21.0% dei Gram +, con una quota di meticillino-resistenza (MRSA) del 16.9% e di multiresistenza (MDR) del 23.8%. Lo Pseudomonas spp rappresentava il 7% dei casi di Gram -; il 6.2% degli isolati era rappresentato da Escherichia coli e tra questi, i ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) erano il 33.8%. Confrontando poi gli isolamenti microbici del periodo 2012-2014 con quelli del 2015-2017 è stata osservata la riduzione percentuale dei microrganismi Gram+ (60.3% vs 53.5%, p=0.026) con stabilità della frequenza di Staphylococcus aureus e di MRSA, e la riduzione,

nell'ambito dei Gram-, di *Pseudomonas multiresistenti* (MDR) (44,8% vs 22,9%, $p=0.044$). Riguardo alle resistenze, è stato evidenziato che tra gli *Escherichia coli* il numero degli ESBL+ mostra un trend di aumento nei due periodi di osservazione e che la quota di microrganismi MDR è variamente frequente nelle ulcere studiate, con elevata percentuale di resistenze anche nei germi considerati non patogeni che potrebbe altresì essere meritevole di approfondimento.

Approccio di tipo multidisciplinare nel paziente con piede diabetico

M. Carpentieri¹, S. Galasso¹, S. Sciannimanco¹, L. Tonutti¹, S. Agus¹, F. Vescini¹, C. Cipri¹, E. Kara¹, F. Grimaldi¹

¹ SOC di Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine.

Introduzione Il "piede diabetico" è definito come "una condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione di tessuti profondi associate ad anomalie neurologiche e/o a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori (AAII)". Circa il 15% dei diabetici svilupperà un'ulcera del piede che potrebbe complicarsi per l'insorgenza di una infezione che potrebbe condurre all'amputazione.

Obiettivo La letteratura indica che se si vuole ridurre il numero delle amputazioni è necessario migliorare la capacità di curare efficacemente e precocemente l'ulcera. Da Gennaio 2018, nella Nostra Azienda Ospedaliera si sta cercando di ottimizzare il percorso diagnostico terapeutico di questi pz attraverso team di lavoro multidisciplinari: la Diabetologia funge da centro di coordinamento del paziente, cui al bisogno si affiancano ortopedici, chirurghi vascolari e infettivologi dedicati, oltre al dermatologo e al chirurgo plastico.

Materiali e metodi In un anno, presso la nostra SOC, sono stati valutati per lesione del piede 113 pazienti. Questi presentavano un'età media di 70,6 anni ed in prevalenza erano affetti da DM2 (DM2:103 pz vs DM1:10pz con età media di 61 anni). I valori medi di HbA1c era del 9,4%; il VFG calcolato con formula MDRD di 40,1 ml/min; il 92% presentava una compromissione di tipo neuropatico. Il 48% presentava AAII ed ha eseguito uno studio doppler, il 12% angio TC, il 42% ha richiesto una valutazione vascolare e il 12% una procedura di rivascolarizzazione. Hanno eseguito una valutazione di tipo ortopedico 19 pazienti (17%). Amputazioni minori si sono verificate nell'10% dei pazienti, la metà per problematiche vascolari che pure hanno condotto a 2 amputazioni maggiori. La consulenza dell'infettivologo è stata richiesta nell'11% dei casi e complessivamente hanno necessitato di una valutazione di tipo multidisciplinare (coinvolgimento di almeno 3 Specialisti) il 23% dei pz.

Conclusioni l'insieme dei dati ci ha permesso di confermare come i pz che presentano lesione del piede siano più spesso quelli con età avanzata, peggior compenso glicemico, maggior compromissione vascolare e IRC. La gestione in team potrebbe aver aiutato a migliorare l'outcome del pz.

Piede diabetico e osteoporosi: se il denosumab ci mette lo zampino

M. Carpentieri¹, S. Galasso¹, S. Sciannimanco¹, L. Tonutti¹, S. Agus¹, F. Vescini¹, C. Cipri¹, E. Kara¹, F. Grimaldi¹

¹ SOC di Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine.

Introduzione Spesso i pz affetti da "piede diabetico" sono pz fragili ad alto rischio CV e con molteplici comorbidità.

Presentazione clinica Circa due mesi fa giunge alla nostra osservazione, inviata dal PS, grande anziana di circa 80 anni. In anamnesi uso inibitori del DP-IV e compromissione visiva da glaucoma, pregresso NSTEMI nel 2005, MGUS, IgM/K. Da circa 2 giorni, improvvisamente, è comparsa un'infezione molto dolente, del III dito piede sx che rapi-

damente è evoluta, al punto che spaventata si è recata in ps. All'EO la sig.ra presenta importante infezione dei tessuti molli con partenza dal III dito fino a interessare l'avampiede e la gamba. L'infezione sembra partita da un flittene del dito, ma la pz ha anamnesi muta per "eventi traumatici" e non si riesce ad identificare la zona che per prima è stata soggetta al trauma. Presenta sensibilità molto ben conservata e al doppler i polsi sembrano presenti e validi. Dagli esami PCR pari a 240 µg/ml, bianchi aumentati, IRC IIIa/b, febbricola. Si avvia terapia antibiotica a largo spettro e in fase prescrittiva scopriamo che la sig.ra ha già un'altro PT attivo, per denosumab, assunto pochi giorni prima della comparsa dell'evento infettivo. Nei giorni successivi si assiste ad un miglioramento degli indici di flogosi dopo circa 1 mese della lesione; persiste però rossore del dito che mostra lieve AAII. Si presume quindi che non si tratti di una classica lesione insorta su piede diabetico, ma che possa essere dovuta alla recente somministrazione del denosumab, anticorpo monoclonale con potente azione antiassorbitiva, utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi. Nel suo studio di fase 3 FREEDOM, sebbene nei due bracci di trattamento (placebo vs denosumab) la sicurezza generale e l'incidenza di eventi avversi sia stata simile, si segnala come i casi di infezioni gravi di erisipela e cellulite siano stati più frequenti nei soggetti trattati con Denosumab. In questo caso, la presenza del diabete, potrebbe essere stato l'evento predisponente al manifestarsi del quadro infettivo. Si è quindi discusso del caso con lo specialista endocrinologo di riferimento.

Sicurezza ed efficacia di un gambaletto elastico lievemente compressivo in pazienti diabetici con lesioni cutanee degli arti inferiori

C. Nicoletti¹, E. Nasole¹, L. Spazzapan, E. Solagna¹

¹ UO Piede Diabetico, Ospedale Pederzoli di Peschiera del Garda (Verona).

Background Il paziente con diabete spesso presenta una cute fragile, senza annessi cutanei, con petecchie esito di stravasi ematici da traumi, edema e altre alterazioni dettate dalla vasculopatia e/o neuropatia sensitivo-motoria. L'arteriopatia è il motivo per cui non vengono di solito utilizzate calze compressive. Lo studio condotto ha voluto accertare la sicurezza ed efficacia di un gambaletto lievemente compressivo (5 mmHg), con cuciture esterne, prodotto con filato particolare a trama sottile.

Materiali e metodi 45 pazienti con diabete (32 M, 23 F) di età media di 72 anni, con problematiche cutanee (ulcere degli arti inferiori o piede diabetico) risolte o in fase di cicatrizzazione finale, affetti da arteriopatia nel 73% e da neuropatia nel 29% dei casi, sono stati arruolati in questo studio osservazionale non controllato. Il gambaletto (DIABETIC KNEE HIGH, Solidea) è stato consegnato ad ogni paziente con la richiesta di provarlo e di compilare un test di valutazione iniziale. Il gambaletto è stato indossato dal paziente fino al controllo successivo (dopo 2 settimane) e il test di valutazione è stato compilato prima della consegna del gambaletto e in sede di controllo. I pazienti esaminati mostravano comorbidità o stile di vita favorenti lo sviluppo di edemi periferici come flebo/linfopatia (13%), cardiopatia (31%), sovrappeso (33%), attività fisica giornaliera (6,7%), attività lavorativa sedentaria (15,5%). Il gambaletto è stato indossato dal paziente per 6/7 ore al giorno dal 75,55% dei pazienti. Nessuno dei pazienti mostrava ischemia critica ($pTcO_2 > 30$ mmHg).

Risultati Nessun paziente ha mostrato segni clinici o strumentali di ischemia critica al termine dello studio o sviluppato nuove ulcere o aumento degli edemi periferici. La maggioranza dei pazienti ha apprezzato la cucitura esterna (100%), ha gradito indossare il calzino (95,56%), ha riferito pelle asciutta e non macerata (100%), ha provato sensazione di freschezza (100%), ha riferito facilità nell'indossare il gambaletto (95,56%). Il 33,33% dei pazienti ha indossato il gambaletto tutto il giorno, il 42,22% per 6/7 ore il 24,44% per 2/3 ore.

Conclusioni Il DIABETIC KNEE HIGH è un gambaletto sicuro ed efficace, indicato per i pazienti diabetici con arteriopatia e/o neuropatia periferica, in prevenzione primaria o secondaria e per i pazienti con cute fragile, anche nel caso di terapia con anticoagulanti e corticosteroidi.

Salvataggio d'arto di un paziente diabetico con gangrena umida del piede destro grazie ad una corretta gestione multidisciplinare: un caso clinico

C. Nicoletti¹, E. Nasole¹, L. Spazzapan¹, E. Solagna¹

¹UO Piede Diabetico, Ospedale Pederzoli di Peschiera del Garda (Verona).

Scopo Sottolineare come un corretto approccio multidisciplinare, una terapia multimodale adeguata ed un timing appropriato consentano di ottenere il salvataggio d'arto in situazioni che mettono a repentaglio l'arto e la vita dei pazienti diabetici, come le infezioni acute dei piedi.

Materiali e metodi Il sig RP, 72 anni, giungeva alla nostra attenzione il 15/08/2014 con una gangrena umida del piede destro, osteomielite da *Pseudomonas Aer* del V raggio e shock settico. Il paziente è stato sottoposto a debridement chirurgico urgente, terapia antibiotica mirata su antibiogramma da biopsia ossea, PTA sottopoplitea, amputazione V raggio, trattamento locale con Vac VeraFlo -125 mmHg ed instillazione di SOS per 30 min ogni 8 ore, innesto di sostituto dermico e mesh graft.

Risultati Il paziente è guarito in data 18/11/2014, 93 giorni dopo la sua prima visita ambulatoriale, ma è rimasto in ospedale per un totale di soli 23 giorni. Non ha avuto effetti collaterali. Dopo la guarigione, sono state fornite calzature di prevenzione secondaria con plantari multistrato su calco. Attualmente il paziente non ha avuto recidive di lesione e conduce una normale vita sociale e lavorativa.

Conclusioni Pazienti con piede diabetico acuto, situazione che mette a repentaglio l'arto e la vita, possono ottenere il salvataggio d'arto grazie ad una gestione multidisciplinare, una terapia multimodale ed un corretto timing. Questo approccio permette ospedalizzazioni più brevi ed un migliore gestione delle risorse sanitarie (anche economiche) disponibili.

Utilizzo di una matrice ossea antibiotata dopo sequestrectomia per ridurre le amputazioni minori e preservare la stabilità biomeccanica nei pazienti diabetici con osteomielite del piede

C. Nicoletti¹, L. Spazzapan¹, E. Nasole¹, E. Solagna¹

¹UO Piede Diabetico, Ospedale Pederzoli di Peschiera del Garda (Verona).

Aim To evaluate the effectiveness of an antibiotic eluting injectable synthetic bone graft substitute in the treatment of diabetic foot osteomyelitis (OM).

Method Consecutive type 2-diabetic patients affected by OM who presented from October 2016 to March 2017 were included. All patients underwent standard care, bone biopsy, systemic antibiotic therapy according to antibiogram, OM sequestrectomy and implantation of a synthetic bone graft eluting either gentamicin or vancomycin, according to antibiogram (CERAMENT G or CERAMENT V, BONESUPPORT AB). All patients had negative vascular assessment for critical limb ischemia (CLI) and were assigned our standard offloading protocol. Patients were considered as "healed" if they had first-intention closure and/or did not undergo any other surgical procedures to heal.

Results / Discussion A total of 12 patients were included: 8 with 1st-metatarsal head OM, 2 with cuboid and 2 with heel OM. Nine patients received the gentamicin-eluting bone substitute and 3 the vancomycin-eluting product. Six patients (50%) healed after the treatment. Three patients (25%) failed to heal due to CLI recurrence. The remaining 3 patients (25%) failed to heal probably due to low com-

pliance to the offloading protocol. One patient (with heel OM and ESRD) underwent Lower Extremity Amputation (LEA).

Conclusion OM sequestrectomy with the use of the antibiotic-eluting synthetic bone graft substitutes CERAMENT G or V, was effective in healing diabetic patients with OM of the foot, thereby avoiding minor amputations, with consequences for biomechanical stability, and reducing the need for long-term antibiotic therapy.

Gruppo "Podopatia Diabetica" SID-AMD Regione Campania

G. Saldalamacchia¹

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Federico II" Dipartimento assistenziale di medicina interna ad indirizzo specialistico; Responsabile dell'"U.O.S.". "Piede diabetico".

Introduzione Il piede diabetico rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori in Campania. Nei pazienti diabetici le amputazioni degli arti inferiori sono quasi sempre precedute da un'ulcera (85%), la cui prevalenza è pari a 0,6-0,8%. È stato stimato che la probabilità di un diabetico di incorrere in una lesione al piede nell'arco della propria vita sia pari al 15%.

Per quanto concerne le amputazioni, uno studio condotto nella Regione Campania esaminando le diagnosi di dimissione ospedaliera ha riportato come il diabete fosse responsabile del 47,1% delle amputazioni maggiori agli arti inferiori. Anche le amputazioni minori erano più frequenti nei diabetici rispetto alla popolazione generale (38,8% vs. 29,1%; $p < 0,001$), così come la frequenza di reamputazioni (7,2% vs. 2,9%; $p < 0,01$). In Campania vi è un primato di 600 amputazioni maggiori annue mentre in Italia dal 2001 al 2010 il numero delle amputazioni maggiori si è ridotto a fronte di un progressivo aumento degli interventi di rivascolarizzazione distale.

Questo breve report è un po' "il diario di bordo" del gruppo con le attività svolte e le iniziative intraprese e le criticità segnalate riguardo all'assistenza dei pazienti diabetici con piede diabetico in regione Campania.

1. In particolare una criticità è stata rappresentata dal Decreto Commissariale n. 43 del 04/07/2014 "Attuazione del Programma Operativo 13.3: Prevenzione piede diabetico attraverso l'attuazione del Disease Management. Individuazione della rete assistenziale..." della regione Campania.

In una lettera firmata dai presidenti di SID e AMD e dal sottoscritto con il dr E. De Feo abbiamo segnalato alcune criticità nel decreto approvato. "Abbiamo segnalato che nelle tabella di pag. 2 e 3 del suddetto Decreto non è conforme a quella delle Linee Guida Internazionali citate nel Decreto stesso, e nella stessa Tabella presente nel Programma Operativo Regione Campania 2013-2015, che questo Decreto dichiara di voler attuare, allegata da cui si evince chiaramente che il Centro di II° livello per la cura del Piede Diabetico è un CAD (Centro Diabetologico)".

Il Tavolo Tecnico regionale, istituito dalla regione, aveva ben chiarito tale concetto stabilendo che le attività chirurgiche, quando necessarie, potevano essere demandate al Chirurgo territoriale ma la presa in carico del paziente (per screening, educazione, prevenzione, terapie mediche e metaboliche, prescrizione di ortesi e follow-up) era a carico della Struttura Diabetologica Territoriale.

"Il "Centro Chirurgico Territoriale" che compare abusivamente al primo rigo della casella riguardante i Centri di II° livello, nella Tabella riprodotta nel Decreto, può intendersi solo come Centro di riferimento e presa in carico per tutti gli altri tipi di ulcere (da decubito, flebotattiche, da ustioni etc...) ma non per il Piede diabetico."

In questa ottica sarebbe stato opportuno che il quarto punto degli indicatori di processo esposti a pag. 7-8 del Decreto n. 43 fosse reso più esplicito: ...proporzione CAD che realizzano attività di II° livello / totale CAD per ASL." Abbiamo chiesto senza alcun risultato nel rispetto di quanto concordato in sede tecnica, un chiarimento al più presto sul succitato Decreto Commissariale, ma senza esiti.

2. Abbiamo più volte sollecitato la regione Campania che per la prescrizione di calzature ed ortesi per piede diabetico, il prescrittore debba operare in una Struttura dedicata alla cura del piede diabetico.

tico, all'interno di un'equipe multidisciplinare e che debba essere in possesso della specializzazione di Diabetologia e Malattie del Ricambio, Endocrinologia o equipollenti. Servono case manager che sappiano gestire procedure diagnostiche e terapeutiche che possono causare IRA, patologie che sono associate a infezioni gravi con disseminazione per ospedali e ambulatori di germi multiresistenti, destreggiarsi con appropriatezza fra terapie costosissime, ecc. ecc. I chirurghi o i dermatologi non hanno il background culturale per fare questo. Non abbiamo timore di dirlo e scriverlo. Loro possono e debbono essere nel team piede ma il case manager è un diabetologo con competenze bene documentate per il piede diabetico e che opera in un contesto multidisciplinare ben strutturato.

Obiettivi Il gruppo inoltre si è data come "mission" la formazione dei team multidisciplinari a livello del territorio. A questo scopo si sono organizzati dei corsi di formazione di seguito riportati e conseguentemente la costituzione di team assistenziali di II livello nelle ASL di ogni provincia essendo la criticità maggiore del nostro territorio. A fronte dei centri di III livello ospedalieri esistenti quali a Napoli come quello del Cardarelli e del Policlinico "Federico II e dell'Università "Vanvitelli", dell'Ospedale "Moscati" di Avellino.

- Corsi di formazione realizzati:
 - Napoli 7 giugno 2013 "A colpo d'occhio"
 - Napoli 22-23-maggio 2015 "Corso residenziale il team di prevenzione e cura del piede diabetico"
 - Napoli Corso SID 11 marzo 2016 "la vasculopatia periferica degli arti inferiori nel paziente diabetico"
 - Napoli 23 settembre: 2°Convegno regionale dei team per la prevenzione diagnosi e cura del piede diabetico: la rete dei centri della regione Campania
 - Napoli 24 novembre 2017: 3° corso residenziale il team di prevenzione cura del piede diabetico
 - Napoli 11 ottobre 2018:Valutazione iniziale delle lesioni chirurgia ambulatoriale nel piede diabetico A.O.R.N."A.Cardarelli"
 - Napoli 6 Dicembre 2018 Corso per tecnici ortopedici sul piede diabetico: un confronto tra il diabetologo e gli operatori presso l'A.O.U.Poiclinico "Federico II"
3. Abbiamo avviato ed inviato al gruppo nazionale il censimento delle strutture attuali dedicate al piede diabetico con la verifica da parte del referente e dei Presidenti regionali AMD e SID entro il 31/12/2015.
 4. La figura del podologo all'interno del team multidisciplinare è stata sempre valorizzata tanto è vero che la LA SID REGIONALE HA BANDITO UNA BORSA DI STUDIO DI 4.000 EURO lordi PER UN PODOLOGO DA DESTINARE AD UN PROGETTO DI PREVENZIONE SUL TERRITORIO che attualmente è in fase di conclusione.
 5. I centri di terzo livello si sono dotati di un PDTA all'interno delle strutture con l'obiettivo di ridurre le amputazioni. Proponiamo ed auspichiamo anche un PDTA territoriale.
 6. Inoltre abbiamo sollecitato e stimolato altri colleghi diabetologi ospedalieri di creare ampliando il concetto di II livello assistenziale anche ai piccoli ospedali.

In conclusione il gruppo di "Podopatia diabetica della regione Campania ha puntato molto sulla formazione di equipe territoriali di II livello multidisciplinari e si sono costruiti i PDTA nei centri di terzo livello. Manca la creazione di una rete integrata tra medici di MMG e questi livelli di cui la Regione se ne dovrebbe far carico.

Valutazione delle pressioni plantari in pazienti diabetici in diverse classi di rischio: risultati preliminari

G. Saldamacchia¹, G. Greco²

¹Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Federico II" Dipartimento di medicina interna ad indirizzo specialistico U.O.S. "Piede diabetico". ² Tecnico ortopedico.

Introduzione La ricerca scientifica, in questi ultimi anni, ha focalizzato l'attenzione sulle alterazioni biomeccaniche del piede diabetico, ed in particolare sul ruolo che riveste la presenza delle elevate pressioni plantari e la deformità nello sviluppo dell'ulcerazione. Benché la neuropatia rappresenti la "conditio sine qua non" per lo sviluppo di una

lesione ulcerativa nel paziente diabetico, tuttavia lo stress meccanico ha un ruolo patogenetico cruciale. La misurazione della distribuzione delle elevate pressioni plantari è considerata attualmente come un'importante tecnica di quantificazione del rischio di ulcerazione e re-ulcerazione. Numerosi studi hanno cercato di mettere in luce e stabilire con sistemi più o meno sofisticati, la soglia al di sopra della quale si verificherebbe il danno tissutale. È stato evidenziato che la forza verticale, da cui si calcola la pressione plantare, non è l'unica forza attiva nell'interazione piede – suolo ed hanno dimostrato la presenza di aumentate forze di taglio localizzate prevalentemente nell'area metatarsale e quindi un conseguente aumento del carico a livello delle teste metatarsali. Quindi un'azione di prevenzione cruciale è la rimozione delle elevate pressioni plantari con un mirato programma preventivo utilizzando ortesi plantari e scarpe. Così come è importante capire i fattori predittivi di reulcerazione

Obiettivo dello studio L'obiettivo del nostro studio è stato quello di misurare le pressioni plantari in pazienti diabetici in diverse classi di rischio con sistemi Optima Sense e Novel Pedar e di valutarne l'esito ad un anno.

Pazienti e metodi Lo studio rientra negli studi prospettici caso-controllo. Sono stati arruolati tre gruppi di pazienti per un totale di 50 pazienti, con caratteristiche ben precise, in diverse classi di rischio: 26 con grado di rischio 1 (presenza di neuropatia e/o vasculopatia), 20 con grado di rischio 2 (neuropatia, vasculopatia, gravi deformità), 9 con grado di rischio 3 (neuropatia, vasculopatia, ulcere pregresse, amputazioni), in prevenzione primaria (neuropatici e ischemici) ed in prevenzione secondaria (reulcerazione) al momento hanno completato lo studio 14 pazienti diabetici affetti da diabete mellito di tipo 2 (età: 63 +/- 7 anni; durata diabete 15 +/- 10 anni) sono stati sottoposti a valutazione delle pressioni distali mediante sistema Novel Pedar (utilizzato in caso di pazienti in prevenzione primaria) e Optima Sense (utilizzato in caso di pazienti in prevenzione secondaria) al tempo 0 (T0) e dopo 12 mesi (T1). Sono state effettuate una valutazione periodica a T0 a tre mesi, a sei mesi e ad un anno, delle pressioni plantari, con prescrizione di ortesi. Nei vari

Tabella 1 | Caratteristiche dei pazienti.

PARTECIPANTI	N=14
M/F	8/6
Età (anni)	63±7
Durata diabete (anni)	15±10

Tabella 2 | Risultati.

	PRESSIONI PLANTARI	PRESSIONI DOPO 12 MESI	P
GRUPPO DI RISCHIO 1	261±98	226±71	0.06
GRUPPO DI RISCHIO 2	239±81	277±134	0.2
GRUPPO DI RISCHIO 3	140±52	106±44	0.66
TOTALE n=14	258±125	203±95	0.03

tempi le pressioni plantari sono state correlate agli esiti (prevenzione delle callosità nei neuropatici, tempo di guarigione negli ulcerati e prevenzione della re-ulcerazione).

Risultati Hanno completato lo studio in un anno 14 pazienti: 6 pazienti con grado di rischio 1 erano in prevenzione primaria, 3 con grado di rischio 2 erano in prevenzione secondaria e 5 con grado di rischio 3 presentavano ulcere in atto. Circa il 70% dei soggetti ha utilizzato correttamente, durante tutto il periodo di follow-up, le ortesi specifiche prescritte. La pressione plantare media registrata a To, per tutti i pazienti, è stata di 258 +/- 125 kilopascal e si riduceva significativamente dopo 12 mesi (230 +/- 95 kilopascal $p = 0.03$). Dopo un anno tutti i soggetti nelle classi di rischio 2 e 3 presentavano assenza di lesioni ulcerative; nessuna nuova lesione è stata diagnosticata durante il periodo di follow-up.

Conclusioni I dati, seppur preliminari, documentano che la valutazione delle pressioni plantari si rivela un valido supporto all'individuazione del corretto intervento preventivo/ terapeutico del piede diabetico. Esiste una stretta relazione tra l'anormale pressione di carico del piede e l'incidenza di ulcerazione plantare. La lesione insorge generalmente in seguito ad una deformità del piede (es. teste metatarsali prominenti o dita del piede ad artiglio, precedenti interventi chirurgici) che, in presenza di neuropatia sensitiva, porta all'applicazione di elevati carichi pressori. Oggi sembra emergere una nuova era nella medicina del piede diabetico e nelle tecniche ortopediche, che abbraccia la classificazione dei pazienti secondo il loro profilo biomeccanico e ci consente di migliorare la loro qualità di vita.

La neuroatropatia di Charcot in fase acuta dalla diagnosi alla remissione clinica: studio clinico prospettico osservazionale su una coorte di pazienti diabetici

O. Lodovico¹, C.M.F. Caravaggi¹, A.B. Sganzaroli¹, A. Bertulesi¹, F. Barmina¹, A. Panunzi¹, A. Casartelli¹, S. Daniele¹

¹IRCCS Multimedica Group Diabetic Foot Dpt Sesto San Giovanni Milan (Italy).

Introduzione Il trattamento di scelta della fase acuta della NAC è lo stivaletto rigido in fibra di vetro o in gesso con un periodo di scarico totale del piede a per un periodo dai 3 ed ai 6 mesi. Recentemente alcuni autori hanno proposto quale alternativa l'impiego di diversi tutori rimovibili, indicando come target per la diagnosi di guarigione la regressione dei segni di edema della spongiosa ossea, evidenziando tempi di guarigione molto lunghi senza incremento della percentuale di guarigione.

Scopo dello studio Confermare l'efficacia del TCC e la diagnosi clinica di remissione come trattamento standard della fase acuta della NC

Materiali e metodi Sono stati arruolati consecutivamente 18 paziente (10m - 8 F), età media 57 anni, senza storia precedente di traumi minori o maggiori. I pazienti presentavano uno stadio 0 di Shibata (Stadio o nuova Classificazione di Eichenolz) senza lesione ulcerative e senza vasculopatia periferica (polsi periferici +). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RMI ed a Radiografia Standard di entrambi i piedi in 3 proiezioni per confermare sia la presenza di NAC in fase acuta (edema della spongiosa) che assenza di fratture. Il trattamento prevede l'applicazione di stivaletto rigido di posizione a 90° in fibra di vetro con uno strato di cotone di germania e scarico totale del piede trattato che veniva cambiato ogni 15 gg. Lo studio RMI veniva eseguito ogni 45 gg. Sino alla remissione clinica. Tutti i pazienti sono seguiti per controllo clinico presso il nostro Centro del Piede Diabetico per 6 anni.

Risultati Tutti i pazienti hanno ottenuta la remissione dei segni clinici di malattia (normalizzazione della temperatura cutanea e dell'edema) in un tempo medio di 108 gg senza complicazioni. La RMI alla guarigione ha evidenziato la regressione pressoché totale

dell'edema della spongiosa OSSEA. Durante un periodo follow up di 6 anni non si sono evidenziate recidive della malattia e deformità del piede.

Conclusioni Il nostro studio dimostra che "il classico" trattamento della fase acuta della NAC con TCC e scarico totale rimane il gold standard. La diagnosi di remissione della fase acuta deve essere basata su segni clinici e non solo radiologici.

Studio clinico prospettico osservazionale sull'impiego di cellule mononucleate autologhe del sangue periferico (PB-MNC) nel trattamento di ulcere ischemiche non infette (3c Texas wound classification) nei pazienti diabetici affetti da CLI non rivascularizzabili

A. Panunzi¹, C.M.F. Caravaggi¹, A.B. Sganzaroli¹, A. Bertulesi¹, F. Barmina¹, O. Lodovico¹, A. Casartelli¹, S. Daniele¹

¹IRCCS Multimedica Group Diabetic Foot Dpt Sesto San Giovanni Milan (Italy).

Introduzione La CLI rappresenta l'unico fattore indipendente di amputazione maggiore aumentato in caso di concomitante infezione. Le procedure di rivascularizzazione, sia endoluminali che chirurgiche, che rappresentano il trattamento di scelta possono essere eseguita con successo in circa l'80% dei pazienti. La sicurezza e l'efficacia del trattamento di pazienti diabetici non rivascularizzabili affetti da CLI con infiltrazione di cellule mononucleate autologhe da sangue periferico (PB-MNC) è stata dimostrata in alcuni studi osservazionali. Poiché molti studi sono caratterizzati da diversi sistemi di somministrazione abbiano deciso di eseguire uno studio prospettico controllato su 53 pazienti con lo scopo di valutare l'outcome clinico in termini di incremento della TcPo₂, tasso di amputazione maggiori e tempo di guarigione ed allo stesso tempo l'outcome biologico correlando numerosità delle CD34+ con l'outcome clinico.

Scopo dello studio Valutare sicurezza ed efficacia del trattamento con PB-MNC autologhe nel trattamento di lesione ulcerative ischemiche non infette (3c Texas Wound Classification in pazienti diabetici non rivascularizzabili o con rivascularizzazione non efficace.

Materiali e metodi Il protocollo di trattamento prevede, in caso di infezione, curettage chirurgico ed eventuali amputazioni minori seguito dopo un giorno da un esame arteriografico ed eventuale PTA. In assenza di infezione viene eseguita angiografia e PTA. Se PTA non eseguibile o parzialmente efficace con TcPO₂ inferiore a 30 mmHG il paziente viene arruolato per il trattamento con PB-MNC autologhe. Ottenuta la rimozione del tessuto infetto non vitale la ferita chirurgica e l'eventuale esposizione ossea viene coperta con innesto di derma sintetico a base di acido ialuronico coperta con garza grassa e medicazione secondaria. Il trattamento angiogenico prevede l'impiego di PB-MNC in soluzione con fisiologica per mezzo di iniezioni multiple di circa 3 cm di profondità lungo il decorso delle arterie di gamba e del piede per 3 volte a 45 giorni di distanza.

Risultati un'analisi post-hoc su 25 pazienti verrà eseguita con presentazione dei dati preliminari.

Tecnica di Masquelet "modificata" nel trattamento dell'osteomielite del mesopiede e della caviglia in paziente diabetici affetti da piede di charcot ulcerato: studio prospettico osservazionale

C.M.F. Caravaggi¹, A.B. Sganzaroli¹, A. Bertulesi¹, F. Barmina¹, A. Panunzi¹, O. Lodovico¹, A. Casartelli¹, S. Daniele¹

¹IRCCS Multimedica Group Diabetic Foot Dpt Sesto San Giovanni Milan (Italy).

Scopo dello studio Valutare sicurezza ed efficacia della Tecnica di Masquelet "modificata" nel trattamento dell'osteomielite di mesopiede e caviglia nel piede di chatcor ulcerato.

Materiali e metodi Dall'ottobre 2015 al giugno 2017 10 pazienti sono stati trattati con la TM "modificata", definita come "la tecnica delle membrane biologiche, descritta nel 1986 per il trattamento delle pseudoartrosi e della perdita di ampie segmenti di ossa lunghe. La tecnica prevedeva 1° step caratterizzato da resezione ossea (bonifica osteomielite) e posizionamento di spaziatore in cemento antibiotato con stabilizzazione con FE. Il secondo step consisteva nella rimozione dello spaziatore antibiotato e posizionamento di innesto osseo autologo modellato. Il terzo step prevedeva la rimozione del fissatore esterno. La popolazione era costituita da 5 maschi e 5 femmine, età media 52 ± 10 anni, 5 con coinvolgimento del mesopiede e 5 della caviglia e 3 pazienti con AOCP sottoposti a PTA. L'osteomielite, diagnosticata con esame istologico e culturale da biopsia ossea, è stata trattata prima empiricamente con Piperacillina-Tazobactam e Daptomicina endovenosa a dose massimali. In seguito è stata applicata terapia antibiotica orale mirata in accordo con l'esito dell'esame culturale (terapia con due antibiotici) per 60 gg. Tra il primo ed il secondo step e tra il secondo ed il terzo step (rimozione del FE) sono passati circa 60 gg. Il tempo medio di trattamento è stato di 130 giorni.

Risultati Nessun episodio infettivo è stato osservato durante il periodo di trattamento. 9 pazienti hanno ottenuto un'artrosi stabile mentre in un paziente si ottenuta pseudoartrosi stabile. Il ritorno al cammino con calzature protettive su misura alte con suola rigida biomeccanica e plantare su calco multistrato è stato ottenuto dopo 60 dalla rimozione del FE. Durante il follow up di 661 ± 161 non sono state osservate recidive ulcerative o di infezione.

Discussione Il nostro studio rappresenta la prima esperienza di della sicurezza ed efficacia della TM modificata nel trattamento dell'osteomielite di mesopiede e caviglia nel piede di Charcot ulcerato con OM in fase attiva con elevata tasso di salvataggio d'arto.

Safety and efficacy of hyaluronan based bioinductive dermal substitute in coverage of cancellous bone after surgical debridement for severe diabetic foot infection in reconstructive surgical approach: retrospective observational study

C.M.F. Caravaggi¹, A.B. Sganzaroli¹, A. Bertulesi¹, F. Barmina¹, O. Lodovico¹, A. Casartelli¹, A. Panunzi¹, S. Daniele¹

¹IRCCS Multimedia Group Diabetic Foot Dpt Sesto San Giovanni Milan (Italy).

Scopo dello studio Valutare sicurezza ed efficacia di un Sostituto Dermico Bioinduttivo costituito da acido ialuronico nel trattamento di ferite post chirurgiche (2 - 3 CD TUC) dopo trattamento di infezioni severe del piede diabetico:

Materiali e metodi Abbiamo trattato 129 diabetici: 1) DM Tipo 1/2 11/118 2) età 65 ± 12 aa 3) PVD 115/129 TcPo2 < 30 mmHg 4) CDH 93/128. Sede dell'infezione ed interv. Chir.: a) avampiede 41 (amp. di raggio) b) mesopiede 61 (amp. Chopart 25, amp TMT 20, amp. Trancun. 4) calcagno 24 5) Reg. Achillea 3. 111/118 pazienti con esposizione ossea. Trattamento: 1) chirur. d'urgenza (debridement dei tessuti infetti ed amputazioni minori sino a tessuti molli e spongiosa ossea sana 2) PTA o By-pass prima possibile 3) medicazione giornaliera dopo detersione con H2O2 o NPWT) 4) Interv. chirurgico ricostruttiva): debridement accurato tessuti molli ed osso.

→ Sostituto Dermico a (con o senza silicone) fissato ai bordi della ferita con punti metallici e garza grassa. Alla dimissione programmata visita presso Ambulatorio per rinnovo medicazione con garza grassa. IL paziente non era autorizzato a caricare il piede operato. Gli endpoints dello studio erano: 1) Healing rate (guarigione con Innesto libero di cute o per seconda intenzione) 2) Healing time 3) percentuale di copertura del piano osseo 4) tempo di copertura del piano osseo 5) amputazioni maggiori.

Risultati copertura osseo osservata in 94/11 pz (84%) in 38 ± 25 gg. La percentuale di guarigione delle ulcere è stata 81/129 (62%) così suddivisa: a) Innesto libero di cute 24 pz in 19 ± 16 gg b) chiusura per 2° intenzione 57/129 (44%) in 227 ± 122 gg. In 3 paziente non è stata osservata la copertura ossea al primo innesto per cui è stato eseguito un secondo innesto di derma sintetico. Si sono osservate 10 reinfezioni del sito chirurgico trattate con successo con toelette chirurgica ed antibiotica. Eseguite 5 amputazioni maggiori per osteomielite intrattabile e recidiva di ischemia dell'arto.

Conclusioni Il nostro studio dimostra che il Sostituto Dermico a base di Hyaff può essere usato con successo nella chirurgia ricostruttiva delle severe infezioni del piede con esposizione ossea permettendo la copertura ossea con un approccio chirurgico medo demolitivo.

Valutazione della sicurezza ed efficacia di una nuova medicazione biologicamente attiva a base di collagene equino nativo ed acido ialuronico a basso peso molecolare nel trattamento delle ulcere dorsali e plantari non infette e non ischemiche del piede diabetico: studio clinico prospettico osservazionale non controllato

S. Daniele¹, C.M.F. Caravaggi¹, A.B. Sganzaroli¹, A. Bertulesi¹, F. Barmina¹, A. Panunzi¹, O. Lodovico¹, A. Casartelli¹

¹IRCCS Multimedia Group Diabetic Foot Dpt Sesto San Giovanni Milan (Italy).

Scopo dello studio Valutare sicurezza, efficacia ed outcome di una nuova medicazione biologicamente attiva a base di collagene ed acido ialuronico nel trattamento di ulcere dorsali e plantari, non infette, non ischemiche del piede diabetico: studio prospettico osservazionale non controllato.

Introduzione Il protocollo di trattamento ambulatoriale delle ulcere del piede diabetico è caratterizzato dall'impiego di differenti tipi di medicazioni biologicamente inerti secondo lo schema TIME proposto da Falanga. Poiché nessuna indicazione specifica è stata proposta invece per la fase finale di riepitelizzazione, rimodellamento e maturazione della lesione ulcerativa abbiamo studiato in questa fase finale una nuova medicazione biologicamente attiva a base di collagene equino nativo di tipo 1 + acido ialuronico a basso peso molecolare.

Materiali e metodi Sono stati arruolati consecutivamente da Marzo 2017 a Febbraio 2018 38 pazienti diabetici (età m. 72 ± 12 aa, M/F 31/7, 31 ulcere dorsali e 7 ulcere plantari area cm² 15 ± 14 , con TcPO2 >30 mmHG. Il protocollo di trattamento prevedeva: 1) PTA o BY pass se TcPO2 <30 mmhg 20/28 (52%) sottoposti a PTA con TcPo2 post procedura di 40 ± 12 mmHG) 2) debridement chirurgico aggressivo 3) medicazione intralesionale con pad di collagene + acido ialuronico + garza grassa (dressing change ogni 4 giorni) 4) calzatura da medicazione in caso di ulcera dorsale 5) TCC in caso di ulcera plantare 6) foto e misurazione dell'ulcera ad ogni cambio medicazione.

Risultati Il periodo di trattamento è stato di 83 ± 68 giorni. La percentuale di guarigione è stata del 46% (21/38) con tempo di guarigione di 87 ± 52 giorni. La % di riduzione dell'area ulcera è stata del 78 ± 26 %. La guarigione delle ulcere plantari trattate con TCC è stata del 100% in un tempo medio di 93 ± 46 gg.

Conclusioni La medicazione biologicamente attiva costituita da collagene nativo equino + acido ialuronico può essere considerata un'evoluzione del protocollo medicativo della ulcera del piede diabetico passando dal classico TIME al TIMER dove R indica "approccio rigenerativo" della fase finale del processo riparativo ottenuto con un dressing biologicamente attivo.

NEWSLETTER

N. 24

Newsletter ANNALI AMD

ANNALI AMD

Coordinatore

Valeria Manicardi

Componenti

Alberto Rocca
Salvatore De Cosmo
Gennaro Clemente
Roberta Manti
Paola Pisanu

Referenti del CDN

Alberto Agliandolo
Paolo Di Bartolo

Altri referenti

Danila Fava:
referente per la cartella clinica
Giacomo Vespasiani:
referente per il Full Data Circle
Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi:
referenti per le elaborazioni dati
Carlo Giorda:
referente per le Monografie Annali.
Cristina Ferrero:
segreteria Gruppo Annali

Cari soci,

le attività legate al progetto Annali AMD procedono speditamente.

Nell'arco di pochi mesi, oltre alla pubblicazione del volume "Annali AMD 2018: Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e 2 in Italia", scaricabili gratuitamente dal sito <http://aemmedi.it/annali-amd-2018-sintesi-dei-risultati/#8>, sono state finora realizzate 3 monografie.

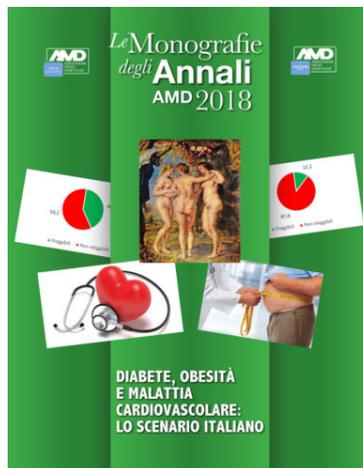
1) "Profili assistenziali nei pazienti adulti con DM1", realizzata con il supporto non condizionante di Sanofi.

Questa monografia intende valutare qualità di cura, approcci terapeutici e esiti (outcome) raggiunti nei soggetti con diabete di tipo 1. Fornire una fotografia accurata delle caratteristiche cliniche e dei bisogni inevasi dei soggetti con DM1 rappresenta infatti un passo fondamentale per l'evoluzione della cura.

Nello specifico, gli indicatori di processo, esito intermedio, intensità/appropriatezza del trattamento, esito finale e qualità di cura complessiva sono stati calcolati non solo nella popolazione totale, ma anche nella popolazione stratificata per:

- Genere
- Fasce di età (≤ 35 ; 36-55; > 55 anni)
- Durata del diabete (< 5 ; 5-10; 11-20; > 20 anni)
- Terapia insulinica (microinfusore; iniezioni multiple di insulina)
- Presenza di complicanze cardiovascolari
- Presenza di complicanze agli arti inferiori
- Presenza di complicanze renali (microalbuminuria; filtrato glomerulare < 60 ml/min)
- Presenza di complicanze oculari
- Regione

2) "Diabete, obesità e malattia cardiovascolare: lo scenario italiano. Benefici cardiovascolari derivanti dall'applicazione dei risultati dei recenti trial alla realtà diabetologica italiana", realizzata con il supporto non condizionante di NovoNordisk.



Questa analisi valuta la trasferibilità dei risultati dei CVOT EMPA-REG OUTCOME e LEADER alla normale pratica clinica.

Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei due studi e dai risultati ottenuti in termini di benefici cardiovascolari, l'analisi intende:

- Esaminare le percentuali di pazienti registrati nel database Annali AMD potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione
 - Valutare l'uso corrente di questi farmaci tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità per i due studi
 - Valutare le differenze nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche tra i soggetti eleggibili trattati e non trattati con SGLT2i e GLP-1 RA
 - Stimare il potenziale impatto (eventi evitati) derivante dall'utilizzo di questi farmaci sugli esiti se utilizzati in modo sistematico nei pazienti con DM2 ad alto rischio cardiovascolare
- 3) **“Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 per genere in Italia”**, interamente finanziata da AMD.

Questa nuova edizione degli Annali AMD sulla medicina di genere rappresenta un aggiornamento della descrizione dei profili di cura erogata in Italia agli uomini e alle donne con diabete di tipo 2. Nella scorsa edizione (Annali AMD 2012), il monitoraggio degli indicatori di qualità si fermava al 2011. In questa nuova elaborazione viene invece considerato l'anno 2016.

Questi nuovi dati hanno lo scopo di:

- Mostrare, a distanza di 6 anni dall'ultima valutazione, come si è evoluta la qualità della cura per genere in Italia dal 2011 al 2016;
- Valutare i nuovi Indicatori AMD in un'ottica di genere;
- Dare informazioni su possibili disparità di genere nel trattamento farmacologico, in virtù dell'immissione sul mercato negli ultimi anni di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti.

Anche le monografie sono scaricabili on-line dal sito dedicato agli Annali AMD 2018.

Per aderire alla campagna Annali AMD scaricare e compilare il modulo di adesione disponibile al seguente link: aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/Modulo-Adesione-Annali-AMD.docx.zip

LA RETE DI RICERCA **AMD**



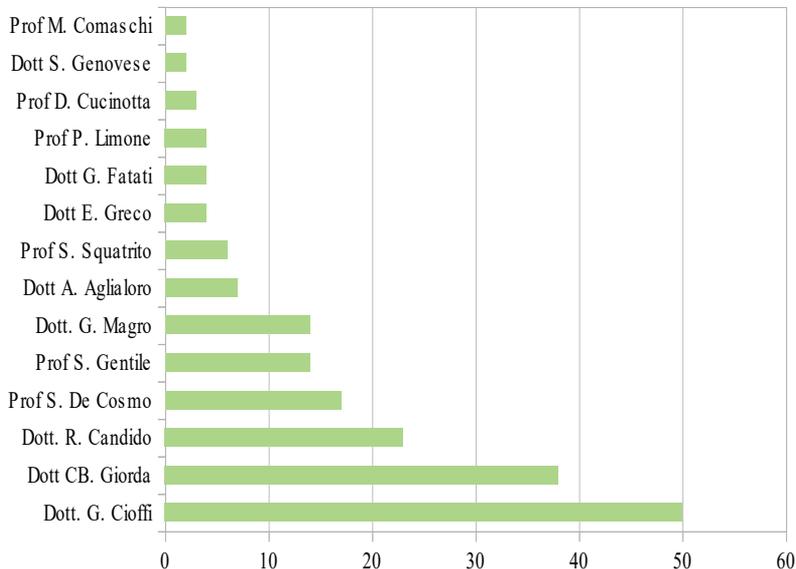
Newsletter n. 39 Gennaio 2019

Carissimi,
come consuetudine, Vi aggiorniamo sull'avanzamento delle attività legate agli studi della rete di ricerca AMD.

Studio DYDA 2 Trial

Terminato con successo l'arruolamento, come vi avevamo già segnalato nell'ultima newsletter, stanno proseguendo le visite programmate per i pazienti inclusi nei vari centri coinvolti, che vi ricordiamo essere quelli evidenziati nel grafico sottostante.

A questo proposito, vi rammentiamo che i pazienti dovranno eseguire nei 15 giorni precedenti o successivi alla visita n. 6, sia l'ecocardiogramma che l'ECG finale di controllo.



Copyright © 2019 AMD. This is an open access table edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Nel frattempo i *chairmen* del DYDA 2 trial stanno redigendo il manoscritto relativo al disegno dello studio ed ai dati al basale dei pazienti arruolati.

Vi chiediamo un ultimo sforzo ed una particolare attenzione nei confronti dei pazienti che devono ancora completare lo studio.

Lo Steering Committee resta a completa disposizione.

Studio GENIR

In seguito all'approvazione da parte di AIFA di un emendamento sostanziale, vi è stato l'ampliamento dei criteri di inclusione dei partecipanti allo studio e l'estensione della sperimentazione a tutti i GLP-1 agonisti attualmente in commercio in Italia secondo le norme AIFA ed i criteri di rimborsabilità in vigore.

Alcuni centri si sono resi disponibili ad incrementare il numero di pazienti da reclutare e sono state quindi avviate le pratiche per rifornirli di materiale aggiuntivo.

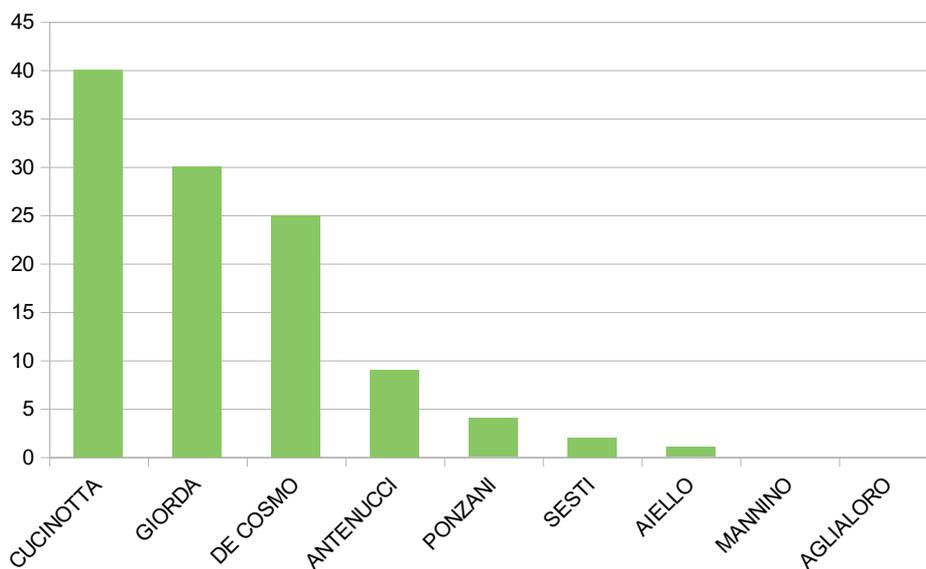
Vi ricordiamo a questo proposito (come da mail inviata ai singoli servizi) che il codice di spedizione per i campioni biologici al laboratorio Synlab è stato modificato come segue:

– cod n. 011439813 per chi utilizza corriere TNT,

– cod n.105143808 per chi utilizza corriere DHL. Entrambi i codici sono intestati al laboratorio Synlab Verona

Come si vede dal grafico (aggiornato al 15/12/2018), anche se con qualche difficoltà, è stata superata la quota di 100 pazienti inclusi nello studio. Si monitorerà quindi la velocità di arruolamento nei prossimi mesi, pregando i centri coinvolti di fare uno sforzo aggiuntivo per completare il reclutamento al più presto possibile.

A tale riguardo, ricordiamo a tutti i servizi coinvolti di aggiornare nelle giuste tempistiche le visite nella CRF *on line* e di segnalarci tempestivamente qualsiasi difficoltà, tramite i recapiti telefonici, indirizzo email o chat apposta a loro disposizione.



Nuovi progetti

La rete di ricerca si è arricchita di due nuovi progetti, approvati ed in corso di finanziamento, lo studio MODY 2 (responsabile scientifico prof.ssa Angela Napoli, Roma) e lo studio Osteodiab (responsabile scientifico prof. Salvatore Corrao, Palermo) di seguito riassunti.

Studio MODY2

Lo studio MODY2, uno studio osservazionale multicentrico, prevede l'identificazione di pazienti affetti da questo tipo di diabete monogenico sfruttando lo *screening* per diabete gestazionale che si effettua durante la gravidanza, proponendosi inoltre di valutare gli *outcomes* materno-fetali in questa condizione.

Osteodiab

Lo studio Osteodiab affronta invece il tema del rischio di frattura nel diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2. Lo studio, che ha già ottenuto l'approvazione dal Comitato etico di Palermo, verrà condotto presso diversi centri di diabetologia in Sicilia e si propone di valutare diverse variabili cliniche, misure di densità ossea e markers specifici del metabolismo osseo correlandoli al rischio di frattura, calcolato tramite algoritmi validati.

Ci attende dunque un anno ricco di progetti ed idee! RicordandoVi che restiamo a completa disposizione per qualsiasi proposta o richiesta di chiarimento, cogliamo l'occasione per augurarVi un fantastico 2019!

Giuseppina Russo

Elisa Nada

REVIEW ARTICLE

Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease – an analysis of EMPA-REG OUTCOME®

G. Speroni

Corresponding author: guglielmina-speroni@libero.it

È stata pubblicata su *Diabetologia*⁽¹⁾ un'analisi secondaria dello studio EMPA-REG OUTCOME volta a valutare se empagliflozin abbia gli stessi effetti cardiovascolari e renali in donne e uomini partecipanti allo studio.

INTRODUZIONE

L'epidemia globale di diabete di tipo 2 colpisce in modo uguale donne e uomini, ma l'impatto cardiovascolare (CV) del diabete è relativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini quando confrontati con coetanei senza diabete. Queste differenze di rischio CV dipendono da vari fattori quali ormoni sessuali, differenze nell'impatto dei vari fattori di rischio CV, disparità di sesso nella gestione del diabete e dei fattori di rischio CV. Le donne inoltre, generalmente, sono sottorappresentate nei principali trials di outcome CV, quindi, nelle donne, vi sono minori certezze relative a efficacia e sicurezza delle strategie di prevenzione CV.

Lo studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco e placebo-controllato EMPA-REG, che ha incluso il 28,5% di donne, ha dimostrato che empagliflozin, in aggiunta alle terapie standard, è stato in grado di ridurre il rischio di morte CV del 38% (HR 0,62 [95% CI 0,49, 0,77]; $p < 0,001$), di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HF) del 35% (HR 0,68 [0,57, 0,82]; $p < 0,001$) e di ridurre incidenza e progressione della nefropatia del 39% (HR 0,61 [0,53, 0,70]; $p < 0,001$) vs placebo.

OBIETTIVO

È stata condotta un'analisi secondaria dello studio EMPA-REG per valutare se empagliflozin abbia gli stessi effetti cardiovascolari e renali in donne e uomini.

METODI

La popolazione dello studio EMPA-REG era costituita da soggetti con diabete di tipo 2 ad alto rischio CV (con infarto miocardico pregresso, coronaropatia, pregresso stroke, AOC). I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere empagliflozin 10 mg o 25 mg o placebo una volta al giorno, in aggiunta alle terapie standard. Durante lo studio si è cercato di controllare i vari fattori CV in modo da raggiungere gli obiettivi secondo le principali Linee Guida.



Copyright © 2019 G. Speroni. This is an open access review edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

RISULTATI

Al basale, le caratteristiche delle 2004 donne (età $63,6 \pm 8,8$ anni) rispetto ai 5016 uomini (età $63,0 \pm 8,6$ anni) erano in gran parte simili, con l'eccezione dei livelli di LDL colesterolo più alti nelle donne ($2,5 \pm 1,0$ vs $2,1 \pm 0,9$ mmol / l), coerenti con i tassi più bassi di terapie ipolipemizzanti (75,4% vs 83,2%), in particolare statine (71,1% vs 79,3%). Le donne utilizzavano meno antiaggreganti (80,9% vs 87,7%) e inoltre erano meno fumatrici rispetto agli uomini (31,5% vs 69,9%).

Gli effetti di empagliflozin sulla riduzione di pressione arteriosa, HbA1c, peso e circonferenza vita è stata simile nei due sessi.

Il tasso di incidenza annuale di morte CV per le donne nel gruppo placebo era inferiore a quello degli uomini (1,58% vs 2,19%), più alto per ospedalizzazione per HF (1,75% vs 1,33%) e simile per eventi renali (7,22% vs 7,75%). Empagliflozin ha ridotto l'endpoint primario composito (morte CV, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale) del 14% in modo simile, indipendentemente dal sesso, (valore di interazione $p = 0,81$). Non è stata rilevata alcuna modifica dell'effetto per sesso sulla mortalità CV, ospedalizzazione per HF e incidenza o progressione della nefropatia (valori di interazione p rispettivamente di 0,32, 0,20 e 0,85). Rispetto al placebo, empagliflozin ha aumentato i tassi di infezioni genitali in entrambi i sessi: donne (2,5% vs 10,0%) e uomini (1,5% vs 2,6%).

DISCUSSIONE

Le donne con DMT2 e malattia cardiovascolare accertata, arruolate nello studio EMPA-REG OUTCOME,

presentano un'alta incidenza di eventi CV e renali, in particolare ricoveri per scompenso cardiaco, numericamente più elevati che negli uomini, a dimostrazione dell'alto impatto del diabete sulle complicanze in questo gruppo. Gli effetti cardiovascolari e renali di empagliflozin non differiscono in uomini e donne. Empagliflozin è stato ben tollerato, a parte un'alta frequenza di infezioni genitali, maggiori in termini relativi e assoluti nelle donne. I dati rassicurano relativamente all'impiego di empagliflozin in entrambi i sessi e ne consigliano l'impiego per gli effetti cardio e nefroprotettivi sia in donne che uomini con diabete tipo 2 ad alto rischio CV.

COMMENTO

Il diabete aumenta drammaticamente il rischio CV, in particolare nel sesso femminile. Le donne sono spesso sottotrattate e raggiungono più difficilmente, rispetto agli uomini, gli obiettivi per i vari fattori di rischio CV. Ogni intervento volto alla prevenzione CV e delle complicanze in generale del diabete deve essere preso in considerazione nelle donne così come negli uomini. L'analisi secondaria dello studio EMPA-REG, fornisce evidenza all'efficacia di empagliflozin che si è dimostrato in grado di ridurre in sicurezza eventi cardiovascolari e la progressione del danno renale in donne e uomini con diabete tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, et al on behalf of the EMPA-REG OUTCOME® investigators. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease – an analysis of EMPA-REG OUTCOME®. *Diabetologia* doi:10.1007/s00125-018-4630-2, 2018.