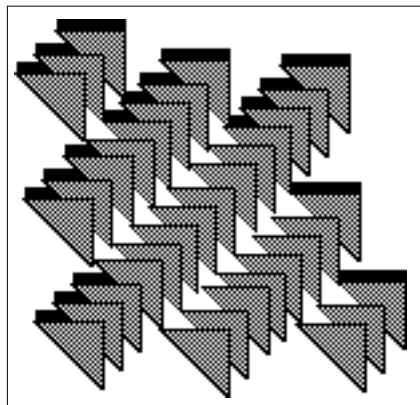


# Caleidoscopio



**Ario Zilli**  
**Tullio Biondi**

## Il piede diabetico

Dipartimento di Sanità Pubblica, Epidemiologia e Chimica Analitica Ambientale  
Università degli Studi di Firenze  
Viale Morgagni, 48  
50121 Firenze

68

**Direttore Responsabile**  
**Sergio Rassu**

 **MEDICAL**  
**SYSTEMS S.P.A.**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 83. 401  
Stampato a Genova 1992.



## Editoriale

La storia clinica del diabete mellito è caratterizzata dalla comparsa di specifiche complicazioni che interessano la retina, il rene, i nervi i vasi sanguigni etc. Queste complicazioni, note da tantissimi anni, solo relativamente di recente, hanno avuto delle risposte terapeutiche appropriate (fotocoagulazione retinica, dialisi, trapianto renale etc) che hanno significativamente modificato la storia clinica del paziente diabetico.

Tra le complicazioni, quella del "piede diabetico", è in assoluto una delle più tremende. Basti considerare che, a seconda delle casistiche tra il 50 ed il 70% di tutte le amputazioni non traumatiche vengono fatte in pazienti diabetici, e tra i pazienti diabetici con complicazioni del piede l'amputazione può rendersi necessaria, secondo altre casistiche, nel 40% dei casi.

Ci si rende conto quanto sia quindi importante il trattamento attento di questa problematica che deve essere vissuta con estrema attenzione e scrupolo poiché la superficialità può portare a risultati disastrosi.

Questa necessità ha portato alla nascita ed allo sviluppo di centri specializzati in cui collaborano a stretto contatto il diabetologo, il podiatra, il chirurgo con dei risultati a dir poco brillanti.

Convinti del rilievo di questo tema sotto il profilo clinico, ospitiamo ben volentieri questa monografia che ne puntualizza tutti gli aspetti partendo dalle basi anatomiche del problema sino ad arrivare attraverso la biomeccanica e la fisiopatologia alla comprensione della eziopatogenesi.

I concetti fondamentali dell'esame clinico e strumentale insieme con una completa trattazione della terapia e soprattutto della prevenzione fanno di questa monografia un volume completo ed aggiornato che mi auguro contribuisca a far sorgere, laddove fosse necessario, il principio che mai tutto è perduto.

Il Professor Ario Zilli, principale artefice di questa sintesi, laureato in Medicina e Chirurgia, si è specializzato a Firenze in Cardiologia quindi in Malattie Reumatiche ed in Fisiocinesiterapia.

Dopo avere passato un periodo di studi e ricerca in Cardiologia alla Chicago Medical School, Illinois., U.S.A. ha ottenuto la libera docenza in Medicina Sociale, quindi in Gerontologia e Geriatria e infine in Clinica Medica Generale ed è Professore di ruolo in "Rieducazione funzionale e riabilitazione" presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia di Firenze.

Il prof. Zilli è stato relatore a numerosi congressi nazionali e internazionali. E' autore di più di 170 pubblicazioni scientifiche (in italiano, in inglese, in francese, in tedesco ed in russo) di medicina interna, cardiologia, gerontologia, geriatria e di riabilitazione.

In questi ultimi anni il professor Zilli si è interessato del diabete mellito e in particolare del trattamento dell'ulcera del piede diabetico.

Il dottore Tullio Biondi è iscritto alla scuola di specializzazione di Geriatria e Gerontologia e presta la sua opera al Day Hospital diabetico e geriatrico di Ponte Nuovo-Careggi.

E' iscritto alla Società Italiana di Geriatria e Gerontologia.

Ha partecipato a numerosi convegni su temi di Geriatria e sul Diabete Mellito.

**Sergio Rassu**

## Significato e importanza del piede diabetico

Il diabete mellito (DM) è malattia molto importante sul piano clinico, assistenziale e sociale non solo per l'alto numero dei casi ma soprattutto per le gravi complicazioni inabilitanti che si manifestano frequentemente nei malati e che comportano anche un accorciamento della spettanza di vita. In Italia i pazienti diabetici sarebbero 1.660.000, di cui il 15% con diabete di tipo I o IDDM (dall'inglese "insulin dependent diabetes mellitus") e l'85% con diabete di tipo II o NIDDM (dall'inglese "non insulin dependent diabetes mellitus") (Andreani, 1990). Le complicazioni sono di natura cardiovascolare (micro-angiopatia e macro-angiopatia, cuore diabetico), neurologica (neuropatia periferica e centrale), infettiva e si riflettono su molteplici organi ed apparati (occhi, rene, cute, articolazioni, ossa, etc.).

Molto frequentemente esse colpiscono gli arti inferiori. Di qui è nata l'espressione di piede diabetico (PD). La gangrena e l'ulcera ne rappresentano l'esito più grave.

Poiché disturbi ed ulcerazioni possono essere in rapporto alla sofferenza vascolare o a quella nervosa si parla anche di piede diabetico ischemico o vasculopatico e di piede diabetico neuropatico. La distinzione fra le due forme è importante per i diversi interventi diagnostico-terapeutici ma non sempre è facile.

Clinicamente spesso le due forme coesistono.

La sindrome del PD viene osservata sia nei pazienti con DM di tipo I che in quelli con DM di tipo II, almeno 10 anni dopo l'esordio della malattia, più frequentemente all'età di  $56 \pm 12$  anni (Rafferty et al., 1986).

La frequenza della neuropatia diabetica è stata valutata in modo diverso dagli autori a causa dei molteplici criteri diagnostici seguiti. Infatti secondo Michon et al., (1961) si hanno valori intorno al 5%, secondo Fagerberg (1959) e Bellini et al. (1987) frequenze del 50%, per Andreani oscillano tra il 10-40%. Infatti per alcuni Autori basta la presenza di disturbi soggettivi, per altri invece la diagnosi necessita di sintomi obiettivi inquadrabili in una sindrome clinica di compromissione del sistema nervoso periferico. Un fattore sicuramente inquinante nella diagnosi di neuropatia diabetica è rappresentato dall'età: infatti i deficit soggettivi ed obiettivi diventano abbastanza comuni anche nell'anziano non diabetico (Hubbard-Squier, 1989). Ellemberg (1976) ha rilevato che la neuropatia diabetica può insorgere anche durante una situazione di controllo efficace della glicemia, può essere simultanea alle prime alterazioni metaboliche o addirittura precedere queste. Il gruppo di studio Nord-Americano DCCT (Diabetic Control and Complication Trial, 1990) è giunto alla conclusione che il meccanismo etiopatogenetico determinante la neuropatia diabetica è multifattoriale e che il ruolo del livello del glucosio nel sangue come fattore favorente rimane incerto.

Nel DM le complicanze vascolari interessano i capillari (microangiopatia) e i vasi arteriosi (macroangiopatia). La microangiopatia è responsabile delle lesioni retiniche (30-50% dei casi) e di quelle renali (5-15% dei casi) (Andreani, 1990). Il piede ischemico è molto frequente. Nello studio di Framingham l'8,8% dei pazienti affetti da DM seguiti per 16 anni era affetto da claudicatio, mentre in una popolazione non diabetica di

confronto la percentuale era del 2% (Garcia et al., 1974). Inoltre la sofferenza vascolare nell'arto inferiore talmente grave da portare alla gangrena è stata riscontrata 53 volte più spesso negli uomini diabetici rispetto ai non diabetici e ben 71 volte più frequente nelle donne diabetiche rispetto alle non diabetiche (Bell, 1957).

La carenza di un'efficace prevenzione e cura del malato di piede diabetico comporta degenze ospedaliere prolungate e costi medico-assistenziali elevati. Secondo Baroni et al., (1989) il costo ospedaliero medio annuo per ogni paziente con PD conclamato ammonta ad una cifra di circa 30 milioni di lire. Ciò può essere spiegato per le frequenti infezioni del PD e per la necessità che si debba procedere ad un'amputazione. Le conseguenze sono molteplici: minorazioni di natura temporanea o permanente, ripercussioni psicologiche, riduzione della speranza di vita. La durata dei ricoveri dei pazienti con PD in paragone a quella dei diabetici che non hanno tale complicanza aumenta del 50% nei casi di PD non settico e dell'800-1000% nei casi di PD settico e conclamato (Baroni et al., 1989). Circa la metà delle amputazioni sotto il ginocchio di natura non traumatica viene eseguita su pazienti diabetici (Whitehouse, 1979 e Jonsson et al., 1981), sebbene questi rappresentino solo il 10% della popolazione ospedalizzata. Nella popolazione generale solo l'1,8% va incontro ad amputazione dell'arto; tra i diabetici questa percentuale sale al 14% (National Diabetes Data Group, 1980). Secondo l'esperienza di Baroni et al., (1989) l'incidenza delle amputazioni di entità anatomicamente e funzionalmente rilevante (metatarso, gamba, coscia) si aggira intorno al 7,8% ; per il 90% sono pazienti di nuova osservazione. In USA il PD è causa di amputazioni nel 50- 70% dei casi (National Diabetes Advisory Board, 1980). Nei soggetti al di sotto degli 80 anni i 2/3 delle lesioni gangrenose si accompagnano a DM. Infatti i pazienti diabetici costituiscono il 40-70% dei malati amputati (National Health Interview Survey, 1985). Infine è stato osservato che il 5-15% dei diabetici, nel corso della propria vita, va incontro ad una amputazione (Stigler et al., 1988).

## Moderni concetti etiopatogenetici sul diabete mellito

Il diabete mellito (DM) è un'affezione endocrina dovuta a una carenza assoluta o relativa di insulina e/o alla sua utilizzazione periferica; in ogni caso si ha un interessamento dei metabolismi glicidico, lipidico e protidico.

I sintomi clinici più evidenti sono quelli che interessano il metabolismo del glucosio: iperglicemia (post-prandiale e a digiuno), glicosuria, chetonuria. Il coma è una gravissima complicazione acuta da carenza assoluta di insulina. Esistono poi complicanze croniche tardive che sono progressive, hanno carattere inabilitante e possono ridurre la speranza di vita del paziente: di particolare importanza per il piede sono le angiopatie e le neuropatie.

Il DM non è una singola entità nosologica, ma piuttosto un gruppo di malattie clinicamente distinguibili, a diversa etiologia, geneticamente eterogenee (Fajans, 1981). Molte sono state le classificazioni delle sindromi diabetiche. Quella degli esperti della Organizzazione Mondiale della Sanità che indica quattro categorie (prediabete, diabete latente, diabete asintomatico, diabete clinico o manifesto) oggi non è più accettata. Per una classificazione più precisa occorre prendere in considerazione molteplici fattori: eredità, fattori immunitari, infezioni virali, età (Sharp et al., 1964), obesità (West, 1972), dieta (Baird, 1972), numero di gravidanze (Pyke, 1979).

Sul piano genetico i soggetti diabetici, per la maggior parte (90%) appartengono al gruppo HLA B8-B15 (Cudworth et al., 1975), e al gruppo HLA (dall'inglese Human leucocyte antigens) DR3 - DR4 alleli che sono localizzati nel braccio corto del cromosoma 6.

I fattori immunologici e virali in alcuni individui possono agire in concomitanza, influenzarsi a vicenda e produrre una distruzione delle isole pancreatiche (Irvine, Mc Callum, 1977), in altri soggetti sembra che si vengano a sviluppare meccanismi immunitari in assenza di influenze virali (Bottazzo et al., 1974). La classificazione oggi accettata è quella proposta dal National Diabetes Data Group (NDDG, dei National Institutes of Health di Bethesda, Md, U.S.A., 1979) [tabella 1].

Fondamentalmente possiamo fare diagnosi di DM nei seguenti casi (American Diabetes Association, 1990):

- 1) glicemia superiore a 200 mg/dl e sintomi classici (polidipsia, poliuria, polifagia e dimagrimento),
- 2) glicemia a digiuno superiore a 140 mg/dl (almeno in due diversi giorni),
- 3) valori di glicemia superiori a 200 mg/dl due ore dopo il carico di glucosio e almeno un valore superiore a 200 mg/dl. Questi valori così elevati sono in rapporto al fatto che l'età si accompagna ad una riduzione della tolleranza al glucosio.

La nuova classificazione ha permesso di eliminare le differenze in rapporto all'età; anche se, ancora, per la maggior parte si assiste al verificarsi del DM di tipo I nei giovani e del DM di tipo II negli adulti nulla vieta che in entrambi i tipi si osservi il manifestarsi di tale patologia rispettivamente negli adulti o nei giovani. Pyke (1979), confermando gli

- A) Diabete mellito idiopatico
  - di tipo I
  - di tipo II
    - non obeso
      - 1) non insulino-trattato
      - 2) insulino-trattato
    - obeso
      - 1) non insulino-trattato
      - 2) insulino-trattato
- B) Diabete mellito gestazionale
- C) Alterata tolleranza al glucosio
- D) Progressa anormalità della tolleranza al glucosio
- E) Potenziale anormalità della tolleranza al glucosio
- F) Diabete o intolleranza al glucosio associata con certe condizioni o sindromi

**Tabella 1. Classificazione del diabete mellito dettata da: NIH (National Institutes of Health) National Diabetes Data Group (1979).**

studi di Irvine e Mc Callum (1977), hanno osservato la ereditarietà pressoché costante nel DM tipo II rispetto al 50% del tipo I. La prima prova scientifica della differenza di due forme di DM è stata fornita da Himsworth e Kerr nel 1939, quando videro che nel gruppo dei diabetici esistevano due categorie di pazienti che presentavano comportamenti diversi della glicemia alla contemporanea somministrazione di glucosio per os e insulina endovenosa. Perciò nel DM di tipo I si sposta l'attenzione su fattori genetici (Wolf et al., 1983), ambientali (cioè virus Coxsackie B [Toniolo et al., 1982], virus dell'encefalomiocardite [Wilson et al., 1980] e tossici [Bonnievie et al., 1981]), immunologici (anticorpi anticellula insulare [Irvine, Mc Callum 1977], anticorpi anticellula insulare fissanti il complemento [Bottazzo et al., 1980], anticorpi antiantigene di superficie delle cellule insulari [Dobersen et al., 1980], immunocomplessi [Iavicoli et al., 1983] e immunità cellulo-mediata [Lernmark, 1984]), mentre nel DM di tipo II si studiano le alterazioni dell'insulino-secrezione, che aumenta quando inizia ad aumentare il glucosio ma, a valori più alti di glicemia l'insulina scende a livelli basali non essendo sufficiente (Bogardus et al., 1984), e dell'insulino-resistenza (De Fronzo et al., 1983) soprattutto come utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti periferici (Katz, Glickmann et al., 1983) o come difetto degli eventi post- recettoriali (Kolterman et al., 1981). E' stato comunque dimostrato che solo la concomitanza dell'alterazione dell'insulino-secrezione e dell'insulino- resistenza sono determinanti nella genesi del DM di tipo II (Turner et al., 1979).

Differenze tra DM di tipo I e II esistono sia in campo terapeutico (insulino-terapia o terapia con biguanidi e sulfoniluree), che clinico (esordio più lento nel tipo II rispetto al tipo I, peso corporeo diverso nei due tipi, età di insorgenza) anche se questi fattori non hanno valore diagnostico assoluto. Il DM di tipo I colpisce un numero minore di malati (il 15% in Italia secondo Andreani, 1990), insorge di solito nell'infanzia e nella adolescenza ma può comparire anche in età matura non superiore a 45 anni. Ha un esordio improvviso e quadro clinico con tendenza al dimagrimento e alla chetoacidosi. Il DM di



tipo II è quello che si osserva più frequentemente (85% dei pazienti diabetici in Italia secondo Andreani, 1990). Insorge di solito in età adulta, dopo i 40 anni, con esordio insidioso e subdolo, tanto che la condizione può rimanere ignorata per anni e le complicanze tardive che nel DM di tipo I insorgono dopo 10-15 anni dall'inizio della malattia, nel tipo II possono coincidere con la diagnosi della malattia stessa. Spesso è associato a obesità; rara è la comparsa di chetoacidosi.

Il termine di Diabete Senile non viene oggi più accettato in quanto anche in età avanzata possiamo avere la comparsa di DM di tipo I o di tipo II. L'invecchiamento si accompagna ad un progressivo deterioramento del metabolismo del glucosio. E' stato calcolato che nei paesi occidentali circa il 25% dei soggetti ultrasessantacinquenni è affetto da alterata tolleranza ai carboidrati o DM (Vannucci, Capriati, Falcini et al., 1988). Ad ogni modo la malattia diabetica in età senile è caratterizzata da un minor numero di complicanze di tipo oculare (retinopatia) e renali (nefropatia), mentre sono comuni le neuropatie, la cataratta, l'arterosclerosi (Greco, 1988; Nardi, Belvedere e Panuccio, 1991).

Dal momento che la diagnosi di DM di tipo I o II viene fatta sui soli sintomi è abbastanza incerta la classificazione tra DM di tipo I e di tipo II nelle persone anziane (Madsbad, 1990).

Nella classificazione sul DM non viene fatto riferimento neppure alla forma MODY (maturity-onset diabetes of the young) descritta da Tattersall nel 1974, che viene trasmessa con carattere autosomico dominante (Fajans, 1981). Tra l'altro è stato accertato che le complicanze del DM in ordine di vasculopatia e neuropatia si presentano in proporzioni simili sia nei pazienti con MODY sia nei pazienti con DM di tipo II (Fajans, 1990). Per questo i pazienti con MODY sono un buon modello di studio etiopatogenetico per comprendere i meccanismi della complicanze della malattia.

Nella differenziazione tra DM di tipo I e tipo II importante è la presenza del C-peptide nel plasma. Questo riflette la riserva insulinica del soggetto e la capacità di risposta del pancreas all'aumento del glucosio ematico. Nei pazienti con IDDM i dosaggi del C-peptide sono diminuiti per danno delle beta-cellule, mentre nel DM di tipo II non si ha un danno delle beta-cellule e conseguentemente non si ha la diminuzione del C-peptide plasmatico dopo stimolazione glicemica (Madsbad, 1990).

# Anatomia, funzioni e biomeccanica del piede

## Anatomia

Lo scheletro del piede può essere suddiviso in tre parti: tarso, metatarso, dita o falangi.

Il tarso può essere distinto in due sezioni, una posteriore, superiormente formata dall'astragalo che si articola con la fibula e la tibia, e inferiormente dal calcagno, e una sezione anteriore che comprende in senso latero-mediale il cuboide, lo scafoide o navicolare e le tre ossa cuneiformi.

Quindi seguono le ossa metatarsali che si articolano in avanti con le ossa falangee.

Sotto le articolazioni metatarso-falangee (specie sotto la I e V) sono presenti tre o più ossa soprannumerarie dette sesamoidi. Queste ossa svolgono un ruolo essenziale nella meccanica dell'alluce. La solidità dell'articolazione della caviglia è fornita dai legamenti mediali e laterali. La mobilità è assicurata dall'articolazione tibio-astagalica e astragalocalcaneale. La varietà delle articolazioni permettono al piede di adattarsi adeguatamente a tutti i tipi di terreno evitando il sovraccarico e quindi l'usura di una articolazione.

I muscoli possono essere divisi in estrinseci ed intrinseci. I primi si inseriscono sulle ossa della gamba e terminano con i loro tendini sulle ossa del piede. I muscoli intrinseci, invece, hanno la loro inserzione esclusivamente sulle ossa del piede. I muscoli lombriicali, come gli interossei dorsali e plantari, flettono la prima falange ed estendono le altre due. Il flessore breve flette la seconda falange delle quattro ultime dita sulla prima e questa sulle ossa metatarsali.

L'irrorazione del piede è assicurata da due arterie: l'arteria pedidia, continuazione dell'arteria tibiale anteriore, che irrorla la regione dorsale e l'arteria tibiale posteriore che irrorla la regione plantare.

La circolazione venosa si compone di due compartimenti: la rete profonda che drena il 90% del sangue del piede e quella superficiale per il restante 10%.

La vascolarizzazione del piede è abbondante soprattutto a livello del tallone, del metatarso e dei polpastrelli delle dita. Il reticolo vasale insieme all'adipe costituisce una sorta di cuscinetto ammortizzatore.

I linfatici sono distinti in superficiali (molto ricchi) e profondi che seguono la rete sanguigna profonda. Non esistono gangli né linfonodi. Le prime stazioni linfonodali sono a livello inguinale.

I nervi del piede derivano dalla diramazione delle branche del nervo sciatico, lo sciatico-popliteo esterno per la regione dorsale del piede, lo sciatico popliteo interno per il tendine d'Achille e la regione plantare che è innervata anche da una diramazione dello sciatico-popliteo interno e cioè dal nervo tibiale posteriore. L'innervazione del piede è molto ricca seppure in grado minore rispetto alla mano.

Lo spessore del tessuto sottocutaneo varia nelle diverse parti del piede. Nella regione dorsale e nelle aree plantari non deputate all'appoggio la quantità di grasso è minima.

La cute è sottile e mobile sotto l'arco plantare, spessa e dura nelle regioni d'appoggio

e a livello delle dita.

Le ghiandole sebacee sono assenti nel piede; le ghiandole sudoripare sono presenti solo sulla faccia plantare.

## **Funzione degli arti inferiori e dei piedi**

Gli arti inferiori oltre ad essere importanti per la stazione eretta e per la deambulazione, possiedono altre funzioni. Innanzitutto il ritorno del sangue al cuore è facilitato dalla contrazione dei muscoli del piede e della gamba e dalla compressione del tessuto cutaneo e sottocutaneo plantare durante l'appoggio della pianta al suolo.

Il piede invia continuamente al sistema nervoso centrale stimoli sensoriali di natura tattile, pressoria, propriocettiva, termica e dolorifica.

Nella stazione eretta l'astragalo trasmette il peso corporeo sul calcagno e sulle ossa metatarsali in maniera uguale. Una turba statica modifica la distribuzione del peso determinando una patologia da sovraccarico (ipercheratosi e/o metatarsalgia: ad esempio il tacco alto della scarpa sposta parte del peso dal tallone all'avampiede. Se il centro di gravità di una persona, che normalmente cade fra i suoi piedi, si sposta per una qualsiasi patologia, l'individuo per mantenere l'equilibrio amplia la base di appoggio allontanando i due piedi e spostando la punta in fuori.

Durante i movimenti degli arti inferiori (cammino, attività lavorative, ginnastica, etc.), il piede svolge molteplici funzioni dinamiche:

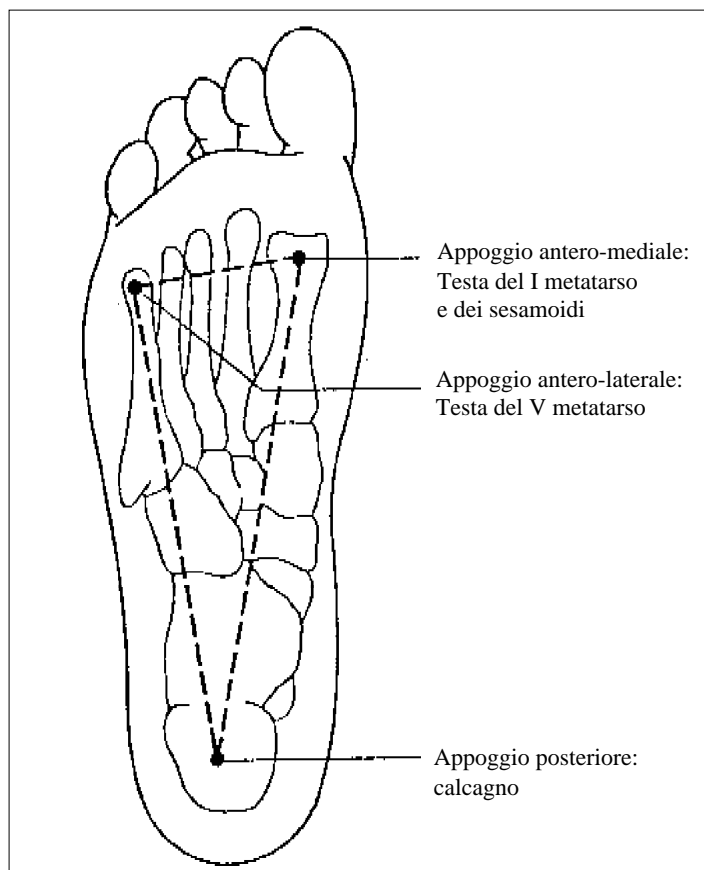
- a) possiede un ruolo motorio specifico per i singoli movimenti,
- b) mantiene la stazione eretta e l'equilibrio,
- c) ammortizza i contraccolpi in caso di caduta

## **Biomeccanica del piede**

Nella posizione eretta tre sono i punti di appoggio plantare: uno, antero- mediale, costituito dalla testa del primo osso metatarsale e dalle ossa sesamoidi sottostanti; un altro, antero-laterale, dato dalla testa del quinto osso metatarsale ; il terzo, posteriore, costituito dalla base del calcagno. Fra questi punti si formano tre archi: uno, anteriore, un altro, longitudinale laterale e un terzo, longitudinale mediale [figura 1 ].

Tre sono i movimenti del piede: flessione ed estensione rispetto all'asse trasversale; abduzione ed adduzione rispetto all'asse verticale; pronazione e supinazione rispetto all'asse antero-posteriore.

Il piede ha una meccanica molto complessa. Durante il passo esistono tre fasi: nella prima si ha l'appoggio del tallone; nella seconda, quello della pianta e nella terza, quello delle dita, che poi si liberano progressivamente in senso latero- mediale per cui la spinta maggiore nel passo viene fornita dalla testa del primo osso metatarsale. Se consideriamo la meccanica osteo-articolare nel suo insieme possiamo identificare a livello della pianta



**Figura 1. I punti di appoggio ossei a livello del piede nella stazione eretta.**

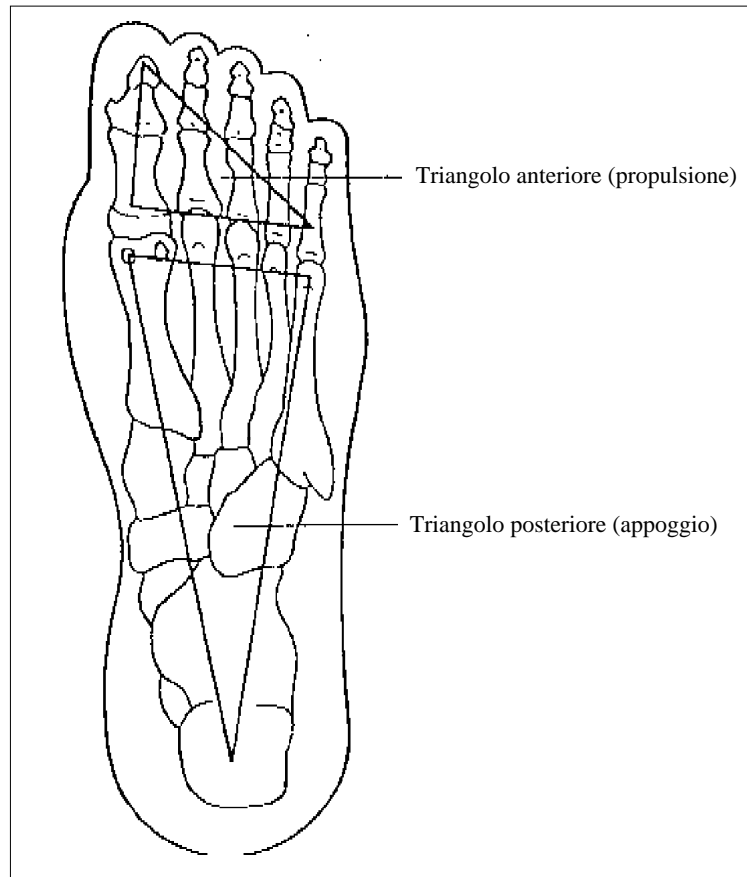
del piede due triangoli ideali: uno posteriore e uno anteriore (figura 2 ).

Il triangolo posteriore o statico costituisce la base di appoggio della pianta del piede nella stazione eretta; normalmente non si ha la partecipazione dei muscoli nel mantenimento della posizione verticale. Essi entrano in funzione solo in condizioni di stress da alterato equilibrio corporeo.

Il triangolo dinamico o propulsore è in funzione dei muscoli propulsori (flessore plantare breve, tricipitale surale, interossei, tibiale anteriore) che agiscono come sola unità funzionale, stabilizzando il piede durante la fase di spinta.

Onde evitare attriti abnormi e microtraumi patologici occorre che siano rispettati alcuni rapporti fra piano osseo e punti di appoggio. L'angolo di apertura del ventaglio metatarsale, quando è troppo accentuato, non si adatta bene alle calzature e favorisce la patologia da attrito (figura 3 ).

L'angolo di contatto delle ossa metatarsali al suolo è, in genere, di 17-22°; quando è più ampio, a causa di un tacco troppo alto, il peso corporeo sulle teste delle ossa metatarsali aumenta e determina quindi la comparsa di dolore locale (figura 4).

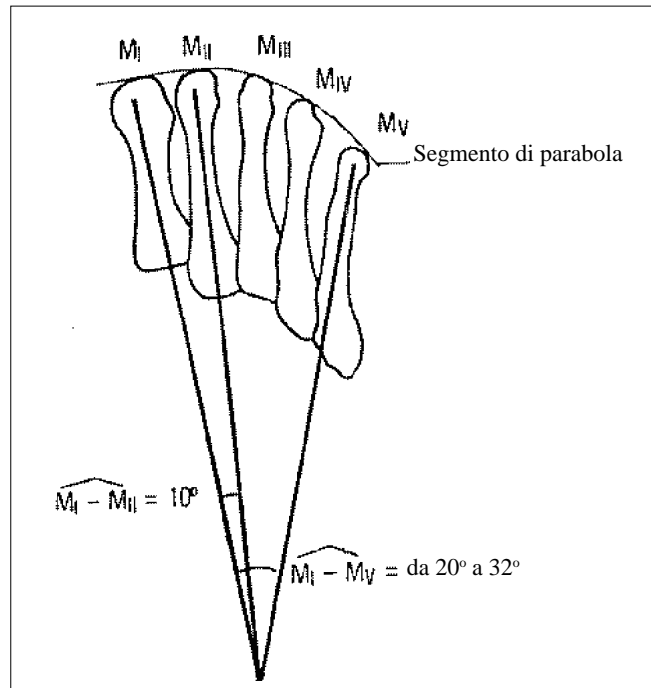


**Figura 2. I due triangoli meccanici della pianta del piede.**

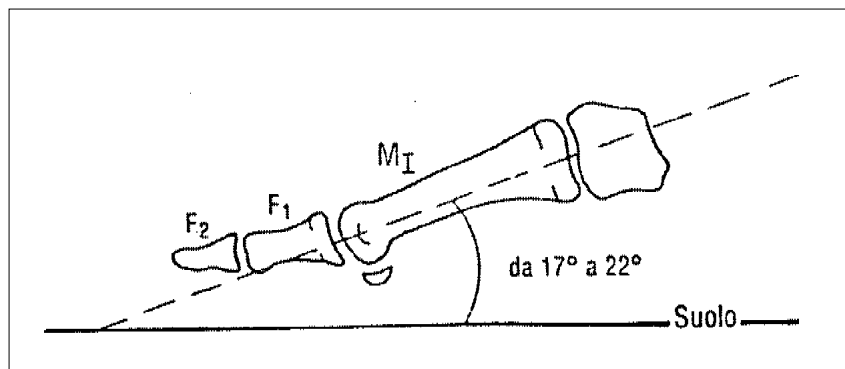
E' importante anche, per un equilibrio dell'avampiede, che esista un allineamento delle teste metatarsali parallelo rispetto al suolo. Nella terza fase del passo (fase digitigrada) il peso del corpo è tutto spostato sul primo raggio, cioè l'insieme formato dal primo metatarso con le sue falangi adiacenti; questo spiega lo spessore di tali ossa e la presenza delle ossa sesamoidi.

Il peso del corpo durante il passo si sposta, perciò, dal retropiede (che ha una struttura verticale) all'avampiede (che ha una struttura orizzontale).

L'attività muscolare abnorme che si osserva nell'alluce valgo e nel sovraccarico cronico dell'arco plantare (Duranti et al., 1985) gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della sintomatologia dolorosa del piede e nella formazione di ipercheratosi così importanti nella patogenesi dell'ulcera distrofica nel piede diabetico (Delbridge et al., 1985).



**Figura 3. Ventaglio metatarsale.**



**Figura 4. Angolo di abbattimento del primo osso metatarsale.**

## Alterazioni cutanee

Le alterazioni cutanee sono presenti nel 100% dei pazienti diabetici (Goodfield e Millard, 1988) e sono molto importanti sul piano clinico.

Da un punto di vista istologico la cute nel diabetico presenta: diminuzione ed alterazione delle fibre elastiche, riduzione dell'inserzione delle fibre collagene alla membrana basale, ispessimento e indurimento del collagene e esaltazione dei processi di imbrunimento (Hanna et al., 1987). Perciò, in un certo modo la cute invecchia precocemente, diventa più fragile, soprattutto quando il DM non è ben controllato. La maggiore fragilità favorisce l'ingresso di agenti infettanti.

I vasi cutanei presentano le modificazioni caratteristiche del DM: ispessimento della membrana basale e deposizione di materiale ialino. Queste alterazioni sono simili a quelle provocate dai raggi ultravioletti e dall'invecchiamento; nel DM compaiono anche nelle aree cutanee non esposte alla luce solare.

Molteplici sono le alterazioni e le malattie che possono colpire la cute del paziente diabetico (Goodfield e Millard, 1988; Binazzi, Calandra e Lisi, 1990; Rabinowitz, 1987).

La xantocromia palmo-plantare o carotinodermia è caratterizzata da una colorazione giallastra diffusa della superficie plantare e sarebbe dovuta ad una difettosa conversione del carotene in axeroftolo a livello del fegato.

Le unghie delle dita dei piedi sono vistosamente alterate e spesso ispessite a sambuco.

L'ipoidrosi e l'anidrosi sono legate alla neuropatia vegetativa; talvolta vi possono essere chiazze irregolari di iperidrosi.

La sindrome della gamba macchiata è una dermatopatia maculo-papulo-crostosa con chiazze degli arti inferiori: in genere si tratta di 10-15 papule rotondeggianti od ovali, miliari e poi lenticolari di colore rosso scuro, localizzate alle tibie, alle coscie, ai malleoli, al dorso dei piedi ma anche generalizzate. Le papule si trasformano in squame-croste che quando cadono lasciano un'area abrasa che cicatrizza con pigmentazione melanica intensa ed emosiderinica.

La necrobiosi lipoidica è una dermatopatia degenerativa cronica caratterizzata da placche rilevate eritematose ovali od irregolari, dure, con atrofia e sclerosi centrale. Le placche compaiono alle regioni tibiali e al dorso dei piedi ma anche in altre zone cutanee del corpo; sono spesso multiple; hanno un lungo decorso; possono trasformarsi in ulcerazioni cutanee che guariscono lentamente dando esiti di atrofia cicatriziale.

Il granuloma anulare generalizzato può presentarsi agli arti inferiori con papule piane, regolari e compatte a forma di anello.

Nei diabetici di lunga data per lo più sofferenti di neuropatia si osserva la bullosis diabetorum. Le bolle insorgono spontaneamente in corrispondenza degli arti inferiori; non danno irritazione né altri disturbi. Dopo la loro rottura la riparazione avviene in alcune settimane senza esito cicatriziale.

Da ricordare infine che alcune lesioni cutanee come gli xantomi eruttivi, le chiazze psoriasiche, etc., compaiono più frequentemente nei diabetici. La più temibile complicazione cutanea è la gangrena con successiva formazione di ulcera (vedi pag.34).

# **Alterazioni connettivali ed osteoarticolari**

## **Alterazioni del connettivo**

Nel DM si osserva un accumulo del collagene iperglicosilato e la diminuzione della concentrazione dei proteoglicani (Epstein, 1989). Negli animali con diabete da streptozotocina e alloxana il collagene presenta aumento dei legami crociati (cross-linking) intra- e intermolecolari, ridotta sintesi e aumento della trasformazione dalla forma solubile a quella insolubile. Queste alterazioni sono simili a quelle assunte con l'invecchiamento e sono in rapporto al fenomeno della glicosilazione non enzimatica.

Le alterazioni biomolecolari del collagene determinano la riduzione delle sue proprietà meccaniche (elasticità e distensibilità); questo spiega la rigidità delle arterie, la riduzione della motilità articolare e la gravità delle complicazioni microvascolari.

L'insulina è uno degli ormoni che influenzano il metabolismo osseo; esso stimola la sintesi del collagene e agisce direttamente sugli osteoblasti.

In campo clinico occorre distinguere quanto si osserva nel diabete di tipo I rispetto a quello di tipo II e ai malati di nefropatia diabetica.

Nell'uomo il DM facilita la comparsa di osteoporosi anche se questa non si verifica costantemente in tutti i malati; spesso, ma non sempre, l'osteoporosi è più grave nel DM di lunga durata e mal compensato (Epstein, 1989). Il DM di tipo I insulino dipendente si associa ad aumento dell'incidenza di osteoporosi. Tuttavia i diabetici di tipo I affetti da nefropatia diabetica e sottoposti ad emodialisi sembrano essere protetti dall'osteoporosi.

Nel DM di tipo II nelle donne obese in menopausa la perdita ossea è minore rispetto alle donne non diabetiche di età corrispondente; questo fenomeno è stato attribuito all'aumento del livello di estroni nelle diabetiche obese oppure all'iperinsulinemia che si osserva nel DM di tipo II.

Si ricordi infine che l'osteoporosi è presente nel piede neuropatico dove la vascolarizzazione è normale, mentre è assente nel piede ischemico; infatti l'osteoporosi è un fenomeno attivo che richiede un sufficiente apporto sanguigno.

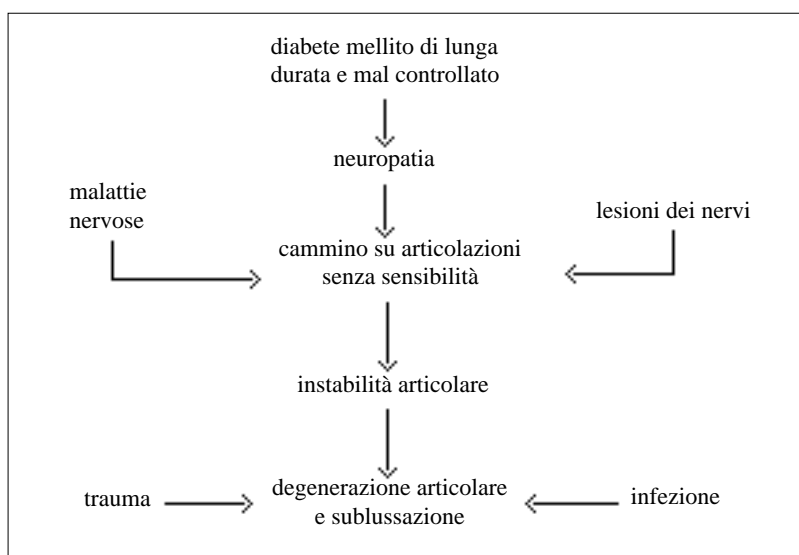
## **La neuroartropatia di Charcot**

La neuroartropatia diabetica o piede di Charcot indica un complesso di alterazioni osteoarticolari con grave deformazione e perdita funzionale del piede. Essa è dovuta alla neuropatia diabetica e al trauma ripetuto su alcune articolazioni del piede (Frykberg, 1987). Nella serie di 68000 pazienti diabetici visti alla Joslin Clinic (Sinha et al. 1972) è stata diagnosticata con un'incidenza di 1 su 680 casi.



La neuroartropatia di Charcot colpisce gli individui di tutte le età dopo 12 anni di malattia diabetica (Frykberg, 1987). Le articolazioni più colpite sono le tarso-metatarsiche (60%), le metatarso-falangee (31%) e il collo del piede (9%).

Il trauma determina una distorsione articolare che il paziente non avverte; egli continuando a camminare sottopone ad ulteriore stiramento capsula e legamenti; l'instabilità articolare aumenta e le superfici articolari urtano contro l'osso adiacente. Si verifica fibrillazione cartilaginea, frammentazione osteocondrale e anche fratture ossee. La distruzione osteoarticolare comporta una risposta infiammatoria con iperemia ed edema; l'osso diventa osteoporotico. Ulteriori traumi aggravano la disintegrazione e la dislocazione delle articolazioni. Il processo distruttivo diventa cronico e si determina un vero circolo vizioso (figura 5).



**Figura 5. Patogenesi della neuroartropatia di Charcot.**

Clinicamente il paziente si presenta con un piede deformato e riferisce un trauma locale avvenuto qualche settimana prima.

L'esame obiettivo rivela la presenza di edema infiammatorio e la relativa esiguità o addirittura assenza di dolore. L'articolazione colpita è sublussata.

I polsi arteriosi sono presenti ed esistono i sintomi della neuropatia periferica (anestesia, areflessia, anidrosi, etc.) (vedi pag. 26). Talvolta è presente un' ulcera perforante plantare (vedi pag. 29).

Nella neuroartropatia diabetica si distinguono una fase attiva di sublussazione e distruzione articolare ed una fase di ricostruzione osteoarticolare. Il quadro radiologico è caratteristico.

## Le vasculopatie nel diabete mellito

Le complicazioni vascolari del DM sono molto importanti sul piano clinico e condizionano la prognosi del paziente diabetico sia *quoad valetudinem* che *quoad vitam*.

Secondo la sede di interessamento e il tipo di sofferenza vascolare, distinguiamo la microangiopatia, la macroangiopatia e la calcificazione della tunica media.

### La microangiopatia

La microangiopatia sta ad indicare la sofferenza dei capillari che compare dopo diversi anni di malattia ed è lenta e progressiva. Per molto tempo la microangiopatia è stata considerata come la causa della malattia ischemica ed occlusiva. Studi recenti, condotti su referti istologici e su prelievi biotici in arti amputati, non hanno confermato questa ipotesi. In alcuni casi la microangiopatia occlusiva è più marcata nei pazienti non diabetici (Conrad, 1967). L'interessamento del microcircolo è diverso nelle varie parti dell'organismo e, per larga misura dipende dalle caratteristiche anatomiche dell'organo. Tipico è l'ispessimento della membrana basale; questa si verifica anche nel processo d'invecchiamento in tutti gli individui (Vannucci, Capriati, Lumini et al., 1988).

Nei diabetici l'ispessimento della membrana basale è più precoce e grave ed è legato alla durata della malattia (Jordan et al., 1972). Esso colpisce in particolar modo i capillari della retina, dei glomeruli e dei *vasa nervorum*. Oggi la frequenza della microangiopatia è in aumento perché sono migliorate le possibilità di cura dei pazienti diabetici. L'ispessimento della membrana basale si accompagna anche alla dilatazione dei capillari e delle venule ed è molto evidente nel diabete conclamato (Ditzel et al., 1957). Tali alterazioni precedono l'accumulo della sostanza PAS positiva nella parete dei piccoli vasi e sono state riferite all'ipossia, all'aumento del flusso e della viscosità ematici (Kohner, 1976).

Studi eseguiti su reni di pazienti diabetici hanno dimostrato una correlazione significativa tra età e durata dell'iperglicemia e gravità della microangiopatia (Williamson et al., 1971 ; Vannucci, Capriati, Lumini et al., 1988). L'ispessimento della membrana basale sarebbe perciò conseguenza dell'intolleranza ai carboidrati e senza rapporto con l'ereditarietà; infatti esso è assente nei pazienti diabetici malati da meno di un anno (Osterby, 1973).

A livello della circolazione sanguigna si osservano i seguenti fenomeni:

- 1) diminuzione del flusso ematico regionale,
- 2) dilatazione reversibile delle venule,
- 3) vasocostrizione arteriolare reversibile,
- 4) sclerosi della parete delle arteriole, delle venule, dei capillari con conseguente fibrosclerosi e aterosclerosi,
- 5) alterazioni irreversibili di tutto il microcircolo (Dintenfass, 1977; Isogai et al., 1976).

L'alterato metabolismo del glucosio si accompagna alla formazione di glicoproteine anomale; il livello di alcuni enzimi quali la glucosil-transferasi e la galattosil-transferasi aumenta negli animali diabetici non trattati con insulina (Spiro et al., 1971).

Poiché la struttura della membrana basale nei capillari dei pazienti diabetici è diversa da quella degli individui non diabetici è stato supposto che vi sia una sintesi abnorme di glicoproteine e/o un rallentato metabolismo (Lazarow et al., 1964), dovuto all'inibizione delle proteasi lisosomiche secondaria all'aumento dell'  $\alpha$ -2 macroglobulina (Mac Rury et al., 1990).

Anche il livello di emoglobina glicosilata (Hb A1c) ha importanza; sappiamo che nel soggetto normale oscilla tra il 3-6% dell'emoglobina totale, e sta ad indicare la concentrazione media del glucosio plasmatico nei 60-90 giorni precedenti il prelievo .

Normalmente il glucosio si lega facilmente all'emoglobina passando attraverso la membrana del globulo rosso. Nel deficit insulinico la quantità di emoglobina glicosilata aumenta. Questa ha molta affinità per l'ossigeno; non può più reagire con l'acido 2-3 difosfoglicerico a causa del glucosio e del mannosio legati all' N terminale della catena beta (Greco, 1988); questa non cede l'ossigeno e si determina quindi ipossia tissutale che potrebbe peggiorare la microangiopatia.

La circolazione capillare nei pazienti diabetici può essere resa più difficile anche per l'aumento della viscosità ematica (Mac Rury et al., 1990) dovuta al maggior livello di fibrinogeno e  $\alpha$ -2 macroglobulina (Delbridge et al., 1985; Mac Rury et al., 1990) che facilitano la formazione di aggregati di emazie e la ridotta deformabilità dei globuli rossi (Mac Rury et al., 1990).

Nel sangue dei pazienti diabetici l'iperglicemia determina una diminuzione dell'attivazione del fattore X e una minore attività dell'antitrombina III anti Xa con conseguente aumento della coagulabilità (Ceriello et al., 1990).

La prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) che viene sintetizzata dalle cellule endoteliali e inibisce l'aggregazione piastrinica, sarebbe diminuita nel diabete mentre sarebbe aumentato il fattore di von Willebrand di origine endoteliale, che favorisce l'adesione piastrinica (Greco, 1988).

Anche al fumo è stato attribuito un ruolo nello sviluppo e nella progressione della microangiopatia; infatti il fumo costituisce un fattore di rischio per la progressione della retinopatia e della nefropatia (Muhlhauser, 1990).

Si ritiene che nella patogenesi della microangiopatia intervengano processi di natura immunitaria; è stato osservato un aumento della deposizione di  $\alpha$ -globuline sulla parete vasale dei pazienti diabetici (Triolo et al., 1984).

Concludendo l'ispessimento della membrana basale è fondamentale nella sofferenza della retina e dei glomeruli ma non sembra svolgere un ruolo fondamentale nella comparsa delle ulcere degli arti inferiori . Lo studio della perfusione indica una normale permeabilità dei capillari ispessiti (Trap-Jansen, 1970); è probabile che la ridotta perfusione tissutale sia in rapporto all'aumento delle resistenze periferiche determinato dalla sclerosi delle arteriole precapillari (Tenenbaum et al., 1981).

La misurazione delle pressioni è spesso falsata dalla calcificazione delle arterie delle gambe.

La reattività vascolare del piede diabetico (PD) è alterata (Flinn et al., 1988); si osserva, inoltre, un'apertura delle anastomosi artero-venose con conseguenti problemi di deviazione circolatoria (Galeone et al., 1990).

La microangiopatia diabetica è causa di due gravissime complicazioni: la retinopatia e la glomerulopatia che compaiono anche nei pazienti con piede diabetico e che devono essere sistematicamente ricercate.

## La macroangiopatia

La macroangiopatia diabetica indica le alterazioni delle arterie di medio e grosso calibro e consiste in un processo di aterosclerosi non diverso da quello dei pazienti non diabetici (Barnes et al., 1971); tuttavia l'aterosclerosi compare più precocemente, evolve più rapidamente (Vannucci, Capriati, Lumini et al., 1988) ha un'eguale frequenza nei due sessi e una distribuzione periferica plurisegmentaria e simmetrica (tabella 2).

	diabetico	non diabetico
aspetti clinici	più precoce più comune evoluzione più rapida	più tardiva meno comune evoluzione più lenta
rapp. maschi/femmine	2:1	30:1
estremità inferiori	entrambe interessate	in genere unilaterale
occlusioni	distali plurisegmentali simmetriche	prossimali unisegmentali unilaterali
collaterali	colpite	normali
vasi colpiti	poplitea tibiali pedidia	aorta iliache femorali

**Tabella 2. L'arteriopatia degli arti inferiori nel paziente diabetico rispetto a quello non**

I distretti più interessati sono quelli dell'arteria poplitea e dei suoi rami terminali, dell'arteria pedidia e tibiale posteriore, mentre sono relativamente risparmiate le grosse arterie femorali e iliache che sono colpite in maniera (e con manifestazioni anatomiche) diverse (Levin, 1980). Tali alterazioni si verificano comunque nei soggetti non fumatori. Nei fumatori il danno vascolare aumenta diminuendo il calibro dei vasi

prossimali e aggravando la situazione periferica degli arti. Studi recenti hanno dimostrato in pazienti anziani che l'aterosclerosi obliterante si può riscontrare in quasi tutti i pazienti diabetici fumatori a differenza dei non fumatori (Beach et al., 1982).

Il fumo aumenta la concentrazione di carbossiemoglobina e riduce quindi la cessione di ossigeno a livello tissutale. Nei fumatori diabetici di ambo i sessi il rischio di mortalità per causa cardiovascolare è più alto rispetto ai diabetici non fumatori (Muhlhauser, 1990).

Il fumo insieme all'iperlipemia e all'ipertensione sono i fattori di rischio più importanti per la morbosità e la mortalità cardiovascolare.

La placca fibrosa che si viene a formare nel processo aterosclerotico può andare incontro ad emorragie intraparietali, a necrosi cellulare e perciò ad ulcerazione. Questa può determinare la comparsa di microembolie a loro volta responsabili di lesioni ischemiche aggravate anche dall'insufficiente circolo collaterale e facilita la formazione di microtrombi in seguito a fenomeni infettivi con disturbi trofici e necrotici secondari a livello del piede e delle dita; tali fenomeni sono osservati con frequenza maggiore nei pazienti diabetici (66%) rispetto ai non diabetici (17%) (Levin, 1980).

Il ruolo dell'iperglicemia è piuttosto controverso nel determinismo dell'aterosclerosi. Secondo Jarret (1984) l'associazione tra DM di tipo II e aterosclerosi deve essere interpretata non come nesso di tipo causale, ma come associazione di due fenomeni legati ad una stessa alterazione metabolica e/o genetica. Secondo il DCCT il ruolo dell'iperglicemia nel determinismo delle complicazioni del diabete mellito rimane incerto (1990).

L'iperlipemia ha un ruolo importante sia nei diabetici di tipo I che in quelli di tipo II. Nel diabete si ha un aumento delle VLDL e dei trigliceridi, con un incostante aumento del colesterolo e una diminuzione delle HDL. Nei soggetti con DM sono osservabili tre tipi di iperlipemia:

a) moderata ipertrigliceridemia nel paziente anziano con DM di tipo II ben controllato; questi pazienti sono obesi e in più hanno un aumento delle VLDL,

b) estremi aumenti delle VLDL e dei chilomicroni con DM di tipo I mal controllato. Il deficit di insulina determina l'aumento dei lipidi suddetti con meccanismi diversi,

c) aumento modesto dei trigliceridi nella fase tardiva della chetoacidosi diabetica, quando si ha un aumento delle VLDL con un decremento della sintesi proteica epatica secondario a deficit insulinico (Mann et al., 1990).

Nella macroangiopatia aterosclerotica si osservano basse concentrazioni di HDL ed alte concentrazioni di LDL. Se nel paziente diabetico le LDL sono basse, le complicanze aterosclerotiche sono rare (Kawate et al., 1979) e se il DM è ben controllato le HDL sono elevate e hanno un effetto protettivo come nei soggetti longevi (Glasgow et al., 1981). La concentrazione delle HDL è regolata da due enzimi sensibili ai livelli insulinemici. Per carenza o resistenza all'insulina si ha un'alterazione delle lipasi lipoproteiche in difetto con diminuzione della concentrazione delle HDL. Quando si ha la compensazione metabolica insulinemica, si ha per tanto un aumento della concentrazione delle HDL, coadiuvato anche da una dieta adeguata (Nikkila et al., 1978). La concentrazione delle LDL, quando è elevata stimola le cellule muscolari lisce a produrre proteoglicani e collagene che inizierebbero il processo di sclerosi vasale. A livello delle cellule muscolari

lisce vasali non si accumulano lipidi per un controllo del colesterolo intracitoplasmatico (Mahley, 1981). Questa sintesi, a sua volta, è controllata dall'ingresso degli esteri del colesterolo nella cellula che funzionano da feed-back. Quando c'è ipercolesterolemia anche le proteine recettoriali non vengono sintetizzate e non si ha accumulo nelle cellule muscolari lisce. Nel DM scompensato le proteine del sangue e dei tessuti, compresa la apolipoproteina B, componente proteica delle LDL, vengono glicosilate e possono essere smaltite solo da processi catabolici diversi da quelli normali (Gonen et al., 1984). Tale catabolismo avverrebbe ad opera dei macrofagi derivanti dai monociti circolanti che, a loro volta, dopo essersi trasformati in cellule schiumose, per l'iperafflusso del colesterolo, si liserebbero, liberando colesterolo nella matrice extra-cellulare (Mancini, 1988). Recentemente l'aumento del tasso plasmatico di VLDL trigliceridi è stato messo in relazione col DM di tipo II (Reaven et al., 1981). Tale aumento è favorito dall'associazione fra iperinsulinismo, iperglicemia e incremento di acidi grassi liberi nel sangue. Questi fattori permettono che la produzione di trigliceridi sia accresciuta a livello epatico (Greenfield et al., 1989). Nel DM di tipo I, invece, l'ipertrigliceridemia e l'aumento delle VLDL-trigliceridi è caratterizzato da un rallentamento del loro catabolismo a livello epatico (Reaven et al., 1981); infatti la carenza di insulina facilita la lipolisi, con aumento degli acidi grassi liberi che non possono essere utilizzati. Il colesterolo-HDL è diminuito sia nel DM di tipo I che nel DM di tipo II (Golay et al., 1987). La genesi di questa diminuzione è comunque diversa: nel tipo I il tasso di HDL-colesterolo è abbassato per una sintesi diminuita, mentre nel tipo II è abbassato per un catabolismo accelerato (Golay et al., 1990). Nel DM di tipo I il deficit di insulina è responsabile dell'ipertrigliceridemia e della diminuzione dell'HDL-colesterolo e nel DM di tipo II il responsabile è l'iperinsulinismo e/o la resistenza all'insulina (Golay et al., 1990) (tabella 3).

<b>Diabete mellito di tipo I</b>			
Lipoproteine	concentrazione	produzione	catabolismo
VLDL			
LDL	N		
HDL			
<b>Diabete mellito di tipo II</b>			
Lipoproteine	concentrazione	produzione	catabolismo
VLDL			
LDL	N		
HDL			

**Tabella 3. Modificazioni delle lipoproteine nei pazienti con diabete mellito di tipo I e di tipo II (da Golay et al., 1990).**

Un ruolo importante sembrano giocare i remnant, particelle piccole e ricche di colesterolo catabolizzate a livello epatico e presenti in piccole concentrazioni nel sangue. I remnant sono aumentati nel DM di tipo II (Mancini et al., 1980). Questo aumento permetterebbe un accumulo massivo di lipidi nei macrofagi della parete arteriosa con formazione precoce di ateromi nei distretti arteriosi periferici anche extra-coronarici (Mahley, 1981).

Fisiologicamente la parete arteriosa può riparare le lesioni endoteliali. Quando queste sono estese e si ripetono, la riparazione non avviene. La placca fibrosa, perciò, si complica con emorragia intraparietale e va incontro ad ulcerazione e trombosi (Ross et al., 1976).

Il danno endoteliale ha importanti mediatori di risposta: le prostaglandine (Pg) sintetizzate dall'acido arachidonico, portano alla formazione di composti instabili, le Pg  $H_2$ , che sono convertite, nelle piastrine, in agenti vasocostrittori ed aggreganti (trombossani  $A_2$  e  $B_2$ ,  $TxA_2$  e  $TxB_2$ ) e nelle cellule endoteliali in agenti vasodilatanti ed inibitori dell'aggregazione (Pg I-prostaciclina), che impediscono la deposizione di trombi a livello della parete vasale. Il danno endoteliale ripetuto ed esteso determinerebbe una diminuzione della Pg I e un aumento della liberazione di  $TxA_2$  e  $TxB_2$ . Questo è determinante nella formazione del trombo che complica la lesione arterosclerotica avanzata (Ross et al., 1981).

Nei pazienti diabetici, soprattutto vasculopatici, si avrebbe una alterata funzione piastrinica per l'aumento dell'adesività, dell'aggregazione e della produzione del fattore di von Willebrand (Delbridge et al., 1985).

Ricordiamo anche l'elevata concentrazione del fattore V, VII, VIII della coagulazione (Borsey et al., 1980), del fibrinogeno, la ridotta deformabilità dei globuli rosso e l'aumento della viscosità ematica, tutti fattori facilitanti l'ischemia (Mac Rury, 1990).

L'ipertensione gioca un ruolo fondamentale nel determinismo dell'arterosclerosi. Essa è di frequente rilievo nei pazienti diabetici; l'incidenza dell'ipertensione ha un livello maggiore nella popolazione diabetica rispetto a quella che non lo è (Simmons, 1988). Nei diabetici ipertesi la mortalità globale è quattro volte superiore a quella dei pazienti che hanno pressione arteriosa normale (Du Pree et al., 1980). Nei pazienti con DM di tipo II nei quali l'ipertensione non è secondaria alla nefropatia, si hanno rialzi pressori che comportano complicazioni simili a quelle osservate nell'ipertensione arteriosa essenziale. Da ricordare che l'aumento della pressione arteriosa è anche legato all'obesità e all'età avanzata (Burnier et al., 1990). Spesso è l'obesità che svolge un ruolo fondamentale nel rialzo pressorio anche se nel paziente diabetico di tipo II obeso ed iperteso, dopo correzione del peso i valori pressori rimangono elevati (Drury, 1983). Nei pazienti con DM di tipo I non c'è ipertensione se non c'è nefropatia. L'ipertensione si instaura con la comparsa della proteinuria. Sicuramente, anche se con un diverso meccanismo etiopatogenetico, la presenza di ipertensione aumenta sensibilmente il rischio di malattie cardiovascolari sia nei pazienti con DM di tipo I che in quelli di tipo II (Mancini et al., 1988).

L'obesità è considerata un fattore di rischio aterogeno per la concomitanza di iperlipemia e/o di ipertensione. La correzione dell'obesità con la dieta e l'esercizio muscolare induce anche un miglior controllo glicemico e la normalizzazione delle turbe lipidiche (Ruderman et al., 1984).

Da un punto di vista epidemiologico, le complicanze vascolari rappresentano le principali cause di morte nei pazienti diabetici soprattutto nei paesi industrializzati (tabella 4).

	Periodo		
	1898-1922	1923-1949	1969-1979
	%	%	%
Coma diabetico	47,7	4,5	1,2
Arteriopatie coronarica cerebrale	22,6	63,6 36,1 10,1	74,1 54,5 11,5
Gangrena	11,2	10,4	0,9
Infezioni	11,2	9,4	4,3
Tubercolosi	4,9	2,2	0,3
Cancro	3,2	9,2	12,2

**Tabella 4. Cause di morte in 34.499 pazienti diabetici seguiti presso la Joslin Clinic in diversi periodi di tempo (prima e dopo la scoperta dell'insulina) (da Marble et al., 1985).**

Nello studio prospettico condotto sulla popolazione di Framingham importanti sono i dati relativi alla mortalità e alla frequenza di eventi cardiovascolari non fatali nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici. Il rapporto fra tasso di mortalità della popolazione diabetica rispetto a quella non diabetica è sempre superiore all'unità. La mortalità per coronaropatia è sempre molto elevata nei pazienti diabetici (NDDG, 1985). Studi autoptici confermano l'estensione maggiore e la frequenza più elevata delle placche fibrose e delle lesioni complicate nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, nei distretti coronarici, aortico e carotideo e nelle arteriole intracraniche (Sternby, 1968).

Nel DM la tunica media delle arterie frequentemente si calcifica soprattutto a livello delle gambe (sclerosi di Mönckeberg). La calcificazione arteriosa è spesso associata a neuropatia e sarebbe in rapporto alla degenerazione delle cellule muscolari lisce a sua volta dovuta alla denervazione simpatica (Edmonds et al., 1982)(vedi più sotto).

Nei pazienti diabetici si osservano frequentemente angina, infarto miocardico o semplici alterazioni elettrocardiografiche (depressione dell'ST, blocco di branca sinistra completo). Nello studio di Framingham il 60% di ictus della popolazione diabetica era dovuto a infarto aterotrombotico. Sempre in questa popolazione l'incidenza della claudicatio intermittens è circa 4 volte più alta nei diabetici rispetto ai non diabetici



(West, 1978). Anche nell'esperienza della Mayo Clinic il 15% dei malati con DM da più di 10 anni presentava arteriopatia obliterante degli arti inferiori; dopo 20 anni l'incidenza era del 45% (Pyorala e Laakso 1985).

Lo studio di Framingham ha indicato la diversa localizzazione dell'aterosclerosi nei malati diabetici rispetto ai non diabetici. La coronaropatia è, in assoluto, la localizzazione macroangiopatica più frequente nei pazienti diabetici, tuttavia la differenza tra diabetici e non diabetici è ancor più pronunciata per l'arteriopatia agli arti inferiori (Garcia et al., 1974). Sono predilette le medie e le piccole arterie sotto il ginocchio. A questo proposito è opportuno sottolineare l'importanza della durata del DM, del grado di iperglicemia, dell'ipertensione, dell'obesità, dell'iperlipemia, del fumo di sigaretta (Ruderman et al., 1974). Non tutti gli studiosi ammettono che la ridotta tolleranza al glucosio faciliti la macroangiopatia. Secondo alcuni autori il tasso di mortalità è più alto nei pazienti con ridotta tolleranza al glucosio (Fuller et al., 1980). Secondo altri, alcuni valori indicativi di rischio sarebbero uguali in pazienti con ridotta tolleranza al glucosio e in pazienti sani di controllo (Stamler et al., 1979).

La frequente e precoce sofferenza vascolare nel DM fa sì che la *claudicatio intermittens* possa essere il primo sintomo che porta alla scoperta del DM. In tutti i diabetici con malattia da almeno 10 anni occorre ricercare sistematicamente i sintomi di sofferenza vascolare: accurata raccolta di dati anamnestici, (angina, infarto del miocardio, TIA, ictus); rilievo di soffi vascolari cervicali e della presenza dei polsi arteriosi, di eventuali lesioni trofiche soprattutto a livello del piede.

## **La calcificazione della tunica media**

La calcificazione della tunica media arteriosa o sclerosi di Mönckeberg è un fenomeno legato alla senescenza (Lie, 1980 e Parfitt, 1969) ma compare nei pazienti diabetici con grave neuropatia vegetativa (Gentile et al., 1990); la sclerosi di Mönckeberg potrebbe essere dovuta alla perdita di regolazione delle comunicazioni arterovenose per cui si ha una diminuzione delle resistenze vascolari e un maggior flusso di sangue. La calcificazione della media è indipendente dall'arteriopatia periferica e può essere sospettata quando l'indice di Winsor è superiore a 1,2 o 1,5 (Osmundson, 1990). Essa può essere identificata con la radiografia dei piedi e delle gambe che dimostrano il tipico aspetto delle arterie (a cannuccia di pipa).

La sclerosi di Mönckeberg non influisce sull'apporto di ossigeno al piede anche dopo sforzo (Chantelau et al., 1990): ciò si verifica solo nel caso di una macroangiopatia aterosclerotica.

## La neuropatia diabetica

L'importanza della neuropatia nella patogenesi dell'ulcera del piede diabetico è stata riconosciuta solo recentemente.

La neuropatia diabetica può essere sensitiva, motoria o vegetativa (Bays e Pfeifer, 1986; Consensus Statement, 1990) (tabella 5).

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) Polineuropatia simmetrica distale:<ol style="list-style-type: none"><li>a) sensitiva</li><li>b) motoria</li><li>c) vegetativa</li><li>d) mista</li></ol></li><br/><li>2) Neuropatia motoria prossimale simmetrica<br/>(cosiddetta amiotrofia diabetica)</li><br/><li>3) Neuropatia focale asimmetrica<ol style="list-style-type: none"><li>a) isolata (ad esempio di un nervo cranico)</li><li>b) motoria prossimale asimmetrica</li><li>c) radiculopatia</li><li>d) mononeuropatia multipla</li><li>e) da intrappolamento</li><li>f) da ischemia acuta per occlusione arteriosa.</li></ol></li></ol> |
|--|

**Tabella 5. Forme di neuropatia diabetica.**

Per la sua patogenesi sono stati indicati meccanismi metabolici e vascolari (Clements jr., 1987 e Fedele, 1990).

La natura vascolare della neuropatia diabetica che per prima è stata ipotizzata spiega bene sia la mononeuropatia che la multineuropatia (Raff et al., 1968). Il *primum movens* sarebbe l'accumulo di sostanze PAS-positive nei *vasa nervorum* che porta al quadro di una microangiopatia caratterizzata da ispessimento della parete vasale, ialinizzazione, alterazioni ostruttive e conseguenti fenomeni ischemici (Elleberg e Crainer, 1959; Martin, 1953).

Oggi si dà maggior credito all'ipotesi che attribuisce lo sviluppo della neuropatia diabetica ad una alterazione del metabolismo neuronale o del metabolismo lipidico o delle vie metaboliche secondarie degli zuccheri. Da un punto di vista istopatologico risulta essere lesa la cellula di Schwann (Greene et al., 1988) con fenomeni di degenerazione assonica e demielinizzazione secondarie. Questi per Bischoff (1963) sarebbero la conseguenza di un'imbibizione di gocce lipidiche nella cellula di Schwann con ispessimento della membrana basale.

Altro meccanismo invocato è l'aumentata attività della via dei polioli (Winegard et al., 1983), con diminuzione della concentrazione di mioinositolo.

Il nervo periferico è un tessuto che non richiede insulina per la facile diffusione del glucosio, per cui la via dei polioli è direttamente dipendente dalla concentrazione ematica del glucosio (Ditzel, 1976). Nella cellula di Schwann per attivazione della aldoso-reduttasi si accumulerebbero sorbitolo e fruttosio che, per effetto osmotico, determinerebbero imbibizione ed edema cellulare, quindi necrosi e demielinizzazione.

D'altra parte le indagini elettromiografica e morfologica (Behse et al., 1977) hanno evidenziato che esiste un danno assonale precedente e indipendente dall'interessamento della cellula di Schwann. Le indagini biochimiche hanno diretto l'attenzione al contenuto in mioinositolo e dei suoi derivati (Greene e Lattimer 1986). La sua diminuzione influenza la produzione di metaboliti essenziali per l'utilizzazione di energia sulla membrana ed inibisce del 50% l'attività a riposo della pompa  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  (Simmonds et al., 1982); il potenziale di membrana viene ad essere alterato e si osserva la diminuzione della velocità di conduzione (Thomas, 1982). Tale sofferenza assonale può evolvere fino all'atrofia completa della fibra nervosa, con perdita delle connessioni e successiva denervazione delle strutture periferiche (muscoli ed organi) (Brown et al., 1976).

Prime ad essere colpite sarebbero le piccole fibre mielinizzate di diametro compreso fra  $1-5 \mu$  e quelle non mielinizzate deputate alla sensibilità dolorifica e termica. Poi sono interessate le fibre di diametro più grande ( $7-12 \mu$ ) per la sensibilità propriocettiva, tattile e vibratoria (Lowenthal et al., 1987). Con il tempo tutte le fibre sono colpite e si ha perciò il quadro clinico di una neuropatia mista, cioè di tipo sensitivo-motorio-vegetativo.

Altre ipotesi etiopatogenetiche per l'insorgenza della neuropatia diabetica sono quelle che vedono nella glicosilazione delle proteine del nervo un'importanza fondamentale da un triplice punto di vista:

a) le proteine glicosilate della mielina sarebbero attaccate e digerite dai macrofagi e di conseguenza si ha una perdita segmentaria della mielina;

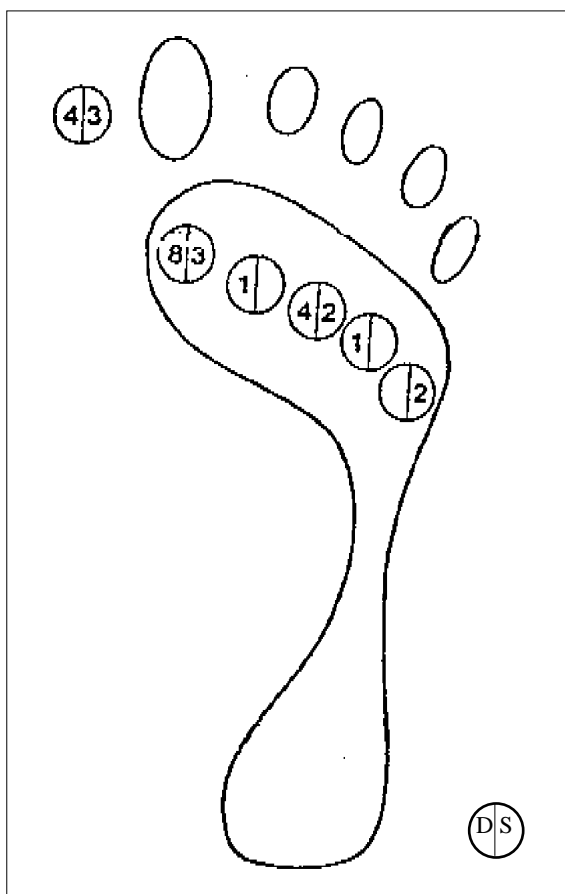
b) l'alterata permeabilità dei *vasa nervorum* facilita il passaggio di immunoglobuline M e G che, legandosi alla mielina, la espongono a processi di distruzione da parte delle cellule immunitarie;

c) la glicosilazione della tubulina riduce la capacità funzionale dell'assone.

La neuropatia sensitiva è una delle cause più importanti nella genesi della lesione a carico del piede. Si hanno diminuzioni della sensibilità tattile, dolorifica, termica, propriocettiva per cui il paziente non avverte gli stimoli nocicettivi che possono determinare sofferenza tissutale e lesioni al piede. Sempre in virtù di questa sofferenza sensoriale, a seguito di stimoli abnormi, si formano placche ipercheratosiche che rappresentano la prima tappa di quella serie di eventi che portano all'ulcera (Delbridge et al., 1985). Caratteristico è il quadro clinico della gamba indolore dolorosa (*painful painless leg*): il paziente non avverte il dolore dovuto all'ulcera per la presenza di anestesia dolorifica ma sente dolore per la sofferenza dei tronchi nervosi (Galeone et al., 1990).

La neuropatia motoria inizia con una diminuzione della sensibilità propriocettiva dei muscoli. Questa comporta anche un'alterazione dei muscoli intrinseci del piede che mantengono l'arco plantare solo in condizione di stress (Benvenuti et al., 1989), con alterazione dell'arco riflesso e debolezza a carico dei muscoli estrinseci. Questa alterazione biomeccanica porta ad una diversa distribuzione del peso corporeo sulla super-

ficie plantare durante la deambulazione. Si crea, così, un circolo vizioso in cui il sovraccarico e l'abnorme attività muscolare determinano delle modificazioni anche a livello dei segmenti articolari con aggravamento della situazione dolorosa e dell'impotenza funzionale. Tali modificazioni interessano in particolare le articolazioni metatarso-falangee che si spostano dorsalmente, mentre le articolazioni interfalangee assumono un aspetto in flessione con il quadro delle dita a martello dapprima e quindi ad artiglio. Si può avere anche la comparsa del *pes cavus* per incurvamento e accorciamento del piede, l'innalzamento della faccia plantare dovuto allo spostamento dorsale delle articolazioni metatarso-falangee. Si determina così la redistribuzione del peso con appoggio su zone sprovviste di cuscinetti di grasso. Nello studio di Ctercteko et al. (1981) è stato dimostrato che le ulcere neuropatiche plantari si localizzano all'avampiede dove i carichi di pressione sono maggiori (figura 6).



**Figura 6. Diagramma illustrante la distribuzione anatomica di una serie di ulcere neuropatiche nel piede diabetico (D=destra, S=sinistra) (da Ctercteko et al., 1981).**

Infatti in corrispondenza delle zone di maggior carico si determina ipercheratosi (è sufficiente un carico di 50 Kg/cm<sup>2</sup> per la formazione del callo) (Galeone et al., 1990). Al di sopra dell'area sollecitata, per la pressione sui tessuti profondi, si ha flogosi e formazione di raccolte siero-ematiche che progressivamente si allargano determinando necrosi tissutale e infine la fissurazione della cute con la formazione di un'ulcera, dapprima piccola, poi, col tempo, più grande. La lesione può guarire o infettarsi o rimanere limitata allo strato corneo o interessare i tendini e l'osso; si possono così avere celluliti, ascessi plantari, osteomieliti o artriti settiche (Delbridge et al., 1985) (figura 7).

Lo sviluppo dell'ulcera richiede quindi l'interazione di fattori meccanici con la sofferenza nervosa e vascolare (vedi più avanti figura 8).

La neuropatia vegetativa è responsabile di alterazioni importanti della circolazione periferica (Delbridge et al., 1985). La sofferenza del simpatico determina vasodilatazione, apertura delle anastomosi artero-venose, edema ed una inappropriata risposta all'infezione. Si deve ricordare che la neuropatia vegetativa può determinare altri disturbi dell'apparato cardiovascolare (tachicardia, perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca, ipotensione ortostatica, perdita del dolore da ischemia) e degli apparati respiratorio (alterazione dei riflessi), gastroenterico (stipsi o diarrea), urogenitale (atonìa vescicale, impotenza sessuale).

Notevoli sono le ripercussioni sul piede delle alterazioni del sistema simpatico.

L'anidrosi, dovuta alla compromissione delle fibre post-gangliari che innervano le ghiandole sudoripare, modifica il pH cutaneo e facilita la comparsa di fissurazioni che diventano una facile porta d'ingresso per batteri e miceti.

Il piede neuropatico, perciò, non è capace di reagire in modo adeguato agli stimoli termici; le sue risposte sono, da una parte, sproporzionate e si osserva un'eccessiva vasocostrizione al freddo con conseguente ipossia; dall'altra una prolungata vasodilatazione determina la comparsa di un edema che non rivela apparenti cause circolatorie ed è refrattario alla terapia.

Le dita dei piedi diventano più calde di quelle delle mani, anche se ancora sono presenti le risposte locali al freddo e al caldo non mediate dal simpatico.

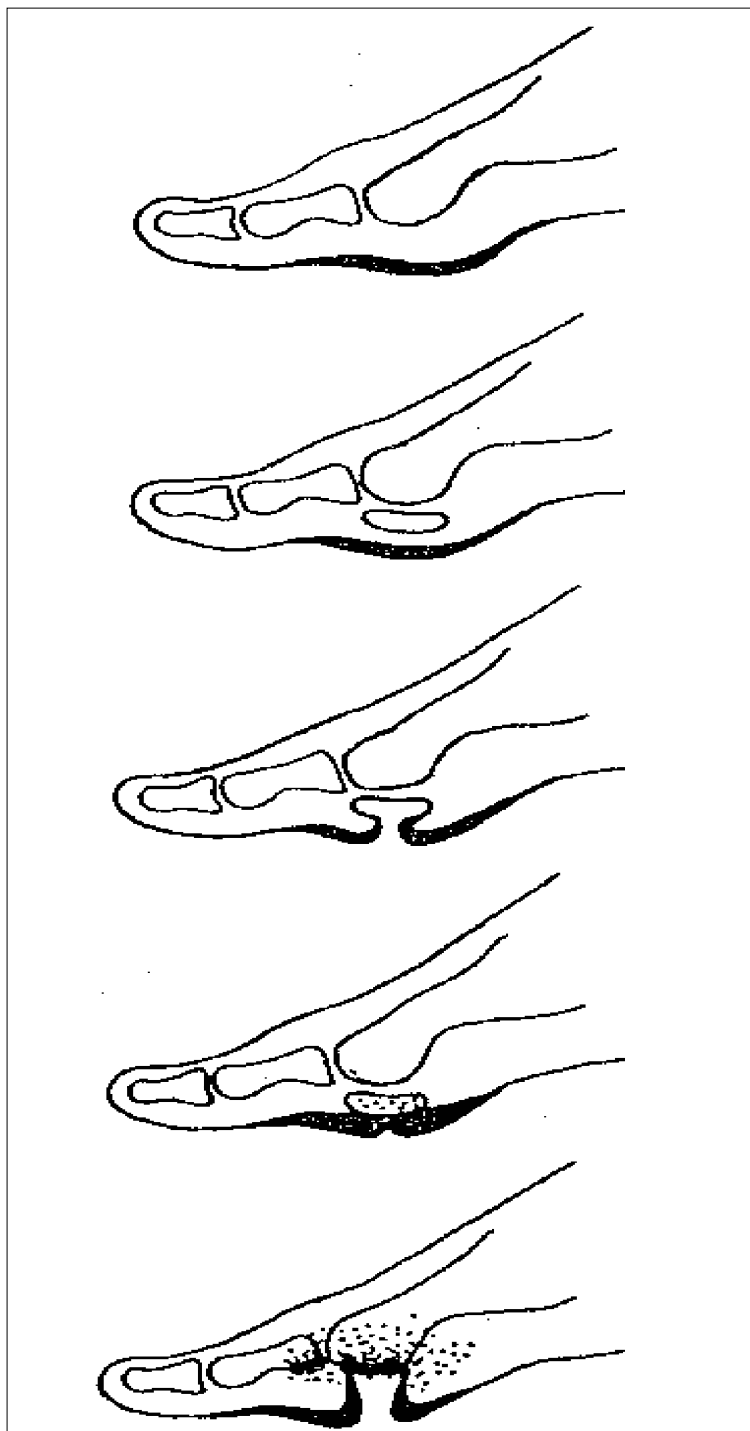
E' pure alterata la funzionalità degli sfinteri precapillari delle meta-arteriole e di quelli delle anastomosi artero-venose entrambi sotto il controllo dell'ortosimpatico. Per tale motivo si osserva un aumento del flusso della gamba affetta da neuropatia. Si ha perciò una vera simpaticectomia funzionale con apertura delle comunicazioni artero-venose (Edmonds et al., 1982).

Si osserva un calore in eccesso al piede per l'aumento del flusso sanguigno; il calibro delle comunicazioni artero-venose passa da 35  $\mu$  di diametro a 60  $\mu$  (Ward, 1982), fenomeno che, a sua volta, peggiora la situazione richiamando ancora più sangue.

Di conseguenza le vene si dilatano e presentano più alti valori pressori (Ward, 1982).

Il furto del sangue a livello delle anastomosi provoca una caduta massiva di pressione tra arteria tibiale e arterie interfalangee. Si verifica un risparmio di ossigeno a livello centrale e un peggioramento degli scambi metabolici in periferia (Boulton et al., 1984). Si ha perciò ipossia tissutale e deficit del trofismo cutaneo (Ward, 1987).

Sempre a causa della neuropatia e dell'iperafflusso a livello dell'osso si determina demineralizzazione e osteoporosi. Il quadro è caratterizzato da osteopatia e da osteoartropatia; quest'ultima si associa, anche se raramente, a fenomeni di lisi ossea con



**Figura 7. Diagramma illustrante lo sviluppo dell'ulcera neuropatica nel piede diabetico.**

ristrutturazione ossea limitata (contrariamente alla tabe). Le lesioni sono asintomatiche, per lo più, e spesso multiple. Esse non si verificano nel caso di sofferenza vascolare, ma solo per la neuropatia; infatti il riassorbimento osseo, caratteristico del piede neuropatico, qualunque ne sia la causa, può avvenire solo in presenza di una circolazione adeguata (Meltzer et al., 1968).

La neuropatia vegetativa determina anche la calcificazione della tunica media delle arterie detta anche sclerosi di Mönckeberg (vedi pag.25) Altro fattore importante nel determinismo dell'ulcera del piede neuropatico è la glicosilazione non-enzimatica del tessuto connettivo (vedi pagina 16).

Si ha una riduzione della mobilità articolare e perciò la comparsa di stimoli pressori abnormi in alcune zone della pianta del piede con formazione di calli ipercheratosici.

La cheratina glicosilata, che difficilmente si desquama, quando è sottoposta a compressione tende ad aumentare ed a diventare più dura, con formazione di aree rigide e indeformabili che concentrano il peso del corpo in zone limitate peggiorando ancora di più la situazione. Inoltre l'alterato carico può avere un effetto tranciante nei confronti dei tessuti profondi. Si vengono così a creare raccolte sottocutanee sieroematiche che possono aprirsi all'esterno determinando un'ulcera (Delbridge et al., 1985). D'altra parte ai bordi di questa, il tessuto collagene in eccesso tende anche a ricoprire l'ulcera e non ne permette la risoluzione anche per la lentezza nel riassorbimento dei detriti necrotici.

## **Le infezioni nel piede diabetico**

L' infezione del piede diabetico è un problema clinico frequente e difficile e deve essere affrontato con un metodo rapido ed efficace. L'infezione può comparire nonostante gli sforzi coscienti di un paziente ben educato e l'assistenza medico-infermieristica di adeguato livello.

### **La ridotta capacità immunitaria del paziente diabetico**

Il malato diabetico ha una ridotta resistenza di fronte ad agenti infettivi per molteplici ragioni: ridotta capacità immunitaria, ipossigenazione dei tessuti, alterato metabolismo tissutale.

La risposta immunitaria è garantita solo quando la perfusione tissutale è normale. In genere gli studiosi hanno valutato un singolo fattore di risposta agli agenti infettivi, per cui le varie capacità immunitarie sono risultate normali; questo è il caso della chemiotassi dei neutrofili, dell'aderenza all'endotelio vasale, della fagocitosi, dell'attività battericida intracellulare coadiuvata dall'attività di opsonizzazione sierica e all'immunità cellulare; si deve pensare, allora, che la ridotta efficienza immunitaria sia dovuta all'interazione di più meccanismi (Caputo, 1988).

L'aspetto più studiato è quello del granulocita polimorfonucleato.

Nel diabetico il polimorfonucleato dispone di una capacità glicolitica più bassa rispetto ai soggetti normali (Esmann, 1972).

Ad essere deficitaria è la glicolisi anaerobia e non quella aerobia; questo comporta una minore quantità di energia. La chemiotassi è ridotta in corso di chetoacidosi e torna normale col ristabilirsi della situazione di compenso (Bybee et al., 1964).

La risposta cellulosa mediata dà risultati inferiori nei pazienti diabetici, come dimostrato nei test di sensibilizzazione cutanea.

E' diminuito il numero dei monociti ma l'attività fagocitaria è la stessa (Katz et al., 1983). La produzione di anticorpi è normale se non addirittura aumentata per la possibilità che il diabetico ha di contrarre infezioni (Johnson, 1970).

Tutti questi fattori concorrono, nei diversi tipi di piede diabetico (neuropatico e/o vasculopatico) all'insorgenza di una sovrainfezione infettiva, spesso polimicrobica.

La frequenza di portatori sani di Stafilococco nel rinofaringe e sulla cute, è più alta nei pazienti diabetici che nei non diabetici (Tuazon et al., 1975).

A livello del piede l'infezione è importante per la sua azione particolarmente devastante. Le lacerazioni, le abrasioni o le dermatofitosi possono rappresentare, in un piede con sofferenza vascolare e/o nervosa, la porta d'ingresso a infezioni batteriche. Tipico è il caso di un' ulcera cronica purulenta, indolente, beante o con tragitti fistolosi interni. Può verificarsi cellulite dei tessuti circostanti con edema ed eritema cutaneo (Stone et al., 1972) e/o ascesso plantare profondo. Si può arrivare, anche se raramente,



allo sviluppo di una necrosi massiva con un quadro di vera e propria sepsi. In un terzo dei casi può presentarsi osteomielite delle piccole ossa del piede con quadri radiografici non sempre positivi. Solo con la biopsia dell'osso si può parlare di osteomielite (Butt, 1973).

Gli agenti patogeni sono molti, aerobi o anaerobi; Louie et al. (1976) hanno osservato la presenza -fra gli aerobi- dello *Stafilococcus aureus*, -tra gli anaerobi- del *Bacteroides*, del *Proteus*, dell'Enterococco, dei Clostridi e dell'*Escherichia Coli*. Lo *Pseudomonas aeruginosa* è un reperto infrequente.

Diversi batteri di natura clostridica o meno possono produrre gas. E' importante distinguere il tipo di batterio poiché la gangrena gassosa da *Clostridium* è malattia fulminante che può determinare il decesso del paziente.

Fra i miceti la *Candida* può attecchire nei pazienti diabetici (Barlow et al., 1969) soprattutto se sono mal controllati e provoca quadri gravi (Chandler et al., 1977).

In una nostra casistica di pazienti con ulcera nel piede diabetico (Zilli, Biondi et al., 1991) i germi più frequenti sono stati lo *Stafilococcus aureus* e lo *Pseudomonas aeruginosa* (vedi tabella 6 ).

Tipo di germe identificato	numero riscontrato
<i>Stafilococcus aureus</i>	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Stafilococcus epidermidis</i>	3
<i>Stafilococcus coagulase negativo</i>	2
<i>Candida albicans</i>	2
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Stafilococcus faecalis</i>	1
<i>Stafilococcus liquefacens</i>	1
<i>Stafilococcus simulans</i>	1
<i>Streptococcus beta</i> emolitico del gruppo B	1
<i>Streptococcus beta</i> emolitico del gruppo G	1
<i>Streptococcus faecalis</i>	1

**Tabella 6. Germi identificati dopo tampone di secreto d'ulcera nel piede diabetico in una casistica personale.**

Più che un cattivo controllo delle glicemie sembra che l'infezione sia favorita dall'obesità e dall'eccessiva sudorazione (Tofte et al., 1982). Il sinergismo fra batteri aerobi, anaerobi e miceti è spesso la causa del rapido propagarsi della sepsi e si associa ad un cattivo odore caratteristico (Delbridge et al., 1985).

Per la diagnosi etiologica e il trattamento delle infezioni del piede diabetico si veda avanti.

Anche la puntura di insetto deve essere accuratamente curata e sorvegliata perché può complicarsi con infezioni superficiali e profonde.

## **Quadri clinici di piede diabetico e ulcera distrofica**

Il paziente diabetico con ulcera trofica al piede presenta sempre una polipatologia , per cui va accuratamente esaminato sul piano clinico e sottoposto ad una serie di esami ematici e strumentali (figura 8).

Il piede oltre che del controllo glicemico risente di tutta una serie di condizioni generali. La presenza di anemia, di denutrizione o di insufficienza renale può essere causa di cronicizzazione dell'ulcera che non guarisce più.

L'accurata anamnesi deve ricercare fattori di rischio quali il fumo, una dieta squilibrata, un'attività lavorativa errata.

Poiché la terapia del piede vasculopatico è diversa da quella del piede neuropatico, occorre effettuare sempre una diagnosi precisa.

### **a) il piede vasculopatico o ischemico**

Il paziente con piede diabetico vasculopatico (tabella 7), in genere, si presenta al medico con la storia di una *claudicatio intermittens*, con dolori crampiformi alle gambe e piedi sempre freddi.

La ricerca dei polsi arteriosi al piede può essere ostacolata dalla presenza di edema agli arti inferiori (Lo Gerfo, 1986). I polsi sono ridotti o addirittura assenti.

La cute è secca, desquamata, le dita del piede cianotiche e a livello dei talloni, come nei punti più sporgenti, possono presentarsi fissurazioni. Il piede è freddo e, se viene alzato, diventa pallido, con le vene superficiali che da congeste diventano esangui (Bertini et al., 1989); si richiedono tempi più lunghi perché le vene vengano di nuovo riempite.

Possono essere presenti nel piede ischemico anche delle zone necrotiche, segno di gravi lesioni trofiche. Esse compaiono soprattutto al calcagno e alle dita (figura 9): tale localizzazione è in rapporto alla circolazione terminale di questi distretti. L'occlusione vascolare che può insorgere a livello delle dita a seguito di una trombosi arteriosa, determina una gangrena secca che rende le dita nere e dolenti e può dar luogo a ulcerazioni periungueali e interdigitali.

Per la complicazione infettiva microbica la gangrena diventa umida e talvolta gassosa. La reazione flogistica determina l' edema dei tessuti che peggiora la situazione inducendo l'ulteriore compressione dei vasi rimasti ancora pervi.

Le zone necrotiche, come abbiamo detto spesso periungueali, diventano blunastre per la presenza di purulento necrotico di odore sgradevole. Negli spazi interdigitali la situazione peggiora per la presenza di sudore che determina macerazione

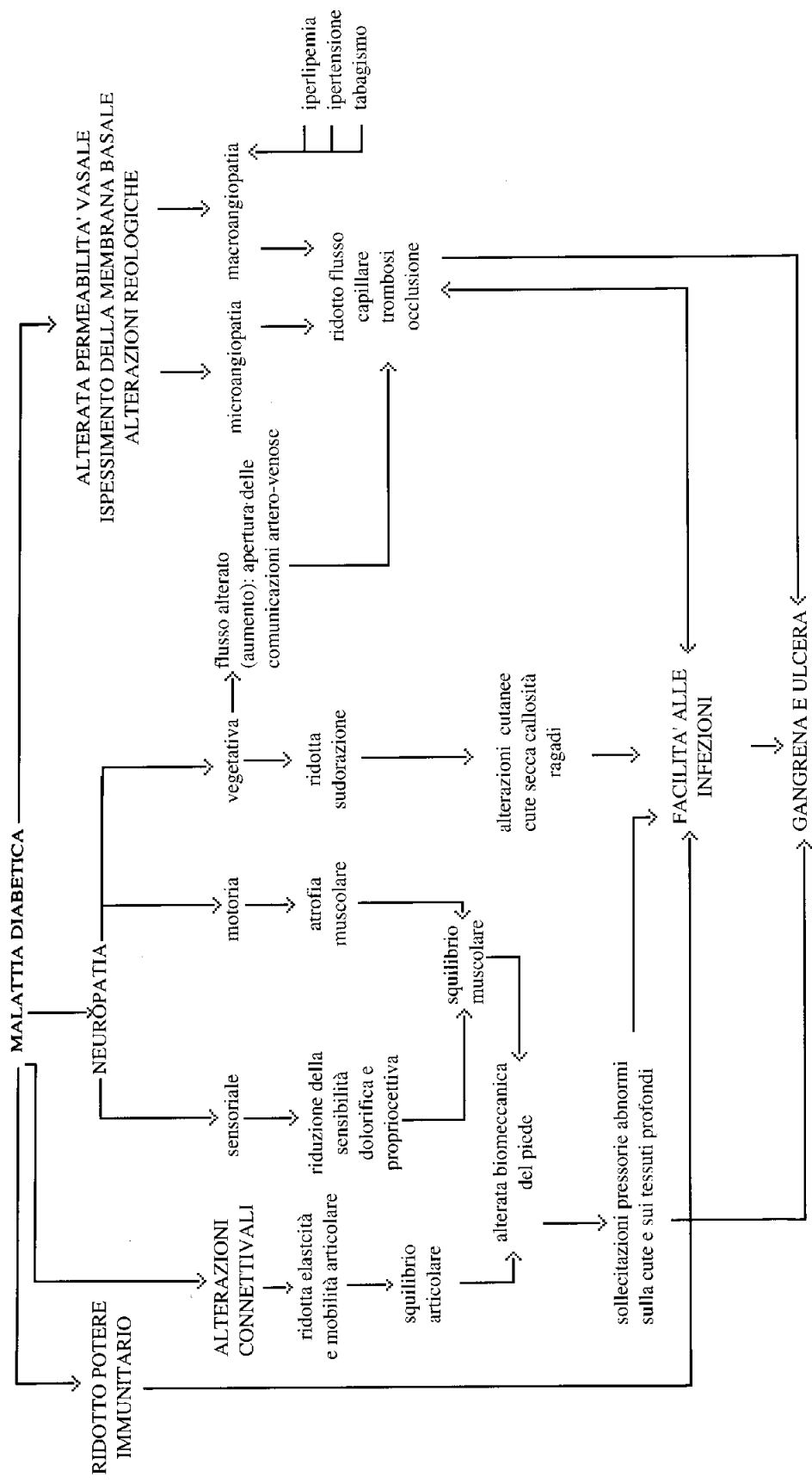


Figura 8.

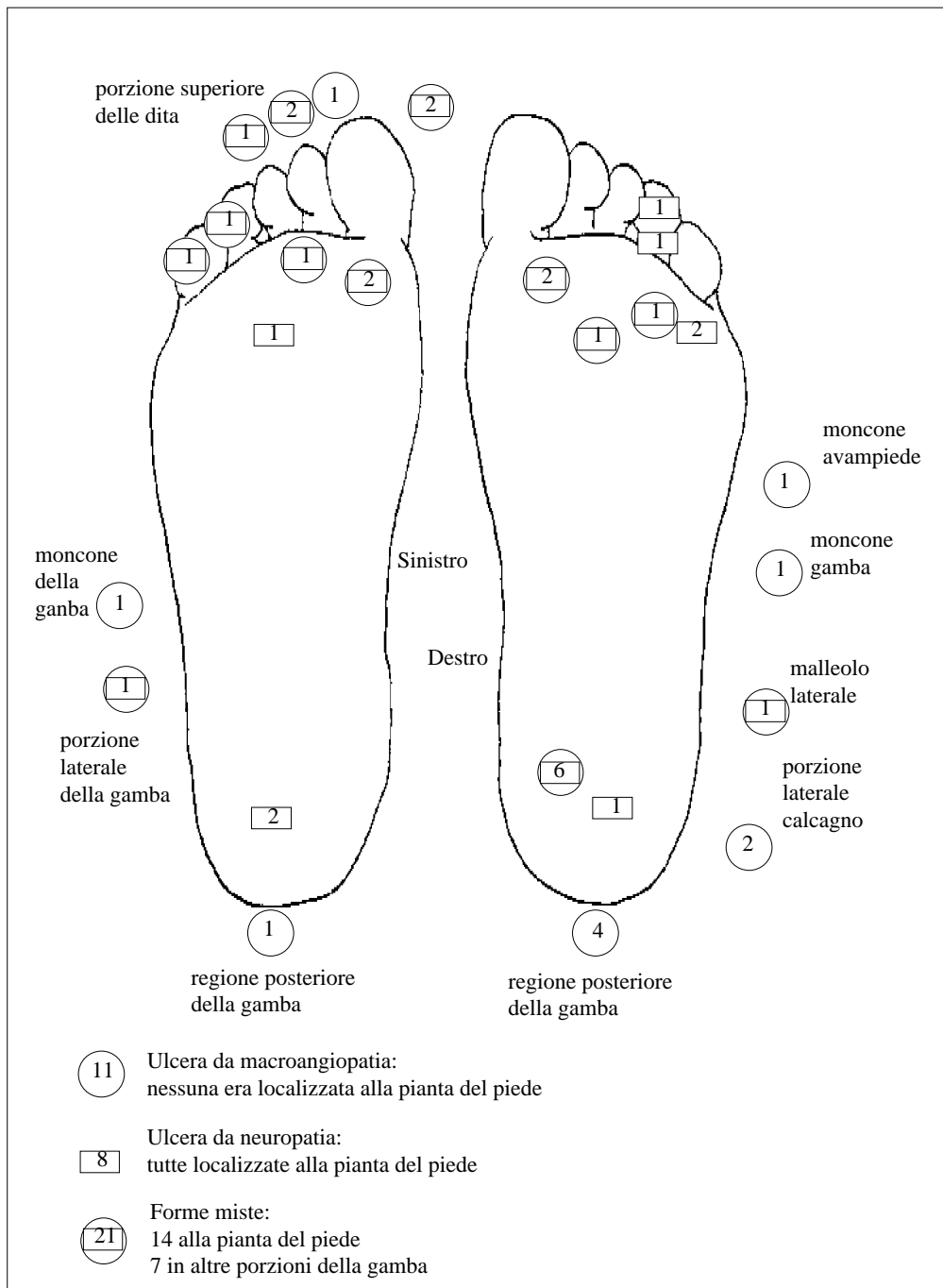
Strutture colpite:	le arterie soprattutto quelle medie e piccole distali in modo simmetrico.
Meccanismo etiopatogenetico:	aterosclerosi.
Flusso sanguigno:	ridotto.
Comparsa clinica:	in genere lenta; quadro acuto in caso di tromboembolia.
Sintomi soggettivi:	piedi freddi, claudicatio (in genere dolore ai polpacci, ma anche ai piedi).
Segni obiettivi:	cute pallida o cianotica, fredda, atrofica, con annessi distrofici; polsi arteriosi periferici ridotti o assenti.
Ulcera:	frequente; localizzata alle dita, al calcagno, alla gamba; può dare dolore; compare in genere lentamente ma talvolta in modo rapido; cute circostante normale; può infettarsi.
Indagini cliniche e strumentali:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) palpazione delle arterie degli arti inferiori</li> <li>b) mettere supino il paziente sul letto fargli tenere sollevate le cosce a 90°; far flettere ed estendere i piedi 30 volte, osservare la comparsa di pallore (diffuso o localizzato), far portare i piedi fuori dal letto, il colore iniziale ritorna dopo 10-15 secondi.</li> <li>c) esame Doppler arterioso agli arti inferiori.</li> <li>d) indice di Winsor.</li> </ul>
Terapia:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) buon controllo glicidico</li> <li>b) controllo dell'eventuale dislipidemia</li> <li>c) cammino quotidiano</li> <li>d) antiaggreganti piastrinici</li> <li>e) calcioantagonisti</li> </ul>

**Tabella 7. Il piede diabetico vasculopatico.**

della cute e per la scarsa produzione di sebo che rende più fragile la cute. Si apre così la porta ai germi patogeni. La copertura con antibiotici specifici diventa necessaria per evitare la sepsi e permettere la guarigione dell'ulcera.

**b) il piede neuropatico**

I vari deficit sensoriale, motorio, vegetativo che riscontriamo nel piede diabetico neuropatico (tabella 8) ne spiegano i sintomi clinici; il paziente riferisce alle estremità inferiori dolori notturni di tipo crampiforme che compaiono a riposo, senza altri fattori concomitanti.



**Figura 9. Localizzazione di 40 ulcere in una casistica personale di piede diabetico - Le cifre racchiuse nei segni indicano il numero dei casi.**

La cute è atrofica, secca, squamosa o screpolata, il piede è caldo per le modificazioni ascrivibili alla neuropatia vegetativa, i polsi arteriosi sono pulsanti mentre si osserva la diminuzione della pallestesia soprattutto a livello della caviglia e della sensibilità tattile a forma di calzino.

Il paziente non avverte più i traumi soprattutto se piccoli e ripetuti (tabella 9); si formano così zone di ipercheratosi, quindi raccolte siero-ematiche sottocallose che, fistolizzando, determinano il quadro del mal perforante plantare.

Strutture colpite:	assone, cellule di Schwann, <i>vasa nervorum</i>
Meccanismi etiopatogenetici:	a) attivazione della via dei polioli con aumento di sorbitolo e riduzione di mioinositolo a livello dei nervi periferici b) glicazione non enzimatica delle proteine c) ipossia, ischemia
Flusso sanguigno:	aumentato
Comparsa clinica:	in maniera lenta e subdola, spesso coesiste con la forma vasculopatica
Sintomi soggettivi:	parestesie, ipo- e anestesia, dolori agli arti inferiori (notturni, lancinanti)
Segni obiettivi:	cute secca (anidrosi), cianotica, calda; può essere edematosa; spesso presenza di calli esuberanti alla pianta del piede, di fissurazioni cutanee, di bolle, di dita a martello, di dita ad artiglio
Ulcera:	non frequente, localizzata ai punti di maggiore attrito (teste metatarsali, calcagno), spesso circondata da formazione callosa, spesso infetta
Indagini strumentali:	esame elettromiografico
Terapia:	a) buon controllo glicidico b) gangliosidi c) per il dolore: FANS, antidepressivi, psicoplegici
Prevenzione:	Tolrestat

**Tabella 8. Il piede diabetico neuropatico.**

- 1) Pressione abnorme costante (es. scarpe nuove e strette)
- 2) Pressione elevata per un breve periodo (es. mettere il piede su una puntina da disegno)
- 3) Pressione lieve ripetuta (es. indossare scarpe vecchie non ben calzanti)

(modificato da Boulton, 1988).

**Tabella 9. Il triplice meccanismo del trauma lesivo nel piede diabetico.**

La presenza del *pes cavus* o di dita a martello e ad artiglio sono indice di neuropatia motoria a carico dei muscoli intrinseci del piede.

La continua modificazione dei punti di appoggio determina anche modificazioni a livello osseo e articolare. L'osteopatia diabetica peggiora ancor più la situazione con assottigliamento delle ossa, perdita dei rapporti osteo-articolari con direzione disto-proximale.

La situazione più grave e più complessa è rappresentata dal piede di Charcot (vedi anche pag. 16), dal tipico aspetto piatto, tozzo, accorciato (Bohem, 1962; Frykberg, 1987); esso è il risultato finale dei microtraumi ripetuti a carico delle articolazioni e del piede in toto durante la deambulazione (Reiner et al., 1988); infatti la compromissione della sensibilità dolorifica e propriocettiva modifica la distribuzione dei carichi e i rapporti osteo-articolari.

Si determinano così la distruzione di parti ossee, la frammentazione e la dispersione dei frammenti nelle parti molli, la degenerazione e la fibrosi della cartilagine articolare fino all'obliterazione della rima articolare, l'infiltrazione ed edema della capsula e dei legamenti e infine si verificano neoformazioni ossee e calcificazioni periarticolari. Per queste modificazioni il piede appare gonfio, caldo; la diagnosi è possibile con scintigrafia ossea che può rilevare meglio dell'esame radiografico la neoformazione ossea (Edmends et al., 1980).

Oltre che con compromissioni articolari il piede neuropatico può presentarsi con le ulcerazioni cutanee (figura 8).

L'eccesso di produzione di cheratina porta alla formazione del callo sotto cui le aumentate sollecitazioni, non avvertite dal paziente, determinano la comparsa di forze trancianti in senso orizzontale e causano, durante la deambulazione, fenomeni di autolisi infiammatoria e la formazione di ematomi subcornei. La raccolta siero-ematica può aprirsi in superficie con possibilità di sovrainfezioni infettive polimicrobiche che successivamente possono diffondersi ai piani sottostanti (tendini, muscoli, ossa).

Una concomitante sofferenza vasculopatica può peggiorare la situazione. Si determina, infatti, un sinergismo pericoloso fra vasculopatia, neuropatia e infezioni.

Difficile diventa la *restitutio ad integrum* che richiede lunghi tempi, terapie mirate e compensi metabolici adeguati. Talvolta la guarigione diventa impossibile e si deve procedere all'amputazione.

## **Esame clinico del paziente con piede diabetico**

Indipendentemente dal sospetto di complicazioni a livello degli arti inferiori ogni malato diabetico deve essere regolarmente controllato sul piano generale. Questo vale anche per il paziente in cui si sono osservati disturbi o lesioni agli arti inferiori.

I dati anamnestici, i rilievi obiettivi, l'età del paziente, la durata della malattia, la presenza di complicazioni, l'evoluzione delle lesioni osservate a livello degli arti inferiori, la recente comparsa di nuovi disturbi sono tutti elementi che determineranno la frequenza di un esame obiettivo generale; essa può variare da 15 giorni ad alcuni mesi.

Senza entrare nei particolari di un esame obiettivo ricordiamo che il paziente va esaminato, innanzitutto in posizione eretta onde valutare le posture, l'equilibrio e la deambulazione. Quindi si procederà a far spogliare il paziente e a farlo sdraiare sul lettino.

Per quanto riguarda l'esame obiettivo, anche se i disturbi si riferiscono ad un solo piede, tutti e due gli arti inferiori devono essere completamente denudati ed esaminati.

Si osservi il colore della cute; si ricerchi l'eventuale presenza di edema, di reticoli venosi; si valuti il trofismo delle masse muscolari: esso è più facile a livello delle cosce e delle gambe; è più difficile a livello del piede; particolarmente importante è il rilievo di zone ipercheratosiche o di veri calli che indicano le zone di maggior attrito e quindi possono precedere la comparsa di ulcere. Nelle pieghe interdigitali frequente è il rilievo di eritema desquamante dovuto ad infezione micotica.

Occorre valutare la forma del piede nel suo insieme e la postura delle falangi: le dita a martello o ad artiglio indicano l'atrofia dei piccoli muscoli del piede da neuropatia motoria.

Con la palpazione si valuta innanzitutto la temperatura cutanea dei vari segmenti degli arti inferiori, si ricerca la presenza di edema e si esamina tono e trofismo muscolare.

Si valutino, infine, l'escursione articolare a livello delle singole articolazioni e i movimenti degli arti inferiori nel loro complesso e nei loro segmenti.

Accurata deve essere la ricerca dei deficit sensoriali a livello delle fibre a grosso calibro (sensibilità tattile, discriminativa e propriocettiva) e di quelle a piccolo calibro (termica, dolorifica e vibratoria). Infine si provocano i riflessi osteotendinei.



## Esami ed indagini strumentali

Numerose sono le indagini strumentali atte ad accertare il tipo e la gravità delle sofferenze del piede diabetico (vedi tabella 10).

Tipo di esame	Finalità
Podogramma statico e dinamico Pressopodoscopio	Documentazione delle zone di maggiore pressione a livello della pianta del piede
Radiografia dei piedi, gambe e cosce	Documentazione di lesioni ossee, modificazioni dell'architettura, calcificazioni vasali, sclerosi di Mönckeberg, gas nei tessuti
Scintigrafia con $^{99m}\text{Tc}$ o altre metodiche	Evidenziazione di aree di attività osteoblastica e di focolai flogistici
Ossimetria transcutanea	Quantificazione indiretta di apporto tissutale di ossigeno. Previsione di livelli di operabilità
Termometria e termografia previsioni	Mappe di temperature cutanee e valutazione delle variazioni spontanee e farmacoindotte: operatorie
Xeroradiografia	Rilievo di zone di iperafflusso cutaneo
Eco-Doppler, Laser-Doppler, Pletismografia farmacologica	Studio della morfologia globale e particolare della funzione del circolo arterioso, arteriolare e venoso, anche dopo stimolazione fisica e
Arteriografia eseguire solo in	Studio della morfologia globale e degli eventuali circoli collaterali (esame a rischio da fase preoperatoria)
Biotesiometro, C. A. S. E., Thermocross, etc.	Valutazione dei deficit delle varie forme di sensibilità
Elettromiografia	Studio della funzionalità motoria e sensitiva: inquadramento di difetti mielinici ed assonali; individuazione di attività reinnervativa
Test di neuropatia vegetativa	Giudizio sulla funzionalità della regolazione neurovegetativa a livello cardiocircolatorio, respiratorio, etc.

**Tabella 10. Gli esami strumentali utilizzati nella valutazione del piede diabetico.**

Il podogramma statico e dinamico permette di valutare le aree di appoggio del piede in posizione statica e nel cammino. Fondamentalmente possiamo distinguere nella pianta del piede la zona continua che va dal calcagno alle teste delle ossa metatarsali dalle cinque aree di appoggio rotondeggianti od ovoidali dei polpastrelli.

La pressopodoscopia (Marini et al., 1991) permette di identificare i veri punti di maggior pressione.

La comune radiografia degli arti inferiori può indicare la presenza di alterazioni tessutali che, pur non essendo specifiche, possono costituire un elemento importante per la diagnosi di piede diabetico (Guenter, 1987).

Le prime impressioni vengono date dai tessuti molli: radiolucenza ed irregolarità della trasparenza radiologica possono indicare un'ulcera non diagnosticata; l'aumento di densità può essere il primo segno di un essudato flogistico.

Talvolta la rarefazione indica la presenza di gas, che può essere costituito da aria penetrata da un'ulcera o essere prodotta localmente da germi (*E. Coli*, *Aerobacter aerogene*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* e il più temibile *Clostridium*).

La calcificazione arteriosa può essere di due tipi (Guenter, 1987):

a) in corso di neuropatia vegetativa diabetica si può avere il quadro della calcificazione della tunica media tipo Mönckeberg (vedi pag. 25) che appare di aspetto lineare a bordi paralleli (tipo linea di tram o a cannuccia di pipa),

b) l'aterosclerosi obliterante si può complicare a calcificazioni a chiazze della tunica interna.

Le alterazioni articolari ed ossee che possono insorgere nel diabete sono di vario tipo. Il reperto iniziale dell'artropatia neurotraumatica (vedi pag. 16) è dato dalla presenza di versamento articolare e di essudato periarticolare (Guenter, 1987); la sofferenza della capsula articolare può facilitare una frattura ossea con successiva sublussazione e lussazione del capo articolare. Se ad esse si sovrappone l'ipotrofia muscolare da neuropatia motoria, si può avere interessamento di più articolazioni e scomparsa della normale architettura podale con formazione del cosiddetto piede di Charcot (vedi pag. 16).

L'osteoporosi si verifica nel 50% dei diabetici (Forgacs, 1982). L'osso può andare incontro a fenomeni spontanei di lisi dovuto all'iperafflusso ematico per sofferenza del simpatico (Schwartz et al., 1969); le prime ossa ad essere colpite sono i metatarsi (parte distale) e le falangi; si possono avere sofferenze articolari secondarie (fino ad una sublussazione). Le zone osteolitiche possono regredire ed essere sostituite da nuovo tessuto osseo. Altro aspetto tipico del diabete è quello della formazione del vetrino di orologio: assottigliamento simmetrico soprattutto delle diafisi con curvatura maggiore da un lato.

Il quadro dell'osteomielite secondaria all'infezione di un'ulcera, può essere confuso con quello dell'osteolisi spontanea diabetica.

La scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$  permette di evidenziare le aree con attività osteoblastica e i focolai di osteomielite.

L'ossimetria cutanea di base e soprattutto dopo sforzo permette di prevedere i pazienti che andranno incontro a gangrena e devono essere operati (Lometti et al., 1991).

Le mappe di temperatura cutanea di base, dopo sforzo o dopo farmaci ottenute con

la termometria e la termografia cutanee permettono di valutare le variazioni dell'afflusso ematico prima di procedere ad un intervento di angioplastica o di amputazione.

L'esame xeroradiografico che studia le parti molli, è utile nel rilevare zone di iperemia cutanea dovuta ad osteomielite.

Per la valutazione della compromissione vascolare si ricorre all'ultrasonografia Doppler e alla determinazione dell'indice di Winsor: rapporto percentuale del valore pressorio sistolico alla caviglia (arteria tibiale posteriore e arteria pedidia) rispetto a quello del gomito (in inglese ABI). L'indice di Winsor indica la presenza di un'ostruzione quando è inferiore a 0,75. Non si può, comunque, escludere l'interessamento delle piccole arterie quando l'indice di Winsor è normale. Infatti l'attendibilità di questo esame può essere ridotta se vi sono calcificazioni arteriose a tipo Mönckeberg (Emanuele et al., 1981). L'indagine ultrasonografica Doppler è in grado di fornire conferme assai attendibili per valutare il grado di ostruzione (Bertini et al., 1989).

L'arteriografia con mezzo di contrasto che ci permette di identificare anche le lesioni delle arterie renali viene effettuata, di norma, solo per la valutazione pre-operatoria per un intervento di rivascolarizzazione (Ansari et al., 1976). Oggi l'angiografia tradizionale ha lasciato il passo all'angiografia digitale venosa o arteriosa (Bertini et al., 1989).

La diagnostica strumentale atta ad identificare la neuropatia è più difficile e complessa.

Per valutare i deficit delle varie forme di sensibilità oggi possiamo ricorrere al Biotesiometro, al C.A.S.E. (computer- assisted-sensory-evaluation), al Thermocross, etc.

Queste metodiche permettono una diagnosi precoce della neuropatia. Importante è la misurazione della velocità di conduzione nervosa a livello delle fibre motorie e di quelle sensitive e il rilievo della sofferenza del secondo motoneurone attraverso l'esame neurografico e l'elettromiografia. La diminuzione della velocità di conduzione è un segno precoce subclinico di danno nervoso, insieme alla diminuzione dell'ampiezza e alla dispersione del potenziale sensitivo (Lamontagne, 1970). Oltre che lesioni a livello della fibra nervosa, si possono osservare alterazioni a qualsiasi livello dell'unità motoria, dal neurone fino al muscolo (Bruyn, 1970).

La valutazione della sofferenza del sistema neurovegetativo viene eseguita con l'esecuzione di vari test: registrazione della frequenza cardiaca dopo respirazione profonda, ipotensione da ortostatismo, etc.

## **Terapia generale, cure locali e trattamento dell'ulcera**

Nel momento che si accerti una forma di piede diabetico occorre stendere immediatamente un programma sistematico e completo che, in modo energico, affronti il controllo generale e le cure locali.

Il programma ha un aspetto curativo e preventivo; può essere modificato secondo le variazioni della situazione morbosa e deve proseguire per il resto della vita del paziente; alcune complicazioni, come le infezioni possono essere evitate, altre solo rallentate.

### **Trattamento generale**

Il paziente con piede diabetico deve avere una vita semplice ed igienica: pulizia quotidiana; dieta adatta; uso moderato di vino (evitare i superalcolici); abolizione del fumo in ogni sua forma; attività casalinghe, lavorative e ricreative corrette; uso di indumenti e di scarpe congrue; il moto fisico deve essere giornaliero e di media intensità; si può ricorrere a ginnastica a corpo libero o alla bicicletta o alla cyclette casalinga; esercizi più intensi possono essere eseguiti dopo consiglio del medico in quanto essi possono provocare crisi ipoglicemiche o peggiorare l'eventuale insufficienza vascolare; si deve ricordare al paziente di non stare seduto troppo a lungo, ma di alzarsi e camminare ogni ora onde evitare gli edemi declivi da immobilizzazione.

Il trattamento generale include innanzitutto il buon controllo del diabete; dieta e moto fisico sono i primi cardini del controllo sia del peso che del metabolismo glicidico, lipidico (dislipidemie) e protidico (in caso di insufficienza renale).

Si possono dare ipoglicemizzanti orali ed insulina secondo il tipo di DM: si ricordi che l'insulina diventa necessaria anche nel DM di tipo II se insorgono gravi complicazioni generali (infezioni e sepsi) o situazioni particolari (interventi chirurgici).

Farmaci ipolipemizzanti devono essere prescritti in caso di iperlipemia. L'ipertensione arteriosa sistolica, diastolica e sisto-diastolica costituisce un fattore di rischio arteriopatico e deve essere adeguatamente trattata. Da preferirsi preparati anti-ACE e calcioantagonisti che non interferiscono sul metabolismo glicidico e lipidico (Burnier et al., 1990).

### **Cure locali e trattamento dell'ulcera**

Quando il medico osserva un'ulcera al piede in un paziente diabetico (tabella 11)

I grado	ulcera superficiale
II grado	ulcera profonda (fino ai tendini e ai legamenti spesso complicata da infezione)
III grado	ulcera profonda infetta con raccolta ascessuale (spesso associata ad osteomielite)
IV grado	gangrena limitata (alle dita, al calcagno, a parte del piede, etc.)
V grado	gangrena estesa

**Tabella 11. Classificazione della gangrena e delle ulcere al piede diabetico secondo Boulton (1988).**

occorre che prenda subito dei provvedimenti atti a impedire le complicanze infettive che possono determinare, se trascurate, sepsi generalizzate.

Con l'esame culturale si identificano i microorganismi responsabili e l'antibiogramma ci permette di attuare una terapia mirata. Prima di prelevare il tampone occorre eseguire una accurata pulizia della ferita con rimozione delle parti necrotiche. Prelevato il tampone è necessario iniziare una terapia antibiotica a largo spettro, quando ne sia richiesta la necessità visto l'aspetto dell'ulcera, continuando poi con una terapia mirata dopo la risposta dell'antibiogramma (Spallone et al., 1984). Occorre provvedere ad una terapia generale adeguata: correggere l'anemia, la denutrizione, equilibrare il metabolismo glicidico (Rubinstein et al., 1988).

Il trattamento locale deve essere rivolto alle regioni periulcerose e all'eliminazione delle formazioni ipercheratosiche che impediscono la guarigione e possono facilitare la comparsa del mal perforante plantare.

Occorre evitare l'uso di disinfettanti colorati che possono mascherare la progressione dell'infezione. E' importante evitare i pediluvii prolungati che favoriscono la macerazione della cute e l'estensione delle lesioni. Per la detersione delle ulcere vengono usate le collagenasi, che distruggono le fibre collagene e permettono la rimozione del materiale ormai non più vitale. Anche il saccarosio granulare è stato usato con risultati favorevoli (Vannini et al., 1988). La detersione riguarda soprattutto i margini dell'ulcera. La spianatura dei bordi, ottenuta eliminando l'eccesso di cheratina, favorisce un efficace drenaggio della ferita e la sua riepitelizzazione a partire dai margini. Talvolta, quando è presente dolore, è necessario l'uso di un anestetico locale che possa permettere una corretta pulizia. Prima della medicazione possono essere eseguiti impacchi con amuchina o steridrolo. Finita la pulizia e la detersione dell'ulcera si applica nuovamente un disinfettante ad azione antibatterica ed antimicotica. In seguito utile è l'applicazione delle garze sterili e biodegradabili di alginato (Sorbsan) che hanno la funzione di mantenere asciuta la ferita e permettono la normale crescita del tessuto divenendo parte integrante della crosta (Zilli et al., 1990, 1991).

L'uso di antibiotici per via topica e su garza sterile da applicare risulta efficace quando il farmaco rimane sull'ulcera e a contatto con questa per almeno 24 h. Infine la zona medicata è coperta da garze sterili e dalla fasciatura.

La terapia antibiotica orale o parenterale deve prendere in considerazione tutti gli effetti collaterali, quali l'epatotossicità e la nefrotossicità, che sono sicuramente fattori di

rischio importanti in un paziente diabetico, spesso anziano; tutto ciò è molto importante in età avanzata perché fisiologicamente si è avuta una riduzione di funzionalità degli organi e una minore tolleranza alle medicine.

Nei pazienti con una lesione all'arto inferiore occorre accertare se siamo di fronte ad un piede neuropatico, vasculopatico, o a patogenesi mista.

Il trattamento del paziente con piede vasculopatico si basa sull'uso di farmaci emoreologici, antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti, i cui effetti terapeutici sono relativi alla sensibilità del soggetto e alla durata del periodo di assunzione del farmaco (Coffman 1979). I vasodilatatori non hanno un effetto particolarmente efficace.

La chirurgia, previa esecuzione di angiografia digitale venosa o arteriosa (Bertini et al., 1989; Gibbons, 1991), trova indicazione in pazienti con *claudicatio intermittens*, ulcere ischemiche, lesioni gangrenose di lunga data che non guariscono dopo terapia medica (Levin, 1981). L'angioplastica endoluminale è riservata alle ostruzioni delle arterie di calibro maggiore (Gruntzig et al., 1974; Davies et al., 1991), mentre diventa sempre più attuale l'intervento di rivascularizzazione dorsale con *by-pass* tra arteria pedidia e arteria tibiale posteriore (Agnes et al., 1986).

Una volta, per ovviare ai deficit perfusori, era utilizzata la simpaticectomia per aumentare il flusso cutaneo nella gamba, ma è stata abbandonata per gli scarsi risultati ottenuti (Waibel et al., 1973). Spesso una simpaticectomia fisio-patologica si verifica nei casi di neuropatia vegetativa.

L'approccio chirurgico, per altro, deve essere il più possibile conservativo per evitare che l'asportazione di aree in cui esisteva un appoggio eccessivo ne crei altre su cui possono venire a svilupparsi nuove lesioni (Levin, 1980). Il medico dovrebbe cercare di mantenere l'integrità del piede, anche a costo di ripetuti ricoveri e visite. Anche il minimo cambiamento a carico della cute del piede, accompagnato o meno da odore sgradevole, deve essere valutato in maniera consona alla gravità della lesione.

In casi di gangrena inguaribile si ricorre all'amputazione; il livello deve essere stabilito in base alle condizioni locali, alla vasculopatia, alla possibilità di riabilitazione, alle condizioni generali del paziente.

Dopo la guarigione una rieducazione motoria, in genere, evita eventuali recidive e l'uso di scarpe ortopediche le riduce dal 91% a meno del 20% (Levin, 1988).

Per quanto riguarda il piede nel paziente neuropatico occorre intervenire a vari livelli: l'abbassamento dei livelli iperglicemici salvaguarda dall'accumulo di glucosio, sorbitolo e fruttosio e così dalla glicosilazione delle membrane basali e delle proteine assonali con conseguente sofferenza ipossica endoneuronale. La regolazione glicemica non permette la diminuzione della concentrazione di mioinositolo; per ottenere questo, oggi sono in commercio gli inibitori dell'aldoso- reductasi (Dyck et al., 1988).

E' stata notata l'esistenza di una correlazione tra la riduzione dei livelli di sorbitolo, la rigenerazione ed il ripristino della funzione nervosa nei diabetici (Sima et al., 1988).

Un ruolo importante nel determinismo della neuropatia è svolto dalla pompa sodio-potassio. La disfunzione di questa comporta una diminuzione della velocità di conduzione ma anche la diminuzione di trasporto trans- membranario per molti metaboliti. Si ha perciò una assonopatia metabolica (Assall et al., 1988).

L'impiego dei gangliosidi trova risultati confortanti nella prevenzione e correzione

della riduzione dell'attività della pompa sodio-potassio (Leon et al., 1981) e nell'impedire la concentrazione elettiva di aldoso-reduttasi e dunque di sorbitolo intorno ai nodi di Ranvier (Triban et al., 1988). I gangliosidi influiscono anche nei fenomeni di *sprouting* e di rigenerazione nei confronti delle fibre mieliniche (Norido et al., 1984; Tettamanti, 1990).

Nell'ulcera neuropatica il riposo moderato e l'uso di plantari onde evitare l'appoggio sulla parte malata sono accorgimenti fondamentali per la risoluzione.

In ogni forma di piede diabetico è necessaria la riduzione dello stress di carico nelle aree di maggior appoggio dove si vengono a formare zone di ipercheratosi anche in concomitanza con l'ulcera. Si risolve questo problema con l'uso di scarpe ortopediche, con solette particolari di polimero (Boulton et al., 1984) che hanno la funzione di scaricare il peso e ridurre il carico plantare (Edmonds et al., 1982).

## La prevenzione nel piede diabetico

L'opera del medico nei confronti del paziente con piede diabetico è molto impegnativa e richiede fatica e tempo. Per la prevenzione di danni irreparabili occorre ricercare e valutare, nella storia e nell'esame obiettivo, tutti quei piccoli disturbi evidenti o subclinici che possono essere trascurati dal malato ma che sono segno di un'iniziale compromissione neuropatica e vasculopatica.

Un'efficace strategia preventiva implica l'identificazione dei pazienti a rischio nella popolazione diabetica (tabella 12).

- 1) Neuropatia
- 2) Angiopatia
- 3) Deformità dei piedi (alluce valgo, dita ad artiglio)
- 4) Precedente anamnestico di ulcera al piede
- 5) Ambliopia o cecità
- 6) Nefropatia diabetica (specie se in fase uremica)
- 7) Età anziana (specie se il paziente vive solo od è confuso)
- 8) Etilismo

(da Boulton, 1988)

### **Tabella 12. Il paziente con piede diabetico a rischio: situazioni predisponenti alla gangrena e all'ulcera.**

Dobbiamo curare le malattie concomitanti e combattere quei fattori che possono favorire la comparsa di un'ulcera.

La prevenzione in realtà, ricordando quanto abbiamo detto sull'evoluzione delle complicanze vasculopatiche e neuropatiche del diabete, va posta in atto in tutti i malati (Bild et al., 1989).

Occorre perciò che il medico volga la sua attenzione all'arto inferiore di ogni paziente diabetico, valutando tutti i possibili fattori di rischio per lo sviluppo di lesioni. La valutazione dei polsi arteriosi periferici, il colore del piede, la temperatura, la presenza di pallore, di distrofie cutanee, di cute secca, la presenza di parestesie, dolori, crampi notturni, la rilevazione della sensibilità tattile, termica, dolorifica, la valutazione della motricità, le deformazioni del piede in toto e delle sue dita (a martello o ad artiglio), l'alluce valgo, la presenza di aree di ipercheratosi, l'abbondante sudorazione, la debolezza e la riduzione di forza nei muscoli intrinseci ed estrinseci del piede, sono tutti elementi che possono indirizzare il medico ad indagini più appropriate e ad esami specifici.

Le istruzioni devono essere precise e complete (tabella 13); vanno date ad ogni paziente diabetico e sono imperative per i soggetti a rischio (tabella 12). L'ispezione e il



Norme generali:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) dieta corretta</li> <li>2) terapia e controllo adeguato del diabete</li> <li>3) attività lavorative, casalinghe e ricreative corrette</li> <li>4) moto quotidiano adeguato</li> <li>5) abolizione del fumo</li> </ol>
Norme locali	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) eseguire pediluvio quotidiano in acqua tiepida con uso di sapone neutro</li> <li>2) asciugare bene senza strofinare e applicare una crema trofica sulla cute</li> <li>3) evitare l'uso di polvere di talco e di deodoranti che irritano la cute</li> <li>4) tagliare quadrate le unghie con forbici a punta smussa</li> <li>5) asportare le zone ipercheratosiche con una piccola raspa</li> <li>6) ispezionare accuratamente tutto l'arto inferiore almeno una volta alla settimana (da parte del paziente o di un familiare)</li> <li>7) non camminare scalzi</li> <li>8) usare scarpe comode, morbide, a punta larga, tacco basso e chiuse fino al tarso</li> <li>9) cambiare scarpe ogni giorno</li> <li>10) ammorbidire le scarpe gradualmente e ispezionarle all'interno frequentemente</li> <li>11) se il paziente ha piedi freddi, non riscaldarli ad una fonte diretta di calore, ma muoversi e ricorrere a calze di lana e scarpe foderate</li> </ol>

**Tabella 13. La prevenzione nel piede diabetico.**

lavaggio dei piedi devono essere quotidiani; il pediluvio deve essere breve e la temperatura dell'acqua tiepida. Occorre asciugare la cute senza sfregarla. Se l'ispezione è difficile da parte del paziente, occorre far esaminare i piedi da un'altra persona soprattutto a livello delle pieghe interdigitali almeno una volta alla settimana. In caso di ipercheratosi o di screpolature il paziente deve consultare il medico e valutare con lui la possibilità di rivolgersi ad un tecnico di podologia. Nel 1989 si è aperta a Firenze presso l'ospedale "I Fraticini" dell'INRCA una scuola per tecnici di podologia.

Il paziente non deve mai camminare a piedi nudi, neanche sulla sabbia; deve ammorbidire la pelle secca con una crema o pomata neutra ed evitare la traspirazione eccessiva lavando e asciugando il piede. Tagliare e limare le unghie regolarmente, mai usando forbici con la punta o lime o coltelli che potrebbero provocare delle lesioni. Indossare calze pulite, fatte con fibre naturali.

Anche nella scelta delle scarpe occorre osservare particolari precauzioni: scegliere scarpe morbide, larghe, confortevoli; ammorbidirle progressivamente quando sono nuove e ispezionarle dentro continuamente. Cambiare le scarpe ogni giorno o più volte nella giornata. Il tacco non deve essere alto più di 20-25 mm per gli uomini e 30-35 mm per le donne, per permettere un equilibrio corretto ed evitare che il peso del corpo scivoli sulla porzione metatarsica del piede, e si formino così zone di ipercheratosi. Controllare in seguito l'usura del tacco e l'eventuale deformazione della scarpa, indice di deambulazione scorretta.

Evitare l'uso di polveri di talco e di deodoranti, perché irritano la cute. In caso di freddo ai piedi non scaldare gli arti ad una fonte di calore diretta; ma muoversi e ricorrere alle calze di lana.

Consultare il medico quando esiste un fastidio che dura da più di 48 ore . Per molti pazienti è necessario modificare le abitudini di vita non salutari: il fumo di sigaretta deve essere assolutamente proscritto; mai camminare, anche per la casa, a piedi scalzi; non accavallare per lungo tempo in posizione seduta le gambe, per evitare compressioni sui nervi o sui vasi.

Troppo spesso l'educazione del diabetico è ancora focalizzata sulla dieta, sulla modalità di iniezione dell'insulina, sulla determinazione della glicosuria, sul dosaggio della glicemia, tutte giustamente importanti; occorre anche non dimenticare la cura dei piedi (Senac et al.,1989). L'educazione riduce il numero delle amputazioni più radicali (Sims et al., 1988). L'attento esame del piede alla ricerca di aree di rischio evita complicanze gravi del domani (Boulton et al., 1988).

### **Ringraziamenti**

Gli Autori ringraziano il Dr. Alberto Marsilii e il Gruppo di Studi DIAINF per la loro preziosa collaborazione.

## Bibliografia

AGNES S., MAGALINI S.C., FOCO M. et al. "Infrapopliteal bypass Grafting in diabetic with Trofic Damage of the limbs", in "Complications of diabetes prevention and treatment" (a cura di R. van Schilfgaarde). GRUNE & STRATTON INC. London, 146-149, 1986.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION "Office guide to Diagnosis and classification of diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance", DIABETES CARE 13, 3, 1990.

ANDREANI D. "L'epidemiologia del diabete mellito", introduzione al Simposio su "Nuove acquisizioni in tema di neuropatia diabetica", Roma, 27 gennaio 1990.

ASSAL J.P., LININGER C. "Diabetic peripheral neuropathies", in "Diabetic research and clinical practice", Elsevier Publishing Co, Amsterdam, vol. 2, 14, 1988.

BAIRD J.D. "Diet and the development of clinical diabetes", ACTA DIABETOL. LATINA., 9 (suppl. 1), 621, 1972.

BARLOW A.J.E., CHATTAWAY F.W. "Observations on the carriage of Candida Albicans in man", BR. J.DERMATOL., 81, 103, 1969.

BARONI G., FAVALES F., MAZZOLA E. et al. "Il piede diabetico", MEDICINA GENERALE, 9, 56-63, 1989.

BAYS H. E., PFEIFER M. A. "Peripheral diabetic neuropathy" MED. CL. N. AM., 72, 1439-1464, 1988.

BEHSE F., BUCHTAL F., CARLSEN F. "Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy", J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCH., 40, 1072, 1977.

BELLINI F.M., ARNETOLI G., CORTI N., BRONZI L., MARCONI G.P. "Electrophysiological, clinical and metabolic studies in diabetic polyneuropathy", ACTA NEUROL. New series, XLII, 1, 1-11, 1987.

BENVENUTI F., GANGEMI S. "Funzioni muscolari nella patologia biomeccanica del piede", GERONTOLOGIA 33, 99, 26-28, 1989.

BERTINI D., PRATESI P., BARTOLI V., NUZZACI G. et al. "Le arteriopatie ostruttive croniche degli arti inferiori", AGGIOR. MED., 13, 700-724, 1989.

BILD D.E., SELBY J.V., SINNOCK P. et al. "Lower-extremity amputation in people with diabetes", DIABETES CARE, 12, 24-31, 1989.

BINAZZI M., CALANDRA P., LISI P. "Cute e diabete", NOTIZ. MED. E BIBLIOGRAFICO, 16, 21, 1990.

BISCHOFF A. "Die diabetische Neuropathie", STUTTGARD, GEORGE, THIEME, 1963.

BOGARDUS C., LILLOJA S., HOWARD B.V. et al. "Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in non-diabetic and non-insulin dependent diabetic subjects", *J. CLIN. INVEST.*, 74, 1238, 1984.

BOEHM H.J. "Diabetic Charcot joint. Report of a case and review of the literature", *NEW ENGL. J. MED.*, 267, 185, 1962.

BONNEVIE NIELSEN V., STEFFES M.W., LENMARK A. "A major loss in islet mass and beta cell function precedes hyperglycaemia in mice given multiple low doses of streptozotocin", *DIABETES*, 30, 424, 1981.

BORSEY D.A., DAVIES J. FRASER D.M. "Plasma and beta-tromboglobulin in diabetes mellitus", *DIABETOLOGIA*, 18, 353-357, 1980.

BORSSEN B., BERGENHEIM T., LITHNER F. "The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15-50 years", *DIABETIC MED.*, 7(2), 438-444, 1990.

BOTTAZZO G.F., DEAN B.M., GORSUCH A.N. et al. "Complement-fixing islet-cell antibodies in type I diabetes: possible monitors of active beta-cell damage", *LANCET*, 1 668, 1980.

BOTTAZZO G.F., FLORIN-CHRISTIANSEN A., DONIACH D. "Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies", *LANCET*, 2, 1279, 1974.

BOULTON A.J.M., FRANKS C.I., BETTS R.T. et al. "Reduction of abnormal foot pressure in diabetic neuropathy using a new polymer insole material", *DIABETES CARE*, 7, 42-46, 1984.

BOULTON A.J. "The diabetic foot", *MED. CLIN. NORTH. AM.*, 72, 1513, 1988.

BRENNER N. D. "Management of the diabetic foot", WILLIAMS e WILKINS, Baltimora N. A., 1987.

BROWN M. J., MARTIN J. R., ASBURY A. K. "Painful diabetic neuropathy a morphometric study", *ARCH. NEUROL.*, 33, 164-171, 1976.

BURNIER M., WAEBER B., NUSSBERGER J. et al. "Hypertension et diabète", *MED. et HYG.*, 48, 1902-1905, 1990.

BUTT W.P. "The radiology of infection", *CLIN ORTHOP.*, 96, 20, 1973.

BYBEE J.D., ROGERS D.E. "The phagocytic activity of polymorphonuclear leucocytes obtained from patients with diabetes mellitus", *J. LAB. CLIN. MED.*, 64, 1, 1964.

CAPUTO S., GRECO A.V. "Infezioni e diabete", in "Il diabete mellito" (a cura di A.V. Greco e G. Ghirlanda ), VERDUCI, Roma, 357, 1988.

CERIELLO A., QUATRARO A., MARCHI E. et al. "The role of hyperglycaemia-induced alterations of antithrombin III and factor X activation in the trombin hyperactivity of diabetes mellitus", *DIABETIC MED.* 7, 343-348, 1990.

CHANTELAN E., HERRNBERGER S., DOHMEN C. et al., "Effect of medial arterial calcification on O2 supply to exercising diabetic feet", *DIABETES*, 39, 938, 1990.

CHANDLER P. T., CHANDLER S. D. "Pathogenic carrier rate in diabetes mellitus", AM. J. MED. SCI., 273, 1977.

CLEMENTS R.S. Jr. "New trends in the etiopathogenesis of diabetic neuropathy" in "Diabetic complications early diagnosis and treatment" (a cura di D. Andreani, G. Crepaldi, V. Di Mario e G. Pozza), JOHN WILEY E SONS, Chichester, UK., 115, 1987.

CONRAD M. C. "Large and small artery occlusion in diabetics and non-diabetics with severe vascular disease", CIRCULATION 36, 83, 1967.

CONSENSUS STATEMENT. "Diabetic neuropathy", DIABETES CARE, 13 (suppl. 1), 47-52, 1990.

COOPAN R. "Infection and diabetes", in "Joslin's diabetes mellitus". LEA & FEBIGER INC., Philadelphia, 737-747, 1985.

CTERCTEKO G. C., DMAMENDRAN M., HUTTON et al. "Vertical forces acting on the feet of diabetic patients", BR. J. SURG., 68, 608-614, 1981.

CUDWORTH A. C., WOODROW J. C. "Hlasytem and diabetes mellitus", DIABETES, 24, 345, 1975.

DAVIES A.H., COLE S.E., MAGEE T.R. et al., "Angioplasty for the diabetic foot", in "The diabetic foot", Ist. INT. SYMP and WORKSHOP, Noordwijkerhout, NL., 3-4 maggio 1991.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT). "Diabetes control and complications trial. Update", DIABETES CARE, 13, 432, 1990.

DE FRONZO R. A., FERRANNINI E., KOIVISTO V. "New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus", AM. J. MED., 72 (suppl.1), 52, 1983.

DE FRONZO R. A., SIMONSON D., FERRANNINI E. et al. "Hepatic and peripheral insulin resistance a common feature in non-insulin dependent and insulin dependent diabetes", DIABETOLOGIA, 23, 313, 1982.

DELBRIDGE L., CTERCTEKO C., FOWLER C. et al. "The aetiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot", BR. J. SURG, 72 1-6, 1985.

DINTENFASS L. "Blood viscosity in severe non-diabetic and diabetic retinopathy", BIORHEOLOGY, 14, 151, 1977.

DITZEL J. "Oxygen transport impairment of diabetes", DIABETES 25(suppl.2), 832-838, 1976.

DOBERSEN M. J., SCARFF J. E., GINSBERG FELLNERF et al. "Cytotoxic autoantibodies to beta-cells in the serum of patients with insulin dependent diabetes mellitus", N. ENGL. J. MED., 303, 1493, 1980.

DRURY P. L. "Diabetes and arterial hypertension", DIABETOLOGIA, 24, 1-9, 1983.

DU PREE E. A., MAYER M. B. "Role of risk factors in complications of diabetes mellitus", AM. J. EPIDEMIOLOGY, 112, 100-112, 1980.

DYCK P.J. et al. "Nerve glucose, fructose, sorbitol and myo-inositol and fiber degeneration in diabetic

neuropathy", NEW ENGL. J. MED., 319, 542-548, 1988.

DURANTI R., GALETTI R., PANTALEO T. "Electromyographic observation in patients with foot pain syndromes", AM. J. PHYS. MED., 6, 295-304, 1985.

EDMONDS M. E. et al. "The bone scan: a new aid to the study and diagnosis of the Charcot joint in diabetics", DIABETOLOGIA, 19, 550, 1980.

EDMONDS M. E. et al. "The combined diabetic foot clinic: a major development in diabetic foot care", DIABETOLOGIA, 23, 468, 1982.

EDMONDS M. E., MORRISON N., LAWS J. W. et al. "Medial arterial calcification and diabetic neuropathy", BR. MED. J., 284, 929, 1982.

ELLEMBERG M., CRAINER L. "Diabetic neuropathy. Review of literature and a care report with post-mortem findings", DIABETES, 8, 279, 1959.

ELLEMBERG M. "Diabetic neuropathy: clinical aspects", METABOLISM, 25, 1627, 1976.

EMANUELE M. A., BUCHANAN B. J., ABAIRA C. et al. "Elevated leg systolic pressures and arterial calcification in diabetic occlusive vascular disease", DIABETES CARE, 4, 289, 1981.

EPSTEIN S. "Diabetes mellitus and abnormalities of bone and collagen metabolism" in "Complications of diabetes mellitus" (a cura di Draznin B., Melmed S., Leroith D.), Liss, NY., 115, 1989.

ESMANN Y. "The diabetic leukocyte", ENZYME, 13, 32, 1972.

FAJANS S. S. "Scope and heterogeneous nature of MODY", DIABETES CARE, 13, 59-61, 1990.

FAJANS S. S. "Etiologic aspects of types of diabetes", DIABETES CARE, 4, 69, 1981.

FEDELE D. "La neuropatia diabetica", Boll. Inf. Med. Stat., 28, 8, 1990.

FLINN M. D., EDMONDS M. E., TOOKE J. E. et al. "Direct measurement of capillary blood flow in the diabetic neuropathic foot", DIABETOLOGIA, 31, 652, 1988.

FORGACS S. "Osteoporosis and joints in diabetes mellitus", MARTINUS NISHOFFTHEHACUE, 20, 1982.

FULLER J. H., SHIPLER M. I. J., ROSE G. et al. "Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance", LANCET, 1, 1373-1376, 1980.

FRYKBERG R.G. "Diabetic osteoarthropathy" in "Management of the diabetic foot" (a cura di M.A. Brenner), WILLIAMS & WILKINS, Baltimore, 75, 1987.

GALEONE F., SABA P. "Il piede diabetico", SERVIZIO DI DIABETOLOGIA U. O. MEDICINA USL 7, Val di Nievole (PT), 1990.

GARCIA M. J., MC NAMARA P. M., GORDON T. et al. "Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen years follow up study", DIABETES, 23, 105-111, 1974.

GENTILE S., BIZZARRO A., MARMO R. et al. "Medial arterial calcification and diabetic neuropathy" ACTA DIABETOL. LAT., 27, 243, 1990.

GIBBONS G. W. "Vascular surgery" in "The diabetic foot", Ist. INT. SYM., Noordwijkerhout, NL, 3-4 maggio 1991.

GLASGOW A. M., AUGUST G. P., HUNG W. "Relationship between control and serum lipids in juvenile onset diabetes", DIABETES CARE, 4, 76-80, 1981.

GOLAY A., CHEN D. I., REAVEN G. M. "La physiopathologie de l'athérosclérose chez les patients diabétiques", MED. ET HYG., 48, 1897-1901, 1990.

GOLAY A., ZECH L., SHI M. Z. et al. "HDL metabolism in non-insulin- dependent of HDL turnover using tritiated HDL", J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., 65, 512-518, 1987.

GOLDCHER A. "Nozioni di biomeccanica", "Semeiotica del piede", "Esame clinico", "Esami complementari", in "Podologia" (a cura di M. Montesi), MASSON, Milano, 3-19 / 37-68, 1990.

GONEN B., BAEZINGER J., SCHONFELD G. "Non enzymatic glycosilation of low density lipoproteins in vitro. Effects on all interactive properties", DIABETES, 30, 875-878, 1984.

GOODFIELD M. J. D., MILLARD L. G. "The skin in diabetes mellitus", DIABETOLOGIA, 31, 567-575, 1988.

GRECO A. V.a "La microangiopatia diabetica" in "Il diabete mellito" (a cura di A. V. Greco e G. Ghirlanda), VERDUCI, Roma, 217, 1988.

GRECO A. V.b "Nosografia del diabete" ne "il diabete mellito"(a cura di A. V. Greco e G. Ghirlanda), VERDUCI, Roma, 100-106, 1988.

GREENBAUM D., RICHARDSON P. C., SALMON M. V. et al. "Pathological observation on six cases of diabetic neuropathy", BRAMI, 87, 201, 1964.

GREENE D. A., LATTIMER S. A. "Biochemical alterations and complications in **diabetes**", CLIN. CHEM., 32, 342, 1986.

GREENE D. A., LATTIMER S. A., SIMA A. A. F. "Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy", METABOLISM REVIEWS, WILEY & SONS INC., 4, 201-221, 1988.

GREENFIELD M., KOLTERMANN O., OLESFSKY J. et al. "Mecanism of hypertriglyceridaemia in diabetic patients with fasting hyperglycaemia", DIABETOLOGIA, **18, 441-446, 1980.**

GRUNTZIG A., HOPFF H. "Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlusse mit einem neuen Dilations Katheter. Modification der dotter-Technik", DTSCH. MED. WOCHENSCHR., 99, 2052, 1974.

GUENTER M. "Radiological examination of the diabetic foot " in "Management of the diabetic foot" (a cura di M.A. Brenner), WILLIAMS & WILKINS, Baltimore, 48, 1987.

HAMMACH V. J., STARNES W. R., HILL S. R. "Studies on the spinal fluid and serum protein electrophoretic patterns in patient with diabetes mellitus", J. CLIN. INVEST., 36, 897, 1957.

HANNA W., FRIESEN D., BOMBARDIER C. et al. "Pathologic features in diabetic thick skin", J. AM. ACAD. DERMATOL., 16, 546-553, 1987.

HIMSWORTH H.P., KERR R.B. "Insulin sensitive and insulin insensitive types of diabetes mellitus", CLIN. SCI., 4, 119, 1939.

HORNSBY W. G., BOGGESS K. A., LYONS T. J. et al. "Hemostatic alteration with exercise conditioning in NIDDM", DIABETES CARE, 13, 87-91, 1990.

HUBBARD B., SQUIER M. "The physical ageing of the neuromuscular system" in "The clinical neurology of Old age" (a cura di R. Tallis), JOHN WILEY & SONS, Chichester V. K., 3-26, 1989.

IAVICOLI M., VENTRIGLIA L., DI MARIO U. "Aspects of humoral immunity in a prospective study of type I diabetic subjects treated with insulins of different purity", DIABETOLOGIA, 24, 26, 1983.

IRVINE W. J., McCALLUM C. J., GRAY R. S. "Pancreatic islet cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease and HLA type", DIABETES, 26, 138, 1977.

IRVINE W. J., TOFT A. D., HOLTON D. E. et al. "Familial studies of type I and II idiopathic diabetes mellitus", LANCET, 2, 325, 1977.

ISOGAI Y., IIDA A., MICHIZUKI K. et al. "Hemorheologica studies on the pathogenesis of diabetic microangiopathy", TROMB. RES., 8, 17, 1976.

JOHNSON J. E. "Infection and diabetes" in "Diabetes mellitus: theory and practice" (a cura di M. Elleberg e H. Rifkin) New York, McGRAW-HILL, 734, 1970.

JORDAN S. W., PERLEY M. J. "Microangiopathy in diabetes mellitus and aging", ARCH. PATHOL., 93, 261, 1972.

KATZ D. L., GLICKMANN M. G., RAPOPORT S. et al. "Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man", DIABETES, 32, 675, 1983.

KAWATE R., YAMAKIDO M., NISHIMOTO Y. "Diabetes mellitus and its vascular complication in Japanese migrants on the island of Hawaii", DIABETES CARE, 2, 161-170, 1979.

KOHNER E. M. "The problems of retinal blood flow in diabetes", DIABETES, 25, 839, 1976.

KOLTERMAN O. G., GRAY R. S., GRIFFIN J. "Receptor and post-receptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus", J. CLIN. INVEST., 68, 957, 1981.

LAMONTAGNE A., BUCHTAL E. "Electrophysiologic studies in diabetic neuropathy", J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCH., 33, 442, 1970.

LAZAROW A., SPEIDEL E. "The chemical composition of the glomerular membrane and its relationship to the production of diabetic complications", in "Small blood vessel involvement in diabetes



mellitus" (a cura di M. D. Siperstein, A. R. Colwell sr., K. Meyer), SCIENCES, Washington D. C., 127, 1964.

LEON A. et al. "Activation of Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> ATPase by non-molar concentration of GM 1 ganglioside", J. NEUROCHEM, 77, 350, 1981.

LEONETTI G. "Terapia dell'iperteso diabetico e ruolo dei calcio-antagonisti" in " Ipertensione e diabete", INTRAMED COMMUNICATIONS, Roma, 15-16, 1990.

LERNMARK A. "Cell mediated immunity in insulin dependentdiabetes: update '84", in "Immunology in diabetes", (a cura di D. Andreani, U. Di Mario, K. F. Federlin, L. G. Hedwig), KRIMPTON, London, 121, 1984.

LEVIN M.E. "Diabetic peripheral vascular disease", in"Diabetes mellitus" (a cura di H. Rifkin e P. Raskin), COMUNICATION COMPANY vol. V, 281, 1981.

LEVIN M. E. "Saving the diabetic foot", in"World book of diabetes in practice" ( a cura di L. P. Krall), ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, Amsterdam, vol. III, 272-277, 1988.

LEVIN M.E. "The diabetic foot" ANGIOLOGY, 31, 375, 1980.

LIE J. T. "The structure of the normal vascular system and its reactive chenges" in "Peripheral vascular disease", SAUNDERS, London, 5, 1980.

LO GERFO F. W. "Etiology, diagnosis and management of ischemia in the diabetic foot", in"Complication of Diabetes,prevention and tratment" (a cura di R. Schilfgaarde) GRUNE & STRATTON INC., London, 135-136, 1986.

LOMETTI A., FERRARI M.R. et al. "Classification, natural history and treatment of diabetic foot lesions: a prospective study on 53 patients" in "The diabetic foot", Ist. INT. SYMP., Noordwiskehout, NL., 3-4 maggio 1991.

LOUIE T. J., BARTLETT J. G., TALLY F. P. "Aerobic and anaerobic bacteria in diabetic foot ulcers", ANN. INTERN. MED., 85, 461-463, 1976.

LOWENTHAL L. M., HOCKADAY D. R. "Vibration sensory threshold depend on pressure of applied stimulus", DIABETES CARE, 10, 100, 1987.

MAC RURY S. M., LOWE G. D. O. "Blood rheology in diabetes mellitus", DIABETIC MEDICINE, 7, 285-291, 1990.

MADSBAD S. "Classification of diabetes in older adults", DIABETES CARE, 13 (suppl. 2 ),93-95, 1990.

MAHLEY R. W. "Cellular and molecular biology of lipoprotein metabolism in atherosclerosis", DIABETES, 30 ( suppl. 2 ), 60-65, 1981.

MANCINI M., RIVELLESE A., RUBBA P. et al. "Plasma lipoproteins in maturity onset diabetes", NUTR. METAB., 24 (suppl. 1), 65-70, 1980.

MANCINI M., VACCARO O., RUBBA P. "Diabete ed arteriosclerosi" in "Il diabete mellito" ( a cura di A. V. Greco e G. Ghirlanda ), VERDUCI, Roma, 335-337, 1988.

MARBLE A., KRALL L. P., BRADLEY R. F. et al. "Mortality and diabetes mellitus", LEA & FEBIGER, Philadelphia , 1985, citato da "Il diabete mellito", VERDUCI, Roma, 341, 1988.

MARINI P., MARSILII A. e PIERI M. "Evaluation of 70 neuropathic diabetic patients on the pressopodoscope" in "The diabetic foot", Ist. INT. SYMP. & WORKSHOP, Noordwijkerhout, NL., 3-4 maggio 1991.

MARTIN M. M. "Diabetic neuropathy: a clinical study on 150 cases", BRAIN, 76, 594, 1953.

MELTZER A. D., SKVERSKY N., OSTRUM B. J. "Radiographic evaluation of soft-tissue necrosis in diabetics", RADIOLOGY, 90, 300, 1968.

MICHON P., LARCAN A., MURIET C. et al. "Neuropathies diabétiques. Statistique portant sur 498 cas de diabète", BULL. SOC. MED. HOP. PARIS, 77, 433, 1961.

MUHLHAUSER I. "Smoking and diabetes", DIABETIC MED., 7, 10-15, 1990.

NARDI R., BELVEDERE G. e PANUCCIO D. "Peculiarità cliniche e terapeutiche del diabete senile", MEDICO E PAZ. 4, 48, 1991.

NATIONAL DIABETES ADVISORY BOARD. A REPORT. N.I.H. Publication n° 81-2284, 25, 1980.  
NATIONAL DIABETES DATA GROUP (NDDG). "Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance", DIABETES, 28, 1039, 1979.

NATIONAL DIABETES DATA GROUP (NDDG). "Diabetes in America. Diabetes data compiled 1984. U.S. Department of health and human service", N.I.H., 1985.

NATIONAL HEALTH INTERVIEW SURVEY. "Diabetes in America" (a cura di M. T. Harris e R. F. Hamman) N.I.H. publication n 85, 1468, 1985.

NIKKILA E. A., HORMILA P. "Serum lipidis and lipoproteins in insulin treated diabetics:demonstration of increase H.D.L. concentrations", DIABETES, 27, 1078-1080, **1978**.

NORIDO F. et al. "The development of diabetic neuropathy in the C57/ks db/db mouse and its treatment with ganglioside", EXP. NEUROL., 83, 221-223, 1984.

OSTERBY R. "Kidney structural abnormalities in early diabetes" in "Vascular and neurological changes in early diabetes" ( a cura di R. A. Camerini e H. S. Davalos ), ACADEMIC PRESS New York-London, 323, 1973.

PARAFITT A. M. "Soft-tissue calcification in uremia", ARCH. INT. MED., 124, 544, 1969.

PYORALA K., LAAKSO M. "Macrovascular disease in diabetes mellitus" in "Diabetes in epidemiological perspective", citato da Mancini, Vaccaro e Rubra, VERDUCI, Roma, 341, 1988.

PYKE D. A. "Diabetes: the genetic connections", DIABETOLOGIA, 17, 333, 1979.

- RABINOWITZ A. D. "Cutaneous manifestations in the diabetic foot" in "Management of the diabetic foot" (a cura di M. A. Brenner), WILLIAMS & WILKINS, Baltimore, 120, 1987.
- RAFFERTY P., RODRIGUEZ E., FRASER D. M. "Aetiological factors in diabetic foot ulceration", BR. J. CLIN. PRACT., 12, 237, 1986.
- RAFF M. D., SALGALONG V., ASBURY A. K. "Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus", N. ENGL. J. MED., 279, 17, 1968.
- REAVEN G. M., GREENFIELD M.S. "Diabetic hypertriglyceridemia: evidence for three clinical syndromes", DIABETES, 30 (suppl.), 66-75, 1981.
- REINER M., SCURRAN B. L., KARLIN J. M. et al. "The neuropathic joint in the diabetes mellitus", CLIN. PEDDIATR. MED. SURG., 5, 421, 1988.
- ROSS R. "Atherosclerosis: a problem of the biology of the arterial wall cells and their interaction with blood components", ARTERIOSCLEROSIS, 1, 293-311, 1981.
- ROSS R., GLOMSET J. A. "The pathogenesis of atherosclerosis", N. ENGL. J. MED., 295, 369-377/420-425, 1976.
- RUBINSTEIN A., PIERCE C. E. Jr. "Rapid healing of diabetic foot ulcers with meticulous blood glucose control", ACTA DIABETOLOGICA LATINA, 25, 25, 1988.
- RUDERMAN N. B., HAUDENSCHILD C. "Diabetes as an atherogenic factor", PROGR. CARDIO-VASCUL. DIS., 5, 373-412, 1984.
- SCHWARTZ G. S., BEOPENIUM R. e SIEGEL M. W. "Atrophic arthropathy and diabetic neuritis", AM. J. ROENTGEN., 106, 523, 1969.
- SCMID-SCHONBEIN H., VOLGER E. "Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes", DIABETES, 25 (suppl. 2), 897, 1976.
- SHARP C. L., BUTTERFIELD W. J. H., KEEN H. "The Bedford survey", PROC. ROY SOC. MED., 57, 193, 1964.
- SIMA A. A. F., BRIL V., NATHANIEL V. et al. "Regeneration and repair of myelinated fibres in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil", N. ENGL. J. MED., 319, 548-555, 1988.
- SIMMONDS D. A., WINEGARD A. I., MARTIN D. B. "Significance of tissue myo-inositol concentrations in metabolic regulation in nerve", SCIENCE, 217, 848-851, 1982.
- SIMONSON D. C. "Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients", DIABETES CARE, 11, 821-827, 1988.
- SINHA S., MUNICHOODAPPA C. S. e KOZAK G. P. "Neuroarthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases), MEDICINE, 51, 191, 1972.
- SPALLONE V., MENZINGER G. "Il piede diabetico", AGG. MED., 5, 4, 1984.

SPIRO R. G., SPIRO M. J. "Effect of diabetes on the biosynthesis of the renal glomerular basement membrane. Studies on the glucosyl-transferase", *DIABETES*, 20, 641, 1971.

STAMLER R., STAMLER J. "Asymptomatic hyperglycaemia and coronary heart disease", *J. CHRON. DIS.*, 32, 683/837, 1979.

STERNBY N. H. "Atherosclerosis and diabetes mellitus", *ACTA PATH. MICROBIOL. SCAND.*, 194 (suppl.) 152-164, 1968.

STIGLER H., FREY S., STANDL E. "Diagnostische und therapeutische Überlegungen beim Diabetische Fuß", *MED. KLIN.*, 83, 263-269, 1988.

STONE H. H., MARTIN J. D. Jr. "Synergistic necrotizing cellulitis", *ANN. SURG.*, 175, 705, 1972.

TATTERSALL R. B. "Mild familial diabetes with dominant inheritance", *QUART. J. MED.*, 43, 339, 1974.

TENENBAUN M. M., RAYFIELD E., JUNIOR R. et al. "Altered pressure flow relationship in the diabetic foot", *J. SURG. RES.*, 31, 307, 1981.

TETTAMANTI G. "I gangliosidi", *BOLL. INF. MED. STAT.*, 28, 26, 1990.

THE NATIONAL DATA GROUP (NDG) "Selected statistics on health and medical care of diabetics", NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, Bethesda M. D., 1980.

TOFTE R. W., SABATH L. D. "Infection in patients with diabetes mellitus and obesity" in "Diabetes mellitus and obesity" (a cura di B. N. Bordoff e S. J. Bleicher), WILLIAMS & WILKINS, Baltimore, 577, 1982.

TONIOLO A., ONODERA T., JORDAN G. et al. "Virus induced diabetes mellitus: glucose abnormalities produced in mice by the six members of the Cocksackie B virus group", *DIABETES*, 31, 496, 1982.

TORDOIR J. H. M., ROUMANS P., JACOBS M. J. H. M. e KITSLAAR P. J. "Femorodistal bypass operation for limb salvage in diabetic and non diabetic patients" in "The diabetic foot", Ist. INT. SYMP. & WORKSHOP, Noordwijkerhout, NL., 3-4 maggio 1991.

TRAP-JANSEN J. "Increased capillary permeability to 131-iodine (51 CR) EDTA in the exercising forearm of long-term diabetics", *CLIN. SCI.*, 39, 39, 1970.

TRIOLO G., DAVI G., GIARDINA E. et al. "Circulating immune complexes and platelet thromboxane synthesis in patients with insulin-dependent diabetes mellitus", *DIABETES*, 33, 728, 1984.

TUAZON C. V., PEREZ A., KISHABA T. et al. "Stafilococcus aureus among insulin-injecting diabetic patients", *J. A. M. A.*, 231, 1272, 1975.

TURNER R. C., HOLMAN R. R., MATTHEWS D. et al. "Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feed back analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations", *METABOLISM*, 28, 1086, 1979.

UCCIOLI L., MANCINI L., GHIRLANDA G. "Il piede diabetico" in "Il diabete mellito" ( a cura di A. V. Greco e G. Ghirlanda ), VERDUCI, Roma, 372, 1988.

VANNINI C., CIAVARELLO A., FORLANI G. "Prevenzione e terapia del piede diabetico", ATTI DEL 12 CONGR. SOC. IT. DIABETOL., Roma, 117-128, 1988.

VANNUCCI A., CAPRIATI A., FALCINI F. et al. "Il diabete mellito nell'anziano", GERONTOLOGIA 25, 238, 7, 1988.

VANNUCCI A., CAPRIATI A., LUMINI M. et al. "Il diabete mellito nell'anziano: le complicanze acute e croniche", GERONTOLOGIA 26, 250, 17-29, 1988

WAIBEL P. P., LOCHER J. T., DUANNT J. H. et al. "Increase of arteriovenous shunts after lumbar sympathectomy" J. CARDIOVASC. SURG., Special Issue, C 38, 1973.

WARD J. D. "The diabetic leg", DIABETOLOGIA, 22, 141-147, 1982.

WARD J. D. "Vascular and neural damage in the diabetic foot" in " Diabetic complications. Early diagnosis and treatment (a cura di D. Andreani, G. Crepaldi, V. Di Mario e G. Pozza)", JOHN WILEY & SONS, Chichester, UK., 177, 1987.

WEST K. M. "Epidemiological evidence linking nutritional factors to the prevalence and manifestations of diabetes", ACTA DIABETOL. LATINA, 9 (suppl. 1), 405, 1972.

WEST K. M. "The epidemiology of diabetes mellitus and its vascular lesions", ELSEVIER, New York, 1978.

WILLIAMSON J. R., VOLGER J., KILO C. "Microvascular disease in diabetes", MED. CLIN. N. AMER., 55, 847, 1971.

WILSON G. L., D'ANDREA B. J., BELLOMO S. C. et al. "Encephalomyocarditis virus infection of cultured murine pancreatic beta-cells", NATURE, 285, 112, 1980.

WINEGARD A. I., SIMMONDS D. A., MARTIN D. B. "Has one diabetic complication been explained ?", N. ENGL. J. MED., 308, 152-154, 1983.

WOLF E., SPENCER K. M., CUDWORTH A. G. "The genetic susceptibility to the type I (IDDM) diabetes: analysis of the HLA-DR association", DIABETOLOGIA, 24, 224, 1983.

ZILLI A., BIONDI T., PETRUZZI E. et al. "Alginate dressing (Sorbsan) in ulceration of diabetic foot" in "The diabetic foot", Ist. INT. SYMP. & WORKSHOP, Noordwijkerhout, NL., 3-4 maggio 1991.

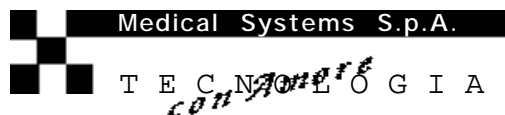
ZILLI A., BUCALOSSI A., PETRUZZI E. "L'uso delle fibre di alginato ("Sorbsan") nel trattamento delle ulcere distrofiche del piede diabetico", 13 Congresso Nazionale, Pisa maggio 1990.

# Indice

Istruzioni per gli autori.....	pag.	2
Editoriale.....	»	3
Significato e importanza del piede diabetico .....	»	5
Moderni concetti patogenetici sul diabete mellito.....	»	7
Anatomia, funzioni e biomeccanica del piede .....	»	10
Anatomia.....	»	10
Funzioni degli arti inferiori e dei piedi.....	»	11
Biomeccanica del piede .....	»	11
Alterazioni cutanee .....	»	15
Alterazioni connettivali ed osteoarticolari.....	»	16
Alterazioni del connettivo .....	»	16
La neuroartropatia di Charcot .....	»	16
Le vasculopatie nel diabete mellito.....	»	18
La microangiopatia .....	»	18
La macroangiopatia .....	»	20
La calcificazione della tunica media.....	»	25
La neuropatia diabetica .....	»	26
Le infezioni nel piede diabetico.....	»	32
La ridotta capacità immunitaria del paziente diabetico.....	»	32
Quadri clinici di piede diabetico e ulcera distrofica.....	»	34
a) Il piede vasculopatico o ischemico.....	»	34
b) Il piede neuropatico .....	»	36
Esame clinico del paziente con piede diabetico .....	»	40

Esami ed indagini strumentali.....	»	41
Terapia generale, cure locali e trattamento dell'ulcera .....	»	44
Trattamento generale.....	»	44
Cure locali e trattamento dell'ulcera .....	»	44
Prevenzione nel piede diabetico.....	»	48
Bibliografia .....	»	51
Indice .....	»	62
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio.....	»	64
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio Letterario .....	»	66
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio Ed. Spagnola .....	»	66

## Volumi pubblicati nella Collana Caleidoscopio



1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La  $\beta$ -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico ed immunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnassi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.



34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergeo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biondi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Basaglia G., Tarabini-Castellani G. e Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi B.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.

#### ERRATA CORRIGE

La Dott.ssa Giovanna Angela Gentilomi autrice della monografia "Sonde Genetiche in microbiologia", pubblicato nel n° 66 di questa Rivista, si scusa con il Dott. Alessandro Ripaldi per l'omissione della nota bibliografica:

A. Ripaldi. Sonde di DNA: una sintesi sullo stato dell'arte. in "Tecniche immunologiche con marcatori non radioisotopici". Quaderni di Medicina di Laboratorio. vol. 1, pg 115-131, 1988 (Ed. Emmezeta Milano).

Tale nota bibliografica si riferisce ad alcune citazioni riportate alle pg. 21, 22, 31, 32, 39, 40 e 41 e alle fig. 30 e 31 della suddetta monografia.



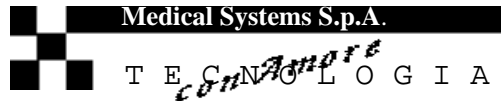
**Direttore Responsabile**  
Sergio Rassu  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel. Fax e Modem (079) 270464

**Responsabile Commerciale**  
Alessandra Pater

**Caleidoscopio**  
*Rivista mensile di Medicina*  
anno 10, numero 68



**Editore**



**Consulenti di Redazione**  
Giancarlo Mazzocchi  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**  
Maria Speranza Giola

**Servizio Abbonamenti**  
Fina Grandeppieno  
Giuseppe Gambetta

Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)  
Tel. (010) 83401 (7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);  
Telex 270310 Ideal I.  
Telefax (010) 809737- 802257.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola,  
Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Tribuna Biologica e Medica,  
The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

**Stampa**

ATA-Azienda Tipografi Associati  
Via G. Torti, 32 C Rosso  
16143 Genova - Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Febbraio 1992  
Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI  
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 -  
3/8/6 DPR 627/78)