

LAVORO ORIGINALE

DIABETE: LA "SFIDA" DEL TERZO MILLENNIO E LA NECESSITÀ DI UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

Felice Paleari, Paolo Mingazzini e il "Gruppo Inter-disciplinare sul piede diabetico"

Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza - Università degli Studi di Milano - Bicocca

GOI "piede diabetico": F. Paleari, P. Mingazzini, G. Annoni, D. Bonaiuti, C. Conti, R. Corso, M. Del Bene, M. Gardinali, D. Leni, G. Minciotti, A. Sampaolo, A. Stella, V. Villa

Riassunto

La malattia diabetica è in progressiva crescita a livello mondiale in relazione all'incremento dell'obesità, della sedentarietà e dell'aumentata aspettativa di vita. Essa rappresenta una malattia cronica complessa destinata a diventare un problema sempre più gravoso, sia sanitario che sociale, a causa della sua diffusione e della complessità delle cure che comportano altissimi costi sia in termini economici che di consumo di risorse. La complessità delle cure e di conseguenza i costi crescono con l'insorgere delle complicanze d'organo, legate sia al progredire della malattia diabetica che ad uno scarso controllo metabolico. È stato ampiamente dimostrato che una diagnosi precoce ed un trattamento precoce ed aggressivo possono prevenire e ritardare l'insorgenza dei danni d'organo. Solo l'intervento multidisciplinare che coinvolga la medicina territoriale e quella specialistica ospedaliera permetterà di affrontare la sfida rappresentata dal diabete. Grazie ad una maggiore attenzione al "problema diabete" da parte dei medici di medicina generale sarà possibile identificare i soggetti a rischio nella popolazione generale; il supporto degli specialisti delle strutture diabetologiche di riferimento aiuterà a formulare una diagnosi il più corretta possibile ed instaurare una terapia personalizzata e finalizzata ad ottenere il miglior controllo metabolico possibile; infine, l'intervento diagnostico terapeutico multidisciplinare e multispecialistico, mirato alle numerose co-patologie ed alle gravi complicanze della malattia diabetica, potrà prevenire e rallentare la loro evoluzione e contenerne i danni.

Abstract

Diabetes: the "challenge" of third millennium and the necessity of a multidisciplinary approach

Diabetic disease is progressively increasing world-wide with the growing prevalence of obesity, sedentary activities and a longer expectancy of life. Diabetes is a complex chronic disease, becoming a more and more serious problem for Health and Social Care due to its diffusion, and to the complex treatment which are needed, with high costs, both in terms of economics and resources consuming.

Moreover therapeutic needs and related costs grow with

arising of complications of the disease related to different organs and progressively increasing with the duration of diabetes and poor metabolic control.

Early diagnosis and aggressive treatment have been confirmed able in preventing and delaying target organ complications. Only a multi-disciplinary team linking General Practitioners and Specialized Physicians outside and inside Hospital can oppose to the worsening challenge of Diabetes.

Thank to a careful attention to the "diabetic problem" by General Practitioners, subjects "at risk" can be identified in general population, and referred to Diabetologists in Outpatients Centres, where a correct diagnosis and individual therapy is promptly started in order to obtain a good metabolic control.

A Poli-Specialistic Hospital Team is also necessary in order to treat associated complex pathologies and serious complications of diabetic disease, preventing and delaying a worse evolution and reducing the more harmful consequences.

Parole chiave: Diabete, Complicanze d'organo nel Diabete, Linee Guida nel Diabete.

Key Words: Diabetes, Multi-Organ diabetic complications, Guidelines for Diabetes' management

Introduzione ed epidemiologia

Il diabete mellito è una malattia cronica complessa e assai rilevante, la cui prevalenza nella popolazione generale, dagli studi epidemiologici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è attualmente intorno al 5-10%, ma è destinata ad aumentare nei prossimi anni. In Italia la prevalenza del diabete mellito noto è di circa il 6% che equivale a circa 3.500.000 soggetti diabetici; a questi si deve aggiungere un altro milione di soggetti sicuramente diabetici, ma che non hanno ancora ottenuto la diagnosi. Nella ASL Monza e Brianza il numero di diabetici noti ed assistiti dal servizio sanitario è di circa 35.000 secondo una stima del 2008 (ultima disponibile ad oggi) con una prevalenza apparentemente inferiore rispetto a quella nazionale in base alla quale nel territorio brianzolo dovrebbero risiedere circa

48.000 diabetici.

La malattia diabetica è in progressiva crescita a livello mondiale in relazione all'incremento dell'obesità, della sedentarietà e dell'aumentata aspettativa di vita; infatti, la prevalenza del diabete cresce parallelamente al diffondersi dell'obesità ed è stato coniato il termine "diabesità" per sottolineare il legame tra le due patologie, essendo ormai accettato che l'obesità rappresenta una vera e propria malattia. A ciò è dovuto il progressivo aumento del numero di diabetici di tipo 2 nell'infanzia e nell'adolescenza, ove la forma di diabete più diffusa era rappresentata in passato dal diabete tipo 1. La correlazione con l'invecchiamento è altrettanto stretta e la prevalenza del diabete nella cosiddetta terza e quarta età raddoppia e triplica nei grandi vecchi.

Controllo metabolico e complicanze

Oltre che per la sua elevata prevalenza, il diabete rappresenta una "emergenza sanitaria" per la sua caratteristica di malattia cronica evolutiva destinata ad associarsi a complicanze sia acute che croniche in grado di peggiorarne decorso e prognosi.

Dagli anni 90 è stata più volte sottolineata l'importanza del controllo glicemico dimostrando una correlazione diretta tra valori di emoglobina glicata (HbA1c) e complicanze d'organo micro-vascolari, mentre la correlazione con i danni macro-vascolari risultava meno stringente (DCCT, UKPDS). Da questo nasce l'idea di fissare obiettivi glicemici molto rigorosi ed attuare terapie molto aggressive con farmaci in grado di raggiungere e mantenere nel tempo le migliori glicemie possibili.

Nel corso degli ultimi 2 anni gli entusiasmi sono stati raffreddati dalla pubblicazione di alcuni studi che hanno dimostrato che esiste una memoria glicemica ("legacy") che condiziona l'evoluzione successiva della malattia. Infatti, sia lo studio EDIC per il diabete mellito 1, sia il follow-up venticinquennale dello studio UKPDS per il diabete di tipo 2 hanno dimostrato che i soggetti trattati intensivamente fin dall'esordio della malattia hanno una prognosi più favorevole in termini di comparsa di danni d'organo rispetto a chi ha avuto un trattamento meno intensivo, anche se nel corso degli anni successivi la differenza nel controllo metabolico, come valori di HbA1c raggiunta, tende ad annullarsi. Si può affermare che il danno dell'iperglicemia, una volta instaurato, non è completamente reversibile e, pertanto, il trattamento intensivo in soggetti con malattia di lunga durata, precedenti cardiovascolari e segni di scompenso cronico, può essere inutile o addirittura dannoso come emerge dai risultati degli studi ACCORD, ADVANCE, VADT.

L'approccio corretto quindi non è raggiungere il minor valore di HbA1c sempre e comunque, ma diagnosticare precocemente il diabete ed intraprendere una terapia efficace fin dall'esordio della malattia raggiungendo rapidamente

e mantenendo nel tempo gli obiettivi glicemici giudicati protettivi, come quelli proposti dagli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010 (vedi tabella).

Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e 2

HbA1c < 7,0%* (< 6,5% in singoli pazienti)

Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl

Glicemia post-prandiale < 180 mg/dl#

* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.

§ La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto.

Valori post-prandiali < 140 mg/dl sono perseguibili nel diabete tipo 2 (IDF 2007).

- Obiettivi glicemici più stringenti (HbA1c ≤ 6,5%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata < 10 anni, senza precedenti di CVD abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbilità che li rendano particolarmente fragili. (Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

- Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c 7-8%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata > 10 anni soprattutto con precedenti di CVD o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbilità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La realtà quotidiana

Se è stato ampiamente dimostrato che una diagnosi precoce ed un trattamento aggressivo fin dalle prime fasi di malattia possono prevenire e ritardare l'insorgenza dei danni d'organo nella realtà è stato calcolato che l'intervallo tra la comparsa del diabete e la diagnosi clinica è di 7-8 anni. A questo si deve aggiungere che, secondo stime dell'AMD (Associazione Medici Diabetologi Italiani) pubblicate negli Annali 2009, passano in media altri 7 anni prima che un diabetico giunga alla prima valutazione specialistica. Un tempo troppo lungo di "non diagnosi" e spesso di "trattamento insufficiente" in grado di determinare negativamente l'evoluzione della malattia. Sempre secondo i dati AMD 2009 il valore medio di HbA1c della popolazione che giunge per la prima valutazione specialistica diabetologica è 7,4%, che rappresenta un valore lontano dall'obiettivo terapeutico fissato dalle Linee Guida (<7%), pur non documentando uno stato di cronico scompenso.

Ma, ricordando la "legacy glicemica", i primi anni di malattia sono cruciali per ridurre il rischio di sviluppare danni

d'organo non più reversibili con il raggiungimento di controlli metabolici migliori.

Un altro dato sconcertante che si può dedurre dagli Annali AMD 2008 è che l'obiettivo per la HbA1c viene raggiunto solo nel 29,8% dei diabetici di tipo 1 e nel 48,2% dei tipo 2. Nella stessa pubblicazione viene riportato che una valutazione del profilo lipidico è eseguita solo in circa il 71% dei soggetti, che la pressione arteriosa è valutata solo nel 75%, che la nefropatia è monitorata solo in circa il 50% e che il piede viene valutato solo nel 30% dei soggetti a rischio. Inoltre, gli obiettivi terapeutici per il colesterolo LDL vengono raggiunti nel 38,4% dei diabetici tipo 1 e nel 39,7% dei tipo 2, e quelli per la pressione arteriosa nel 64,3% dei tipo 1 e nel 38,7% dei tipo 2.

Tutto ciò dimostra che si è ben lontano dal raggiungimento degli obiettivi terapeutici, sia glicemici che non, in una larga fascia di diabetici, e che un altrettanto grande numero di essi non viene valutato adeguatamente per i fattori di rischio cardiovascolare e per lo screening delle complicanze. Le cause dei livelli di cura inadeguati possono essere molteplici e negli ultimi anni sono nate iniziative differenti sia a livello nazionale, che locale con l'obiettivo di armonizzare gli interventi per l'assistenza diabetologica fra Medicina Generale e Servizi Specialistici, attraverso anche l'applicazione di linee-guida organizzative mirate, basate sulle prove e condivise.

Tuttavia una corretta gestione di una malattia cronica come il diabete non può prescindere dal coinvolgimento diretto del paziente stesso attraverso un'attività educativa della persona con diabete, finalizzata all'acquisizione delle nozioni necessarie all'autogestione della malattia, alla prevenzione ed al trattamento delle complicanze della malattia, qualora presenti.

L'efficacia dell'insieme di tutti questi interventi nel migliorare gli esiti della malattia è sostenuta da numerose evidenze scientifiche.

L'esperienza locale

Il "piede diabetico" (inteso come l'insieme di alterazioni anatomico-funzionali determinate dall'arteriopatia oclusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica cui si associano fenomeni infettivo-infiammatori e/o ulcerazioni di vario grado fino alla distruzione dei tessuti profondi) è la manifestazione di una malattia sistemica grave ed avanzata con interessamento di più "organi bersaglio", che può portare a serie complicanze, con rischio elevato di amputazione ed alta mortalità correlate. Esso richiede cure lunghe e costose, degenze ospedaliere prolungate, frequenti e ripetuti ricoveri, l'intervento di numerose figure professionali per la sua gestione: quindi rappresenta una condizione esemplare di intervento pluridisciplinare.

Perciò è stato costituito all'interno dell'Ospedale San Gerardo un gruppo di lavoro multidisciplinare comprendente: Direttore Sanitario, Diabetologo, Chirurgo Vascolare,

Radiologo Interventista, Geriatra, Nefrologo, Chirurgo Ortopedico, Chirurgo Plastico, Chirurgo Generale, al fine di concordare, a livello dell'Azienda Ospedaliera gli interventi di tipo preventivo, diagnostico e terapeutico per il "piede diabetico", onde ottimizzare il trattamento polispecialistico condiviso di questa patologia, ridurre le gravi complicanze e la mortalità ed ottenere un miglioramento nella qualità di vita dei pazienti, con contenimento dei costi aziendali e sociali.

Indicazioni e Trattamento dell'Arteriopatia Diabetica

Proprio sulle pagine di questa rivista, in un articolo precedente, abbiamo dettagliato questa situazione patologica: il "piede diabetico", che riconosce una serie di cause, che ne rendono difficile la diagnostica ed il trattamento. Prime tra queste la Neuropatia e l'Arteriopatia diabetiche. La neuropatia autonoma toglie la secrezione sebacea emolliente e protettiva per la cute; la neuropatia motoria porta ad ipotrofia muscolare e deformità del piede, con cavismo, dita a martello e zone di aumentata pressione plantare. La neuropatia sensitiva toglie gran parte della sensibilità dolorosa ai piedi di questi pazienti, che non si rendono conto dei danni indotti dai ripetuti traumi.

L'Arteriopatia Arteriosclerotica è poi particolarmente accelerata e "maligna" nei diabetici, specie nei vasi periferici, determinando quale conseguenza un cattivo trofismo delle estremità e vari gradi di ischemia cronica.

La scarsa difesa dalle infezioni e l'iperglicemia stessa offrono facile impianto alla sovrapposizione batterica, che si manifesta ad ogni minima soluzione di continuo dei tegumenti (ulcera diabetica).

E' dunque ai segni iniziali di arteriopatia, quali pallore e cianosi, ipotermia, scomparsa dei polsi periferici che vanno subito poste in atto le misure diagnostiche, come esame doppler con calcolo dell'indice pressorio caviglia/braccio, ecocolordoppler arterioso e rilevazione dell'ossimetria transcutanea.

La diagnosi di arteriopatia diabetica richiede ulteriori accertamenti, generalmente con AngioTC od AngioRM, per definirne il grado d'avanzamento e le indicazioni terapeutiche.

E' chiaro che ove esista una grave riduzione dell'apporto arterioso, anche la correzione della glicemia circadiana, la terapia antibatterica mirata, la prevenzione dei traumi con calzature ortesiche ed il trattamento topico delle ulcerazioni con medicazioni avanzate sono destinate al fallimento, se non viene attuata nel contempo una rivascularizzazione dell'estremità.

Naturalmente non deve essere trascurata la polidistrettualità della macroangiopatia diabetica ed il fatto che il "piede diabetico vascolare" può essere spesso un utilissimo marker di una coronaropatia o di una cerebrovasculopatia asintomatiche, ignorare le quali può essere causa di mortalità per i gravi eventi ischemici secondari.

Fig.1 Arteriopatia Diabetica con lesioni trofiche al piede; Angioplastica Percutanea con successo clinico.
 a): stenosi focale serrata dell'arteria poplitea iuxta-articolare e stenosi ai primi cm della tibiale anteriore.
 b): stenosi arteria tibiale anteriore, occlusa al 1/3 medio.
 c): pervietà della sola tibiale posteriore distale, con insufficiente compenso al piede.

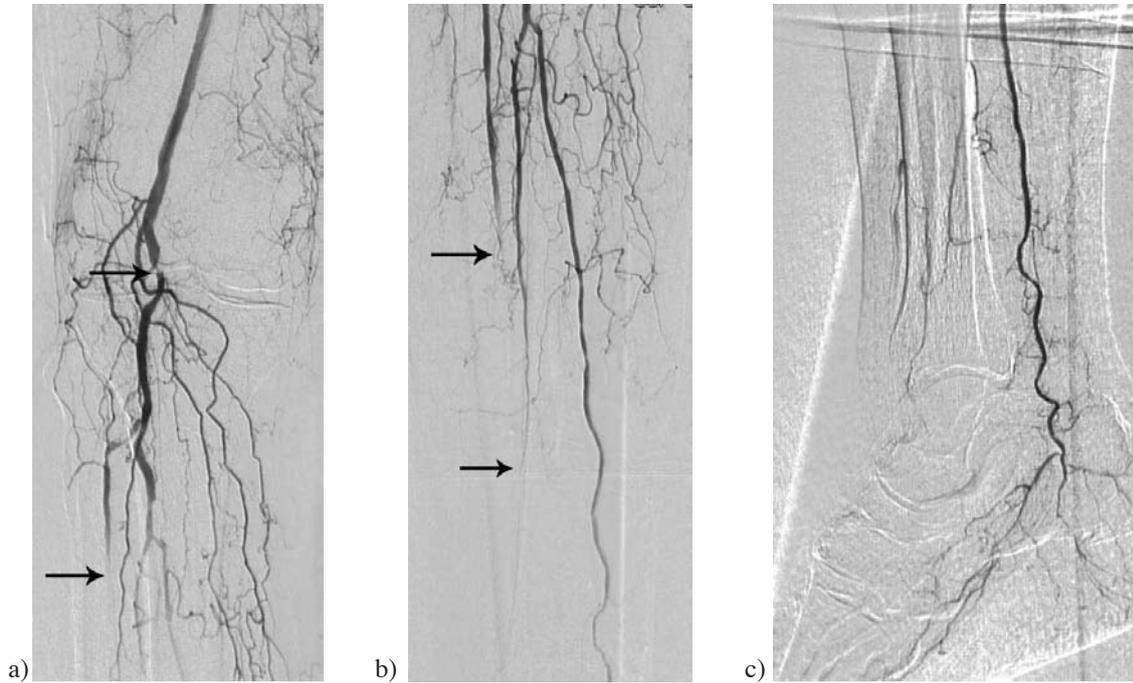
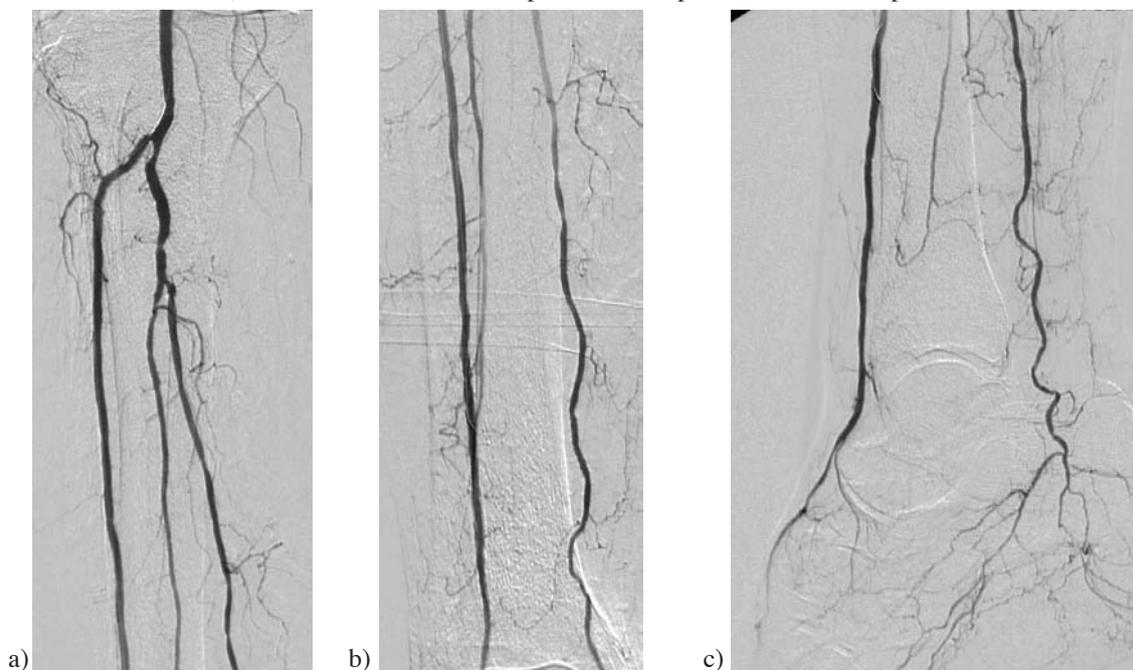


Fig 2 Dopo Angioplastica con palloncino 4 mm su poplitea e 2,5 mm su tibiali,
 a): risolte le stenosi poplitea e tibiale anteriore all'origine, con aumento globale nei tre vasi di gamba.
 b): ripristino di buon flusso sulla tibiale anteriore alla gamba
 c): rivascularizzazione della pedidia e compenso sufficiente al piede.



Gli interventi di bypass periferico femoro/popliteo/tibiale per la rivascularizzazione degli arti inferiori hanno una pervietà a distanza che è ostacolata nei diabetici dalla diffusione della malattia, in particolare nei vasi periferici, inoltre dalla maggior tendenza a sviluppare restenosi nel tempo, specie nei siti anastomotici, con trombosi del pontaggio.

Le complicanze peri-operatorie in questi pazienti sono molto frequenti per cardio e nefropatia associate e per la maggior suscettibilità alle infezioni. L'indicazione alla rivascularizzazione chirurgica va quindi attentamente valutata in funzione del "run off" (accoglimento del flusso dal letto vascolare distale) e della continuità vascolare con l'arcata plantare.

I trattamenti endovascolari attraverso dilatazione angioplastica, anche mediante cateterismo arterioso percutaneo in sala radiologica, hanno minor impatto per morbilità e mortalità, essi attualmente rivestono quindi un ruolo preponderante nella cura dell'arteriopatia diabetica.

E' necessario però che ogni caso clinico sia attentamente studiato e valutato, per attuare il trattamento terapeutico che offra il miglior risultato per il singolo paziente: questo è il compito del gruppo di lavoro interdisciplinare che è stato istituito al San Gerardo (vedi Figure).

Conclusioni

Il diabete rappresenta una malattia cronica complessa destinata a diventare un problema sempre più gravoso sia

sanitario che sociale a causa della sua diffusione e della complessità delle cure che comportano altissimi costi sia in termini economici, che di consumo di risorse. La complessità delle cure e di conseguenza i costi crescono con l'insorgere delle complicanze d'organo, legate sia al progredire della malattia diabetica, che ad uno scarso controllo metabolico. E' stato ampiamente dimostrato che una diagnosi precoce ed un trattamento precoce ed aggressivo possono prevenire e ritardare l'insorgenza dei danni d'organo. Solo l'intervento multidisciplinare che coinvolga la medicina territoriale e quella specialistica ospedaliera permetterà di affrontare la sfida rappresentata dal diabete. Grazie ad una maggiore attenzione al "problema diabete" da parte dei medici di medicina generale sarà possibile identificare i soggetti a rischio nella popolazione generale; il supporto degli specialisti delle strutture diabetologiche di riferimento aiuterà a formulare una diagnosi il più corretta possibile ed instaurare una terapia personalizzata e finalizzata ad ottenere il miglior controllo metabolico possibile; infine, l'intervento diagnostico terapeutico multidisciplinare e multispecialistico, mirato alle numerose co-patologie ed alle gravi complicanze della malattia diabetica potrà prevenire e rallentare la loro evoluzione e contenerne i danni.

La costituzione di un gruppo di lavoro interdisciplinare per la gestione del piede diabetico è una prima risposta dell'Azienda Ospedale San Gerardo alle necessità di assistenza diabetologica nella provincia di Monza e Brianza.

Bibliografia

- 1) Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito – 2009-2010, Ed. Infomedica 2010
- 2) Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2009: analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2007), Ed. AMD 2009
- 3) Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2008: analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2007), Ed. AMD 2008
- 4) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
- 7) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
- 8) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653
- 9) Holman RR, Paul SK, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
- 10) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
- 11) The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
- 12) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(10.1056/NEJMoa0808431)
- 13) Mingazzini P, Paleari F, Annoni G, et al. Il Trattamento del "Piede Diabetico". *Il Bassini* 2009; 29(1): 32-35.
- 14) De Feo ME, Manicardi V, Romagnoli F, et al. Lower extremity amputations in diabetic patients: comparison of regional experiences within Italy. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16(3): 194-196
- 15) International Diabetes Federation. Time to act: diabetes and foot care. International Diabetes Federation Ed; Brussels 2005
- 16) Jeffcoate WJ, Bakker K. World Diabetes Day: footing the bill. *Lancet* 2005;365:1527
- 17) Bus S, Yang QX, Wang JH. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot. *Diabetes Care* 2002;25:1444-1450