

PIEDE DIABETICO:

VANTAGGI DELL'USO DELL'OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA NELL'AMBITO DI UN APPROCCIO TERAPEUTICO MULTIDISCIPLINARE

ANALISI COSTO – BENEFICIO

Dr. Anna Elisabeth Berger

Primario

Sevizio Sanitario INPS

BOLZANO

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'ossigenoterapia iperbarica (**OTI**) una terapia sistemica che sfrutta la solubilità fisica dell'ossigeno in pressione.

L'ossigenoterapia iperbarica è rivolta al trattamento di complesse disfunzioni, che spesso necessitano di prolungati e reiterati periodi di ospedalizzazione e riabilitazione con costi elevati, sia sociali che umani, per trattamenti ricercati.

Il Comitato Europeo per la Medicina Iperbarica, riunitosi a Lille (Francia) per un primo meeting di “ Consensus ” (1) ha stabilito, nel 1994, le indicazioni all'uso dell'OTI, individuando una prima categoria di patologie per le quali l'OTI rappresenta una terapia di elezione ed una seconda categoria, comprendente tra l'altro le lesioni trofiche da insufficienze vascolari periferiche, per le quali l'ossigenoterapia iperbarica è di sicuro vantaggio, da sola od associata ad altre terapie mediche o chirurgiche.

Il diabete mellito rappresenta il disordine metabolico cronico di più frequente riscontro: nel mondo ci sono attualmente più di 10.000.000 persone affette da tale patologia ed essa rappresenta , quindi, un importante problema sociale. I dati di prevalenza e di incidenza sono estremamente variabili e dipendono dai metodi investigativi usati e dalle aree geografiche considerate: la prevalenza del D.M., sia insulino-dipendente che non insulino - dipendente, varia da < 0.1% al 4% (32).

L'incremento delle aspettative di vita, ottenuto nei diabetici grazie alle moderne possibilità terapeutiche, espone tali soggetti maggiormente all'insorgenza delle complicanze a lungo termine di questa patologia. Negli ultimi decenni si è avuto un decremento degli indici di mortalità e morbilità legati alle complicanze acute ed in modo particolare alla chetoacidosi, mentre è aumentata la mortalità legata alle complicanze croniche che incidono sui vari organi ed apparati.

Il termine “ *piede diabetico* “ viene universalmente utilizzato per definire le alterazioni e le lesioni che si sviluppano in maniera specifica nel piede di un paziente diabetico ed alla cui patogenesi concorrono tre differenti elementi: l'arteriopatia ostruttiva, la neuropatia e l'infezione.

Recenti studi condotti negli Stati Uniti (11) hanno dimostrato una prevalenza di ulcere trofiche al piede circa 4.8 volte maggiore nei soggetti diabetici rispetto alla popolazione generale. La Società Americana dei Diabetici ha calcolato che in circa il 5-15% di soggetti diabetici si giunge, nel corso della vita , ad un'amputazione con un'incidenza annuale del 6/1000, frequenza 15 volte superiore a quella riscontrata nella popolazione normale (10-13 volte superiore nei pazienti diabetici di sesso maschile e femminile rispetto al normale). (21) Il 9 % dei soggetti richiede un'amputazione del piede, il 31% dell'arto inferiore ed il 30 % dell'arto al di sopra del ginocchio (14). Inoltre il 30-50% dei soggetti amputati deve ricorrere ad un'ulteriore amputazione dell'arto residuo nell'arco dei tre anni successivi alla prima amputazione (16), (4).

Il **peso economico e sociale** del diabete (come di ogni altra patologia) è dato da due componenti principali:

- i costi diretti ed
- i costi indiretti.

I primi sono rappresentati dalla spesa sanitaria necessaria per la cura della malattia e delle sue complicanze; parliamo quindi di costi per assistenza ospedaliera e ricoveri, dell'assistenza ambulatoriale e specialistica, del trattamento delle complicanze, dei farmaci, dei presidi **non** farmaceutici, degli strumenti e dei materiali di consumo.

I costi indiretti, più difficilmente calcolabili, sono costituiti dai costi extra sanitari che incidono sulla spesa sociale e che ne rappresentano il **peso sociale**.

Dal calcolo dell'impatto sociale del diabete, come di qualsiasi patologia, non deve essere trascurato il costo "intangibile" od "imponderabile", che è difficilmente monetizzabile, e che riguarda la qualità di vita del paziente.

Esprimiamo tecnicamente come **QALYs** (anni di vita guadagnati ponderati per la qualità di vita) il rapporto costo/utilità di un determinato intervento sanitario: se quest'ultimo contribuisce ad allungare o migliorare la qualità di vita del diabetico, esso ha ragione di essere attuato in quanto rappresenta, se non un risparmio in senso assoluto, un vantaggio (non monetizzabile) per il paziente.

L'impegno **sociale** di una malattia è dato da:

- alterazione della qualità della vita;
- invalidità – inabilità prematura ;
- mortalità prematura
- assistenza sociale (ticket, permessi non retribuiti ...)
- perdita di guadagno (dequalificazione, disoccupazione ...) , parametri questi spesso sottovalutati nelle stime dei costi di una malattia e del costo beneficio di differenti presidi terapeutici studiati per affrontarla.

Sappiamo che il rinnovamento della disciplina dell'ordinamento del SSN mira a restituire allo stesso criteri di efficienza, efficacia, economicità, e competitività . Si impone, quindi, il ricorso ad una adeguata **pianificazione sanitaria** ed ad una gestione clinica della patologia **affiancata** ad una "farmacoeconomica". Infatti, l'applicazione della valutazione economica nella pratica clinica non è finalizzata necessariamente a ridurre le spese, ma piuttosto ad utilizzare in modo più **efficiente** la stessa quantità di risorse ottenendo più ampi benefici.

Si possono condurre molteplici tipi di analisi economica :

- **analisi di minimizzazione dei costi,**
- **analisi costo – efficacia,**
- **analisi costo – utilità,**
- **analisi costo – benefici.**

L'analisi costo – beneficio

viene condotta per valutare due o più alternative assistenziali, i cui effetti non sono necessariamente identici o riducibili ad un unico effetto comune.

Essa permette, allo stesso modo della analisi costo- utilità, di esprimere gli effetti in Qalys, parametro comune, non monetario, cioè valore di utilità derivato da preferenze di individui o società.

L'analisi costo beneficio rappresenta la forma più ampia e completa di valutazione economica, tra due metodiche che abbiano analoghi o diversi risultati terapeutici. Il piede diabetico rappresenta una indicazione molto caratteristica all'uso dell'Oti : con questa relazione si intende , quindi, proporre un modello di analisi costo-beneficio di questo approccio terapeutico.

In Italia la stima dei **costi diretti** della malattia ammonta a circa 3.700 miliardi (4,1 % della spesa sanitaria). I costi indiretti raggiungono i 4.400 miliardi, per un costo totale complessivo di 8.100 miliardi.

- Il 40 % dei costi diretti è speso per l'**ospedalizzazione** e rappresenta la voce di spesa più elevata.
- La maggior parte dei costi diretti annui è attribuita alla necessità di trattare le **complicanze** della malattia (70%)
- :abbiamo una spesa di 829 miliardi per le complicanze cardiovascolari, 177 miliardi per le complicanze renali, 100 miliardi per le amputazioni e 155 miliardi per la retinopatia diabetica
- Si hanno 10 amputazioni ogni 100.000 abitanti per un totale di 100 miliardi di lire

In **Italia** non esistono dati sistematici e validati sui costi del diabete, ma recentemente le società scientifiche nazionali hanno calcolato che il costo annuo di un diabetico, senza complicanze, esclusi i ricoveri ospedalieri, sia di circa 1900.000 lire per il tipo II e di circa 3.500.000 lire per il tipo 1.

Se osserviamo ora in dettagli i costi **totali, diretti ed indiretti** della malattia notiamo che :

- nel 1992 il costo globale del diabete in Usa è stato di circa 92 miliardi di dollari
- di cui 49,2 % rappresentati dalla spesa indiretta
- e 51 % dai costi diretti.

Notiamo come l'assistenza ambulatoriale abbia inciso solo per il 6 % del totale.

Tra i costi **diretti** annoveriamo ricoveri ospedalieri ed assistenza sanitaria ed ambulatoriale

Nei costi **indiretti** abbiamo:

- la perdita di produzione per morbilità a breve termine (9,2 %),
- l'invalidità permanente (12,2)
- e la mortalità prematura (29,4 %) .

Nel 1999 il costo annuale di un pz. diabetico negli USA è stato valutato di 5.457 dollari, di cui il 93 % rappresentato dai costi diretti.

Per ottenere una stima corretta dei costi della malattia il costo medio per paziente è stato combinato con quello delle stime di prevalenza ed incidenza annue (rispettivamente 800.000 e 200.000) del piede diabetico. Tenuto conto di queste valutazioni , i costi per un'ulcera diabetica sono stati i seguenti : diretti 5 bilioni, indiretti 400 milioni (27 % tra sporto - 73 % perdita lavorativa).

Una stima molto approssimativa per difetto, basata sulle dimissioni ospedaliere italiane che menzionavano il diabete, ha valutato in circa 350 miliardi annui il costo delle ospedalizzazioni di soggetti diabetici. Per tale patologia vengono eseguite annualmente 10 amputazioni ogni 100.000 abitanti

Da uno studio condotto in Friuli Venezia Giulia su di una popolazione di oltre 3.500 diabetici è emerso che il 9 % risultava invalido per diabete e che tale malattia in questa popolazione rappresentava la principale singola causa di invalidità.

In ambito **previdenziale** è già stato effettuato un tentativo di classificazione delle complicanze di tale patologia (27): a seconda delle lesioni presenti definiamo quadri di vasculopatia lieve, media o grave (Tabella n.1).

TABELLA 1

- **vasculopatia lieve:** claudicatio < 100 metri
amputazione parziale di un dito
ulcera cicatrizzata
- **vasculopatia media:** claudicatio tra 25-100 metri
ulcera superficiale
amputazione di 2 o più dita
- **vasculopatia grave:** claudicatio < 35 metri
amputazione a caviglia o sopra
ulcera diffusa e profonda permanente
amputazione di due o più dita di due estremità

La presenza di una claudicatio intermittens nel percorrere circa 100 metri , oppure la presenza di amputazione parziale di un dito, o la presenza di un'ulcera cicatrizzata, delineano un quadro di vasculopatia lieve; la presenza di una claudicatio intermittens che insorge tra i 25 ed i 100 metri, oppure l'amputazione di due o più dita di un'estremità od una ulcera superficiale, delineano un quadro di vasculopatia media, mentre una claudicatio che insorge entro i 25 metri di cammino od una amputazione all'altezza od al di sopra della caviglia o l'amputazione di 2 o più dita di due estremità od un'ulcera permanente, diffusa o profonda, interessante un'estremità, delineano un quadro di vasculopatia grave.

A partire dall'integrazione dei dati relativi al "profilo metabolico" ed alla presenza e gravità delle singole complicanze, si è individuata una tabella valutativa ipotetica di tipo previdenziale per la quale ad un diabete di tipo 1° o 2°, con due o più complicanze di medio grado, corrisponderebbe **una percentuale di invalidità valutabile tra il 50 ed il 75 %**, mentre ad un diabete mellito con una o più complicanze gravi corrisponderebbe **un percentuale di invalidità superiore al 76 %**, condizionante cioè uno stato sicuramente **invalidante** se non addirittura **inabilitante**.

Un iter terapeutico incompleto può comportare, nel piede diabetico, amputazione in un numero maggiore di casi con una spesa sociale consequenziale di notevole entità.

Da uno studio condotto tra il 1989 ed il 1992 dalla National Health Discharge Surveys in Usa risulta che il 9 % dei soggetti richiede un'amputazione del piede, il 31% dell'arto inferiore ed il 30 % dell'arto al di sopra del ginocchio (14).

Inoltre il 30-50% dei soggetti amputati deve ricorrere ad un'ulteriore amputazione dell'arto residuo nell'arco dei tre anni successivi alla prima amputazione (16), (4).

La terapia **chirurgica demolitiva** comporta un'enorme costo sociale: si calcola che il 23 % dei pazienti diabetici sia ospedalizzato a causa di un piede diabetico (10).

Nel 1986 sono stati spesi negli Stati Uniti, esclusivamente per la fase chirurgica, più di 200 milioni di dollari, con un **costo medio pro capite** di 10.000 dollari . Nel computo di questi costi non è stata considerata **l'inabilità lavorativa** che spesso consegue a queste amputazioni.

A 4 anni di distanza solo il 40-50% dei soggetti verrà riabilitato (8), (6).

La durata media di una ospedalizzazione per una amputazione è di circa 40.3 giorni; successivamente sono necessari dai 6 ai 9 mesi per ripristinare o migliorare la capacità deambulatoria. Il rischio di mortalità è > al 31%. Il costo della riabilitazione in > 30.000.

La complessità della lesione diabetica (ulcera plantare, osteoartropatia) giustifica ampiamente un **approccio terapeutico multidisciplinare**: in un contesto di normalizzazione della glicemia, terapia chirurgica degli ascessi, rimozione dei tessuti necrotici e toilette delle ulcere caratteristiche del male perforante plantare, assieme all'antibioticoterapia, si inserisce ultimamente anche il ricorso alla **Ossigenoterapia iperbarica**, di cui con questa relazione si intendono illustrare razionale d'uso e vantaggi terapeutico - economici.

Il peso sociale della malattia diabetica equivale ai suoi costi diretti, ecco perché sono necessari interventi atti a prevenirne od attenuarne le complicanze.

Sono stati pubblicati molti studi non controllati indicanti i benefici dell'uso aggiuntivo dell'OTI nella guarigione delle ulcere refrattarie.

Qui lo studio condotto nel decennio 82-92 per valutare l'incidenza delle amputazioni maggiori nei pazienti diabetici ricoverati per gangrena diabetica nel periodo 1982 -1992 presso il Centro di Diabetologia dell'Ospedale Niguarda (149 pazienti, maschi 102, femmine 47, età media 62 anni) (10).

GRADO ULCERA ×	N.PAZIENTI	AMPUTAZIONI
		MAGGIORI
II	31	2 (6.4 %)
III	31	4 (12.9%)
IV	79	15 (8.9 %)
V	8	8 (100%)
TOTALE	149	29 (19.5 %)

× tabella 7

L'incidenza di amputazione era del 30 %.

Anche da questa seconda tabella emerge una differenza statisticamente significativa di risultato tra i soggetti sottoposti ad ossigenoterapia iperbarica rispetto a quelli trattati solo tradizionalmente.

($p < 0.002$)

(Amputazioni maggiori nei diabetici ricoverati per gangrena diabetica nel periodo 1982 - 1992 presso il Centro di Diabetologia dell'Ospedale Niguarda (10).

GRADO ULCERA*	N.PAZIENTI		AMPUTAZIONI MAGGIORI *	
	OTI	NON OTI	OTI	NON OTI
II	15	16	1 (6.7%)	1 (6.2%)
III	20	11	1 (5%)	3 (27.2 %)
IV	51	28	7 (13.7%)	8 (28.6%)
TOTALE	86	55	9 (10.5%)	12 (21.8%)

I pazienti con gangrena tipo V secondo Wagner sono stati esclusi dal confronto, non essendo, per definizione, suscettibili di terapia conservativa.

La letteratura riporta poi un largo numero di studi retrospettivi che vengono schematizzati nella tabella successiva.

Studio	n. pz.	% successo	n. medio di terapie
Davis (8)	168	70	
Cianci (6)	39	92	38
Baroni (3)	26	83	34 ± 21
Oriani (22)	80	95	72 ± 29
Stone (26)	87	72	19 ± 13

L'analisi dello studio di Davis (8) rivela che la maggior parte degli insuccessi terapeutici si sono verificati in pazienti anziani, con occlusione dei grossi vasi alla caviglia o sopra di essa.

In una recente analisi di un largo studio retrospettivo, Stone ed al. (26) hanno confermato l'efficacia dell'ossigenoterapia iperbarica nella cura del piede diabetico. 501 pazienti sono stati raggruppati in due modalità di trattamento: 119 sono stati sottoposti ad OTI e 382 unicamente a terapie conservative. Il follow up è stato possibile sul 73 % (87/119) dei pazienti in ossigenoterapia iperbarica.

In generale i pazienti inviati all'ossigenoterapia più gravi per tipo e dimensioni dell'ulcera. Per essi la percentuale di amputazioni previste era maggiore. Nonostante ciò questi soggetti hanno presentato una % di recupero degli arti più elevata (72 % contro 53 %; $p < 0.002$).

Il trial clinico controllato condotto da Baroni (3) su pz. affetti da piede diabetico, o gangrena del piede allo stadio 3-4 , ha dimostrato un successo dell'83 % nei pazienti trattati con OTI, rispetto ai non trattati.

Anche lo studio clinico riportato da Oriani (22) dimostra i vantaggi dell'OTI.

A dimostrazione della scientificità e complessità degli studi condotti si illustra quanto proposto da Marroni et altri: si è fatto riferimento all'esperienza della Regione Friuli - Venezia - Giulia dell'anno 1987; i dati sono stati elaborati dall'Ufficio di Statistica Sanitaria di detta regione, come riportato da Persel (24).

La stima dei trattamenti OTI/ anno necessari (P5) è stata attuata secondo il modello della American Undersea Society (U.S.A), dell' Air Force School of Aerospace Medicine e dalla Undersea and Hyperbaric Medical Society ed è stata ricavata, relativamente a questa patologia, mediante l'uso della seguente formula:

$$P5 = P1 \times M1 \times M2 \times M4 \text{ dove:}$$

- **P5** equivale al numero totale delle sedute annue
- **M1, M2, M4** corrispondenti rispettivamente al fattore di correzione per pz esterni, frazione di pz diagnosticati per P1 che possono beneficiare dell'Oti,
- **M4** media delle sedute necessarie .

Questi parametri sono stati calcolati come segue : $M1 = 1.5$ $M2 = 0,3$ $M4 = 50$

- **P1**: numero di ospedalizzazioni / dg / anno

L'osservazione è stata effettuata per un periodo di 60 giorni (20).

Il numero di riferimento delle sedute OTI è basato sul rapporto di terapia ossigeno iperbarica della Commissione tecnico scientifica per l'OTI della Regione Lombardia dell'anno 1989.

Il costo medio della seduta iperbarica è stato calcolato in DM (marco tedesco) od in ECU. Il costo medio della giornata di ricovero è stato stabilito in 500 DM, tutto compreso. Il costo ed il risparmio sono indicati in mille ECU ed in possibile riduzione delle giornate di ricovero.

Osserviamo i benefici riportati mediante l'uso dell'Oti

	Mortalità	Morbilità	Ospedalizzazione	Costi dell'OTI	Risparmio
Con OTI	-%	< 5%	< 60 dì	6000 (ECU)	-
Senza OTI	> 31 % (amputazioni)	> 30 % (amputazioni)	> 100		>6000 (ECU)

Nota : morbilità : frequenza % di una popolazione malata in una collettività

Traendo conclusioni dalle tabelle visualizzate possiamo affermare che:

- l'OTI aumenta la percentuale di conservazione dell'arto del 76 % con una media di degenza di 27 gg. e 40-60 sedute .
- La velocità di riparazione aumenta dal 25 al 90 % ed il numero delle amputazioni diminuisce dal 33 a meno del 5%.

Riporto i risultati di un altro studio, condotto da Faglia, negli anni 1990 - 1993 (2).

In questi 4 anni di indagine sono stati studiati 115 diabetici ammessi allo studio specificatamente per il problema della gangrena diabetico. Di questi soggetti, 54 sono stati trattati con l'OTI e 61 senza. I due gruppi erano sovrapponibili per caratteristiche cliniche e demografiche (ad eccezione dell'età, la quale risultava essere leggermente, ma significativamente inferiore nel gruppo non sottoposto ad OTI.).

Come notiamo in tabella l'incidenza di amputazioni maggiori (gamba o coscia) risulta essere significativamente inferiore nel gruppo sottoposto ad ossigenoterapia.

Studio di Faglia 1990 - 1993 (3).

[I numeri in parentesi sono percentuali a X2 test]

Classificazione Wagner dell'ulcera	OTI (n = 54)		NON OTI		Pa
	Amputati	Salvati	Amputati	salvati	
II	0	4 (100)	1 (11.1)	8 (88.9)	n.s.
III	2 (14.3)	12 (85.7)	3 (16.6)	15 (83.4)	n.s
IV	5 (13.9)	31 (86.1)	16 (47)	18 (53)	0.005
TOTALE	7 (12.9)	47 (81.1)	20 (32.7)	41 (67.3)	0.0123

Questo studio ha confermato i risultati già riportati

Il costo stimato dell'ossigenoterapia iperbarica nella patologia del piede diabetico è stato di 145.800 ECU contro i 648.800 ECU necessari per le degenze : risparmio netto totale di 502.200 ECU.

Il primo concetto che si intende sottolineare è la trasformazione di un paziente normalmente degente in un paziente ambulatoriale, con tutto il corredo di conseguenze psicologiche positive che questo comporta.

Il costo di ogni trattamento OTI, nel Centro Iperbarico di Bolzano, è stato quantificato, più in particolare, in Lire 160.000, più Lire 40.000 per garze iodoformiche e non e materiale per la disinfezione, pomate, bende, più Lire 50.000 per il costo del tempo impiegato dal medico ed infermiere dei poliambulatori dell'USL per effettuare la medicazione. Il tutto comporta una spesa di 250.000. Poiché le sedute vengono applicate per 5 giorni alla settimana, per cicli di 40 terapie in media, possiamo calcolare che la spesa globale sia intorno ai 10.000.000.

Il costo medio di una giornata di degenza ospedaliera è stato valutato intorno alle 500.000 Lire.

Pertanto alla fine dei 60 giorni necessari per la conduzione della terapia classica del piede diabetico, si saranno spesi circa 30.000.000 di Lire.

La differenza è però ulteriormente importante se si valuta, oltre al risparmio monetario, il rapporto **costo - beneficio**, poiché dopo 60 giorni di degenza ospedaliera il paziente può essere sì migliorato, ma non in maniera stabile; dopo altrettanti giorni di terapia ambulatoriale, associata all'Ossigenoterapia Iperbarica le lesioni tendono decisamente alla guarigione, con stabilizzazione valutata intorno ai due - tre anni.

Non dobbiamo poi ignorare la spesa sociale che lo Stato, nelle vesti degli Istituti previdenziali (INPS, Invalidi Civili), affronta in caso di riconoscimento di uno stato invalidante. Osserviamo brevemente il costo dell'invalidità sul territorio nazionale ed il numero di assegni di invalidità concessi. Nel 2000 sono stati erogati circa 278.558 di assegni per un importo medio mensile di 795.000 e per un tot di 2635 miliardi. Il costo totale assistenziale e previdenziale è stato di 9496 miliardi.

Obiettivo della Sanità : **PRIMA RIABILITARE, POI..... INVALIDARE !**

Ritengo che questo obiettivo vada sempre perseguito !!

Penso si possa concludere che il trattamento con OTI oltre a migliorare la prognosi “quoad vitam et quoad valetudinem “ di questa patologia non debba essere considerato come un onere aggiuntivo nella moderna gestione aziendale della Sanità Pubblica, ma come un presidio terapeutico efficace ad integrare le restanti già note terapie, in grado di condurre, per quanto sopra esposto, ad un reale risparmio sulla spesa della Sanità pubblica e sulla spesa sociale.

Dr. A.E. Berger

Dirigente Medico di II° Livello

Uff. Sanitario INPS

BOLZANO

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bakker D.J., Ninikoski J., Chronic hyperbaric oxygen therapy indications. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Wattel F., Matheieu D. eds.:1994, 71-86
- 2) Barnini C., Oriani G., Gaietta T., Guarino A., Pedesini G.: Ossigenoterapia iperbarica. Ghedini Ed., 1987.
- 3) Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G, Pedesini G, Favales F. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. Diabetes Care 1987; 10 : 81 - 86
- 4) Bodily KC, Burgess EM (1983) Controlateral limb and patient survival after leg amputation. Am J Surg 146 :280 -282
- 5) Charcot JM (1868) Sur quelques arthropaties qui paraissent dépendre d'une lésion du cerveau ou de la moelle épinière. Arch Physiol Norm Pathol, 1 : 161 - 178

- 6) Cianci P, Petrone G, Drager S, Lueders H, Lee H, Shapiro R. Slavage of the problem wound and potential amputation with wound care and adjunctive hyperbaric oxygen therapy : An economic analysis. *J Hyperbaric Med* 1988; 3: 127 - 41
- 7) Couch NP, et al: Natural history of the leg amputee, *Am J Surg* 133;469 -473, 1977
- 8) Davis JC. The use of adiuvant hyperbaric oxygen in the treatment of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 1987; 4 (2):429-437
- 9) Ebskov G, et al: Incidence of reamputation and death after gangrene of the lower extremity, *Prosthet Orthotics Int* 4:77 -80,1980
- 10) Edmonds M.E., Archer A.G., Watkins P.J. Ephedrine, a new treatment for diabetic neuropatic oedema. *Lancet* 1983; J: 548 - 51
- 11) Huse DM, Oster G (1989) The economic costs of NIDDM. *JAMA* 262:2708 - 2713
- 12) Hunt T.K., Pai M.P. The effect of varying ambient oxygen tension on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 135:561 - 71)
- 13)Kahn O, Wagner W, Bessmann AN (1974) Mortality of diabetic patients treated surgically for lower limb infection and/or gangrene. *Diabetes* 23: 287 -292
- 14) Knighton DR.,et al: Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages, *SCIENCE* 221: 1283 - 1285, 1983
- 15) Jankam H. U., Standl E., Mehnert H. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relations to cardiovascular risk factors: screening with ultrasonic doppler technique. *Diabetes Care* 1990;13: 143 -152
- 16) Levin ME (1988) The diabetic foot : pathophysiology, evaluation and treatment. In : The diabetic foot. Levin ME., O' Neal LW (eds) Mosby, St. Louis, pp 16 -17
- 17) Little R. J., Kobayashi GS. Infection in the diabetic foot. In : The diabetic foot. Levin ME, O' Neil LW (eds) . Mosby Company. St. Louis, Washington, 1988
- 18) Mader J.T. Phagocitic killing and hiperbaric oxygen : antibacterial mechanism. *HBO Review* 1981; 2/1: 37 -49
- 19) Mandrup - Poulsen t, Steen Jensen J (1982) Mortality after major amputation following gangrene of the lower limb. *Acta Orthop Scand* 53 : 879 - 885

- 20) Marroni A. Fisiologia e Fisiopatologia dell'ossigeno iperbarico. In: Ossigenoterapia iperbarica. Applicazioni cliniche. Oriani G, Faglia E (eds).SIO Milano 1989,15 - 43
- 21) National Diabetes Advisory Board (1987) The national long - range plan to combat diabetes. Washington,DC, U.S. Govt. Printing Office (DHHS Publ. No. 87 - 1587),p24
- 22) Oriani G., Gaietta T. Meccanismi e principali indicazioni. In : Ossigenoterapia iperbarica. Applicazioni cliniche. Oriani G., Faglia E. (eds); SIO Milano 1989; 45 -55
- 23) Oriani G, Meazza D, Favales F, et al. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. J Hyperbaric Med 1990; 5(3):171-175
- 24) Persels J (1987) Developing the Hyperbaric medicine service. J hyperb Med 2 : 97
- 25) Pruitt B.A.: Burns and soft tissue. In: Polk H.C. Jr. (ed.): “ Infections and the surgical patient. Clinical surgery Int.”, vol.4 chapt.7, Churchill Livingstone, Edinburgh - London - Melbourne- New York, 1982..
- 26) Stone JA, Scott R, Brill LR; Levine BD. The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot wounds. Diabetes 1995;44 (suppl-1):71A
- 27) Roncella A., Lucca M., Buono V., Paccarotti A. in Rassegna di medicina legale e previdenziale. 1994; 3, 15 - 30.
- 28) Uitto J., Prockop D.J.:Synthesis and secretion of underhydroxylated precollagen at various temperatures by cells subjec to temporary anoxya. Biochem. Biophys. Res. Commun. 60 : 414; 1974
- 29) Vannini P., Ciavarella A. Il piede diabetico. Giorn Ital. Diabetol 1992; 12 : 317 -26
- 30) Wagner F.W. The disvascular foot: a system for diagnosis and treatment. Foot Ankle 1981; 2: 64 - 122
- 31) Wallin R.J., Gunliner S.H. Treatment of anaerobic infections with Hiperbaric oxygen. Surg Clin Am 1984; 44: 107 - 12
- 32) West KM (1978) Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. Elsevier, New York.
- 33) Workman Wt et al. (1984) Medical planning criteria for implementation of clinical hyperbaric facilities. Brooks Air Force Base, Tx, USA School of Aerospace Medicine.

Si allegano la bibliografia relativa all'articolo ed altre voci bibliografiche relative all'argomento trattato.

**PIEDE DIABETICO: VANTAGGI DELL'USO DELL'OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA
NELL'AMBITO DI UN APPROCCIO TERAPEUTICO MULTIDISCIPLINARE**

Dr. Anna Elisabeth Berger

Primario

Sevizio Sanitario INPS

BOLZANO