

USO DEL GEL DI PIASTRINE AUTOLOGO PER LA CURA DELLE ULCERE DEL PIEDE DIABETICO

G. SALDALAMACCHIA, E. LAPICE, V. CUOMO, M.E. DE FEO*, E. D'AGOSTINO**, A.A. RIVELLESE, G. RICCARDI, O. VACCARO

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II" di Napoli; *XI Divisione di Medicina Interna, Ospedale "A. Cardarelli" di Napoli; **Immunematologia e Centro Trasfusionale, Università "Federico II" di Napoli

riassunto Le ulcere diabetiche hanno un'origine multifattoriale, e sono note per la lentezza con cui guariscono e per la resistenza al trattamento. Il gel piastrinico autologo è un prodotto la cui efficacia non è mai stata testata in studi controllati nel trattamento delle ulcere diabetiche. Abbiamo condotto un'osservazione controllata sull'efficacia del gel piastrinico autologo in aggiunta al trattamento standard per la cura delle ulcere croniche del piede diabetico.

Sono stati studiati 14 pazienti diabetici con ulcere alle estremità inferiori, assegnati mediante randomizzazione a trattamento standard o trattamento standard più applicazione del gel piastrinico. I due gruppi sono risultati confrontabili per età, sesso, durata del diabete ed emoglobina glicosilata. All'osservazione basale l'area delle ulcere non era significativamente differente nel gruppo di trattamento con gel piastrinico rispetto al gruppo di controllo (273 ± 156 vs 170 ± 89 mm³). Il tasso di riduzione della superficie delle ulcere a 5 settimane è stato maggiore nei pazienti trattati con il gel piastrinico rispetto a quelli sottoposti a trattamento tradizionale (71,9% vs 9,2% rispettivamente, $p < 0,05$).

In conclusione, il gel piastrinico si è rivelato efficace e sicuro nell'accelerare la guarigione delle ulcere diabetiche.

Parole chiave. Ulcere diabetiche, gel piastrinico.

summary *Use of autologous platelet gel for the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetic foot ulcerations are multifactorial and are known for their slow healing rate and resistance to treatment. Autologous platelet gel is a product whose effectiveness in the treatment of diabetic ulcers has not been tested in controlled studies. We report a controlled observation on the effectiveness of autologous platelet gel in addition to standard care for treatment of chronic diabetic foot ulcers.*

Fourteen diabetic patients with lower limbs ulcers were studied. Patients were randomly assigned to one or two groups: standard care or standard care plus weekly topic application of autologous platelet gel. The two treatment groups were comparable with respect to age, sex distribution, diabetes duration and glycosylated haemoglobin. At the beginning of the treatment average wound's area was not significantly different between platelet gel treatment group and standard care group (273 ± 156 vs 170 ± 89 mm³). Average reduction rate at 5 weeks was greater in patients treated with platelet gel than in the standard care group (71.9% vs 9.2% respectively, $p < 0.05$).

In conclusion, platelet gel is effective and safe in accelerating the healing of diabetic foot ulcers.

Key-words. Diabetic ulcers, platelet gel.

Introduzione

Le ulcere diabetiche hanno un'origine multifattoriale e sono note per la lentezza con cui guariscono e per la resistenza al trattamento. Questi tipi di ulcere vanno facilmente incontro a complicanze come la gangrena e le infezioni, e spesso è necessaria l'amputazione (1). Le nuove conoscenze circa i processi biologici implicati nella chiusura delle ulcere e nella rigenerazione tessutale hanno condotto a un miglioramento nella cura

delle ulcere diabetiche. L'applicazione topica di fattori di crescita ricombinanti derivati dalle piastrine ha condotto ad alcuni successi nel trattamento delle piaghe da decubito croniche e nelle ulcere del piede diabetico (2, 3). Il gel piastrinico è un prodotto autologo semplice da preparare e poco costoso, che si è dimostrato privo di rischi ed efficace nell'accelerare la chiusura delle ferite chirurgiche (4). Inoltre, uno studio osserva-

zionale retrospettivo suggerisce che il gel piastrinico sia efficace anche nel trattamento delle ulcere diabetiche (5). Le difficoltà di controllare possibili bias di selezione e differenze sistematiche tra i gruppi rappresentano un limite insuperabile degli studi osservazionali; l'efficacia del gel autologo di piastrine non è mai stata testata, secondo le nostre conoscenze, in uno studio controllato. Pertanto, abbiamo condotto uno studio controllato sull'efficacia dell'applicazione del gel di piastrine autologo in aggiunta al trattamento standard per la cura delle ulcere croniche del piede diabetico.

Materiali e metodi

Sono stati studiati 14 pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio del piede diabetico. I pazienti eleggibili per lo studio erano affetti da ulcere di grado II/III secondo Wagner (6), presenti da almeno 8 settimane senza segni di infezione al momento del reclutamento. I partecipanti hanno dato il loro consenso informato e sono stati assegnati mediante randomizzazione a uno dei due gruppi: trattamento standard o trattamento standard con l'aggiunta dell'applicazione del gel autologo di piastrine.

Al mattino i pazienti venivano sottoposti a un miniprevio di sangue di circa 45 mL presso il nostro Centro Trasfusionale. Le piastrine venivano separate per centrifugazione a 1200 rpm per 15 minuti ottenendo un concentrato piastrinico (4-6 volte il valore basale). Dal concentrato piastrinico, per seconda centrifugazione, si ottenevano un plasma ricco di piastrine e un plasma povero di piastrine. Il plasma povero di piastrine veniva utilizzato per fornire la trombina autologa; dal plasma ricco di piastrine, invece, si otteneva il gel di piastrine autologo previa attivazione mediante calcio gluconato e trombina autologa.

Come indice della vasculopatia periferica è stato calcolato per tutti i partecipanti allo studio l'indice caviglia/braccio (indice di Winsor) e, per evitare uno sbilanciamento tra i due gruppi di trattamento, è stata applicata un procedura di stratificazione della casistica in base a questo parametro prima di procedere alla randomizzazione. I partecipanti allo studio sono stati visitati settimanalmente in giorni diversi a seconda del tipo di trattamento praticato: il nostro end point è stato l'esito dell'ulcera all'osservazione dopo 5 settimane di trattamento. L'area dell'ulcera è stata calcolata considerando l'ulcera come un'ellisse i cui diametri sono rispettivamente il lato più lungo e quello più corto dell'ulcera (7). L'area dell'ulcera è stata misurata all'inizio del trattamento (area iniziale) e dopo 5 settimane (area finale); il tasso di riduzione è stato calcola-

to come $[\text{area iniziale (mm}^2) - \text{area finale (mm}^2)]/\text{area iniziale (mm}^2)$ (8). Gli operatori che hanno misurato le ulcere non erano a conoscenza dei rispettivi trattamenti. Le variabili continue sono state confrontate usando test non parametrici, a causa della non normalità della loro distribuzione. Per confrontare le proporzioni sono stati utilizzati il test esatto di Fisher e il test di Mc Nemar. Si considerano statisticamente significative differenze con una $p < 0,05$ per il test a due code.

Risultati

I due gruppi di trattamento sono confrontabili per età, sesso, durata del diabete e valori di emoglobina glicosilata. Tutti i pazienti tranne uno per gruppo avevano un indice caviglia/braccio superiore a 0,90. Le medie delle aree iniziali erano maggiori nel gruppo di trattamento con il gel piastrinico (273 ± 156 vs 170 ± 89 mm²), ma la differenza non era statisticamente significativa. Il tasso di riduzione a 5 settimane è stato significativamente più grande nei pazienti trattati con il gel piastrinico (tab. I). Tutti i 7 pazienti assegnati al gel piastrinico sono migliorati: 2 ulcere si sono completamente chiuse e per le rimanenti 5 l'area si è ridotta in maniera significativa se confrontata con quella di partenza: da 273 ± 156 a 80 ± 75 mm², $p < 0,05$. Nelle ulcere sottoposte a trattamento standard un'ulcera si è chiusa, una è peggiorata e le aree delle rimanenti 5 ulcere sono rimaste sostanzialmente invariate (170 ± 89 vs 162 ± 168 mm², $p = 0,858$).

Discussione

A nostra conoscenza questo lavoro costituisce il primo studio controllato sull'efficacia e la sicurezza del gel di piastrine autologo per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. Non sono stati osservati effetti avversi nei pazienti trattati con gel piastrinico ed è stata osservata una significativa riduzione del diametro dell'ulcera nel gruppo trattato con gel piastrinico, ma non nel gruppo in trattamento standard. Abbiamo utilizzato un tempo di osservazione di cinque settimane come end point: questo intervallo di tempo è, in genere, troppo breve per attendersi un significativo miglioramento delle ulcere del piede diabetico con il trattamento standard da solo. Le piastrine sono la principale fonte di una famiglia di fattori di crescita (GF): epidermal GF, transforming GF e platelet derived GF, che sono tutti coinvolti nei processi biologici di guarigione delle ulcere e di rigenerazione tissutale (2). Il gel piastrinico è un prodotto autologo che non espone il

Tab. I. Dati clinici dei pazienti e dimensioni delle ulcere per gruppo di trattamento

	Gel piastrinico (n = 7)	Trattamento standard (n = 7)	p
Sesso (uomini)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	0,592
Età (anni)	61,1 ± 9,4	58,1 ± 7,8	0,528
Durata del diabete (anni)	16,3 ± 7,9	19,7 ± 9,9	0,487
Indice caviglia/braccio	0,95 ± 0,18	1,02 ± 0,10	0,349
HbA_{1c} (%)	9,5 ± 1,7	8,8 ± 1,7	0,446
Area iniziale (mm²)	273 ± 156	170 ± 89	0,156
Area a 5 settimane (mm²)	80 ± 75	162 ± 168	0,269
Differenza fra le aree (mm²)	193 ± 117	8 ± 108	0,010
Tasso di riduzione (%)	71,9 ± 22,5	9,2 ± 67,8	0,039
Guarigione completa o riduzione di almeno il 50% *	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,286
*OR verso trattamento standard 6,2 (95%, IC 0,6-63,0)			

paciente a infezioni iatrogene o a reazioni immuni; la sua produzione è rapida e semplice e considerevolmente meno costosa se comparata con i costi dei fattori di crescita ricombinanti (3). Le evidenze più forti a favore dell'efficacia del gel piastrinico per il trattamento delle ulcere del piede diabetico provengono da un ampio studio osservazionale che ha valutato, in modo retrospettivo, l'impatto dell'uso del gel di piastrine sull'andamento delle ulcere diabetiche in un periodo di 32 settimane (5). A differenza degli studi controllati, gli studi osservazionali, specie se retrospettivi, sono soggetti a bias di selezione e un appropriato controllo delle differenze sistematiche tra i gruppi di trattamento non è sempre attuabile. Nel nostro studio il controllo dei bias di selezione e dei fattori confondenti sistematici sono stati ottenuti mediante l'assegnazione casuale dei pazienti a due gruppi di trattamento e l'utilizzo di un protocollo di trattamento standard e assolutamente uguale nei due gruppi a eccezione dell'uso del gel di piastrine.

Una possibile limitazione dello studio consiste nel fatto che, nonostante l'assegnazione casuale, la dimensione

delle ulcere era maggiore nel gruppo di trattamento rispetto a quello di controllo, tuttavia, le differenze non erano statisticamente significative e, in ogni caso, questo potrebbe avere inficiato i dati solo nel senso di una sottostima dell'impatto del gel.

I nostri risultati su osservazioni controllate, sebbene ottenuti su un piccolo gruppo di pazienti, supportano la sicurezza e l'efficacia del gel piastrinico in aggiunta al trattamento standard nell'accelerare il processo di guarigione delle ulcere nel piede diabetico, riducendo i costi e i disagi dei pazienti. Affinché l'efficacia del gel di piastrine autologo sia inequivocabilmente stabilita, occorrono tuttavia osservazioni su campioni più numerosi e protratte più a lungo nel tempo per valutare l'impatto su end point critici come la completa guarigione delle ulcere e la prevenzione delle amputazioni.

Bibliografia

1. American Diabetes Association: Consensus development conference on diabetic wound care. *Diabetes Care* **22**, 1354-1360, 1999
2. Singer AJ, Clark RA: Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* **341** (10), 739-746, 1999
3. Wieman TJ, Janice M, Yachin S: Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diabetes Care* **21**, 822-827, 1998
4. Robert E, Marx et al: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone graft. *Oral and Maxillofac Surgery* **85** (6), 1998
5. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA: Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* **24**, 483-488, 2001
6. Wagner FW Jr: Treatment of diabetic foot. *Compr Ther* **10** (4), 29-38, 1984
7. Houghton E, Kippen C: Current methods of measuring ulcers. A review. *J Am Podiatr Med Assoc* **87** (8), 358-359, 1997
8. Johnson JD: Using ulcer surface area and volume to document wound size. *J Am Podiatr Med Assoc* **85** (2), 91-95, 1995

Corrispondenza a: Dott.ssa Olga Vaccaro, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli
e-mail: ovaccaro@unina.it

Pervenuto in Redazione il 22/3/2004 – Accettato per la pubblicazione il 20/7/2004