

Trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico

Documento di consenso Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM)

Il piede diabetico è una complicanza cronica del diabete altamente invalidante. Colpisce pazienti con neuropatia e/o vasculopatia periferica e per tale motivo si può definire la complicanza delle complicanze.

Tradizionalmente la neuropatia periferica è stata considerata responsabile del piede diabetico ma, in realtà, nei pazienti diabetici i dati epidemiologici dimostrano una elevata prevalenza della vasculopatia periferica (1, 2) e, in particolare, essa viene riscontrata nel 50% dei casi di lesioni agli arti inferiori (3), associata o meno a neuropatia periferica.

La presenza di neuropatia può mascherare i sintomi clinici della vasculopatia periferica, come la *claudicatio* e il dolore a riposo, per cui l'ulcera che non riesce a guarire e la gangrena stessa di aree più o meno estese del piede possono essere le manifestazioni iniziali di una vasculopatia misconosciuta fino a quel momento.

Il piede diabetico colpisce in genere pazienti con lunga durata di malattia, con possibili diverse comorbidità e particolarmente fragili e complessi da gestire clinicamente.

È proprio in considerazione di questa elevata comorbidità, soprattutto cardiovascolare, che non bisogna focalizzare la propria attenzione esclusivamente sulla lesione a carico del piede ma bisogna piuttosto valutare il paziente nella sua interezza, non trascurando le varie componenti cliniche che possono minare la vita del paziente e influenzare pesantemente l'esito del trattamento finalizzato alle problematiche del piede. Sarebbe un errore reputare il piede come separato dal resto del corpo perché il piede diabetico è una manifestazione locale di una condizione sistemica.

Un altro aspetto da tenere presente è la complessità delle manifestazioni del piede diabetico, dove problematiche di ischemia e neuropatia si intersecano con problematiche di biomeccanica, infezione, riparazione delle ferite ecc.

Tutta questa varietà di componenti rende praticamente inapplicabile un approccio monospecialistico ed è invece altamente auspicabile un approccio di team multidisciplinare in grado di garantire il recupero funzionale del piede insieme, ovviamente, laddove è possibile, all'ottimizzazione delle condizioni cliniche del paziente. L'*équipe* multidisciplinare deve includere figure professionali che abbiano competenze specialistiche diversificate, come diabetologo, chirurgo vascolare, radiologo interventista, ortopedico, infettivologo, cardiologo, tecnico ortopedico e podologo.

L'approccio multidisciplinare è risultato essere la formula vincente in tante esperienze riportate in letteratura (4, 5).

L'elevata prevalenza dell'arteriopatia periferica (PAD) nei pazienti diabetici in generale (1-3) è dovuta alla natura stessa della malattia, considerata a tutti gli effetti un "equivalente di malattia cardiovascolare". Non bisogna quindi sottovalutare l'influenza dell'allungamento della vita media e della maggiore durata di malattia e nei diabetici in insufficienza renale terminale il ruolo

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.acccmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.acccmed.org>

del trattamento dialitico, che rappresenta una condizione peggiorativa (6).

Da questo quadro emerge il peso che questa complicanza viene ad avere, sia per il singolo paziente sia per la collettività, per la cronicità del quadro e per il non infrequente ricorso all'amputazione maggiore.

È necessario sottolineare che, nonostante il progressivo incremento della prevalenza della PAD nei pazienti diabetici, in Italia il numero delle amputazioni maggiori si è ridotto, a fronte di un graduale aumento degli interventi di rivascularizzazione distale (7).

A questo punto vanno fatte alcune considerazioni:

1. in Italia abbiamo una lunga tradizione in tema di rivascularizzazione distale e siamo tra i pochi paesi dove la rivascularizzazione nei diabetici viene effettuata di routine (8-11)
2. dati italiani indicano che la prevalenza delle amputazioni maggiori è tra le più basse in Europa (7)
3. i dati *Eurodiab* (ricavati da 14 centri di terzo livello presenti in Europa) pongono quelli italiani ai primi posti in termini di *outcomes* clinici quali:
 - percentuale più alta di guarigione delle lesioni
 - più bassi livelli di amputazione (3, 12).

In virtù di queste considerazioni, riteniamo opportuno produrre un documento di consenso sul trattamento della vasculopatia periferica del paziente diabetico, redatto sulla base dell'esperienza clinico-assistenziale italiana, che dia alla comunità scientifica un indirizzo nella gestione di questa complicanza in termini di salvataggio d'arto.

Per la definizione del documento facciamo riferimento alla specifica letteratura internazionale degli ultimi 20 anni e in particolare alla letteratura internazionale prodotta da gruppi italiani nello stesso periodo, che si caratterizza per la particolare numerosità dei casi trattati e per il ricorso sempre più frequente al trattamento endovascolare (8-11, 13-15).

Epidemiologia e prevalenza

L'esame della letteratura indica una prevalenza della vasculopatia periferica variabile in funzione delle caratteristiche della casistica esaminata. Infatti, in una recente revisione della letteratura Jude riporta una prevalenza compresa tra l'8 e il 30% dei diabetici (1). Faglia riporta un valore intorno al 22% nei diabetici tipo 2 neodiagnosticati (2), mentre Prompers riporta un valore di circa il 50% nei pazienti diabetici con ulcera (3).

Caratteristiche dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico

La vasculopatia periferica nel soggetto diabetico è una patologia ostruttiva su base aterosclerotica, a localizzazione sistemica, ma con alcune peculiarità delle caratteristiche istopatologiche, soprattutto per la maggiore incidenza di calcificazioni vascolari (16-22).

I pazienti diabetici con patologia arteriosa periferica sono generalmente più giovani, presentano un *body mass index* (BMI) maggiore, sono più spesso neuropatici e manifestano un più alto numero di co-morbilità di tipo cardiovascolare rispetto alla popolazione non diabetica.

Le peculiarità cliniche dell'arteriopatia ostruttiva nel diabetico sono la sua rapida progressione e, diversamente dalla popolazione non diabetica, la sua espressione topografica che è prevalentemente distale e bilaterale. Inoltre, le pareti arteriose sono molto spesso calcifiche e prevalgono le occlusioni rispetto alle stenosi.

La naturale risposta adattativa alla riduzione di flusso all'interno di un vaso arterioso è la neoangiogenesi, ma nel soggetto diabetico questa è ridotta e con essa la capacità di generare circoli collaterali di compenso (23-29).

Particolarità biologiche

L'endotelio svolge una funzione critica nel mantenimento del flusso sanguigno e della integrità parietale. In condizioni fisiologiche favorisce la vasodilatazione, contrasta l'adesione dei monociti e presenta caratteristiche antitrombotiche e fibrinolitiche.

Le manifestazioni vascolari associate al diabete mellito (macroangiopatia diabetica) risultano da una disfunzione severa dei componenti fisiologici più rappresentativi, quali le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce e le piastrine.

Nel diabete sia tipo 1 (DMT1) sia tipo 2 (DMT2) i meccanismi alla base di una disfunzione vascolare sembrano essere riconducibili all'iperglicemia, allo stress ossidativo, alla formazione di AGE (prodotti di glicosilazione avanzata) e ad alterati livelli di PCR (proteina C reattiva).

In aggiunta, nel DMT2 il costante e persistente stato di infiammazione dell'endotelio altera la funzione vascolare e di conseguenza riveste un importante ruolo nell'eziologia della patologia aterosclerotica (30, 31).

Fisiologicamente l'ossido nitrico (NO) è un potente vasodilatatore che inibisce l'attivazione delle piastrine, la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Nel diabete mellito la capacità di vasodilatazione mediata dal NO è compromessa, risultando in una aumentata suscettibilità della parete arteriosa a meccanismi di aterosclerosi (3).

È l'iperglicemia cronica che porta sia alla inibizione della produzione di NO per inattivazione del suo enzima di sintesi, sia a un incremento della formazione di radicali liberi, con aumento dello stress ossidativo. Gli acidi grassi liberi, liberati in eccesso dall'insulino-resistenza, riducono ulteriormente l'omeostasi del NO.

Un ruolo determinante nel danno endoteliale e nella progressione della placca aterosclerotica è svolto dalla persistenza di uno stato pro-infiammatorio (16, 32).

Il diabete, inoltre, favorisce uno stato procoagulativo per una maggiore aggregazione piastrinica stimolata da fattori intrinseci di attivazione delle piastrine e non bilanciata dall'azione degli inibitori endogeni, che appaiono diminuiti.

Inoltre, i pazienti diabetici hanno una incrementata espressione di molecole di adesione sulla parete piastrinica. A queste alterazioni si aggiunge una coagulazione alterata sia per aumentati livelli di fibrinogeno, PAI-1, fattore VII, fattore tissutale e di tutti i fattori procoagulativi, sia per ridotti livelli di anti-trombina III e proteina C e di anticoagulanti endogeni. Quindi, in aggiunta a un potenziamento della funzione piastrinica, l'anomalo stato coagulativo aggrava la progressione della placca aterosclerotica e di conseguenza la pone a rischio di rottura, oltre a favorire un'occlusione trombotica dell'arteria. La trombosi è stata dimostrata sulle lesioni aterosclerotiche delle coronarie dell'aorta e delle carotidi, mentre a carico degli arti inferiori è un evento estremamente raro (33, 34).

Particolarità anatomiche

La distribuzione anatomica delle lesioni arteriose degli arti inferiori è differente tra la popolazione diabetica e quella non diabetica. Nel soggetto diabetico la PAD coinvolge più comunemente i vasi al di sotto del ginocchio, le arterie tibiali e la peroniera, è simmetrica e multisegmentale e le stenosi possono interessare anche i vasi collaterali (35, 36).

Anche la severità della lesione arteriosa è diversa tra le due popolazioni; infatti, il soggetto diabetico presenta un

maggior numero di steno-ostruzioni a livello di femorale profonda, poplitea, peroniera, tibiale anteriore e posteriore, fino a coinvolgere le arterie plantari del piede (37, 38). La caratterizzazione della tipologia e dell'estensione delle lesioni arteriose è fondamentale per definire la prognosi clinica. Infatti, nel soggetto diabetico un interessamento dei vasi infrapoplitei si associa a un elevato rischio di amputazione maggiore se i vasi non sono sottoposti a rivascolarizzazione distale (39).

Messaggi chiave

- La vasculopatia periferica è una complicanza del diabete diffusa, presente in oltre il 50% dei pazienti con ulcera.
- Ha una localizzazione prevalentemente distale e simmetrica, con rapida progressione.
- Nel diabete sia tipo 1 sia tipo 2 i meccanismi patogenetici ed evolutivi sono riconducibili all'iperglicemia cronica.

Evoluzione e prognosi

Il quadro clinico d'esordio è raramente sintomatico (*claudicatio* e dolore a riposo), mentre più frequentemente aprono la scena clinica lesioni caratteristiche di fasi più avanzate di malattia (lesioni ischemiche e gangrena). Per tale motivo le classificazioni cliniche correntemente in uso sono poco e male applicabili al diabetico ed è più opportuno utilizzare la classificazione delle lesioni della *Texas University* (40). La PAD, presente nel 50% dei pazienti diabetici con lesioni ulcerative, ha ormai consolidato il suo ruolo come fattore prognostico per amputazione maggiore.

La prognosi negativa delle lesioni ulcerative ischemiche diabetiche è probabilmente legata al coesistere di fattori, quali la distribuzione anatomica delle lesioni arteriose, l'infezione, la neuropatia, l'insufficienza renale e la concomitante presenza di altre manifestazioni vascolari che coinvolgono il distretto coronarico e cerebrale.

Circa il 27% dei soggetti diabetici con vasculopatia periferica va incontro nei 5 anni successivi a una progressione della patologia e il 4% dei soggetti è sottoposto ad intervento di amputazione maggiore; circa il 20% manifesta un evento cardiovascolare (infarto del miocardio, *ictus cerebri*).

Ancora più grave è la prognosi di pazienti diabetici con ischemia critica dell'arto: il 30% può andare incontro ad amputazione maggiore e il 20% muore entro un anno per patologia cardiovascolare (41).

La non rivascularizzazione, al pari della presenza di lesioni arteriose a livello dei vasi sotto al ginocchio, si è confermata essere un fattore predittivo indipendente di amputazione (14). Anche l'infezione e la dialisi sono fattori prognostici indipendenti sull'evento amputazione maggiore.

Inoltre, la mortalità è più elevata nei soggetti non rivascularizzati e la patologia cardiaca è risultata la causa maggiore di decesso. Se la storia di patologia cardiaca rappresenta un fattore di rischio indipendente per una aumentata mortalità nel soggetto diabetico, anche l'età, la dialisi e l'impossibilità di una procedura di rivascularizzazione distale costituiscono determinanti indipendenti di bassa sopravvivenza (15).

Il rischio della coesistenza di una cardiopatia ischemica in un paziente diabetico con vasculopatia periferica è del 50% e negli ultimi decenni numerosi studi hanno messo in evidenza come in questa categoria di pazienti si verifichi un incremento del numero di decessi per eventi cardiovascolari con il peggiorare della PAD (42-44).

Riconoscere quindi la presenza di una condizione di vasculopatia periferica nel paziente diabetico è fondamentale per l'elevato rischio associato di morbilità e mortalità cardiovascolare.

La contemporanea presenza di ischemia miocardica silente e non nota, significativamente più frequente nei diabetici rispetto ai non diabetici (45-47), deve indurre il clinico ad attuare nel diabetico con vasculopatia periferica un approfondimento diagnostico anche del distretto coronarico per smascherare una possibile coronaropatia associata.

Nel diabetico con vasculopatia periferica anche la frequente associazione di insufficienza renale cronica (IRC) in trattamento emodialitico contribuisce a rendere più complessa la gestione clinica.

Le peculiarità che contraddistinguono tale condizione clinica sono la maggiore severità e la più rapida progressione del danno vascolare periferico e sistemico rispetto ai diabetici non in IRC terminale. L'infiammazione, lo stato protrombotico, lo stress ossidativo, l'insulino-resistenza e la cistatina C sono stati tutti associati all'aumentata prevalenza di PAD nei diabetici in trattamento dialitico. Caratteristiche morfologiche principali dell'arteriopatia ostruttiva periferica (AOP) nel soggetto diabetico in trattamento dialitico sono le diffuse calcificazioni vascolari, il coinvolgimento prevalente delle arterie più distali infra-poplitee e dell'alterata microcircolazione. La patologia renale è tra i più importanti

fattori che determinano l'andamento sfavorevole di una lesione ulcerativa. La dialisi è tra i più rilevanti fattori di rischio di ulcerazione e amputazione in pazienti diabetici (3, 48).

La procedura di rivascularizzazione distale in pazienti dializzati rappresenta una sfida per l'alta suscettibilità alle infezioni, la scarsa capacità di guarigione delle lesioni ulcerative (anche a causa dell'uremia) e la maggiore complessità dell'AOP, che si complica ulteriormente per la presenza di marcate calcificazioni delle pareti vasali. In questa categoria di pazienti il rischio di amputazione maggiore è 4,7 volte più alto rispetto ai soggetti non dializzati (6).

Inoltre, i diabetici con insufficienza renale manifestano un maggior numero di complicanze peri-operatorie - tra cui sepsi e insufficienza cardiaca - e il tasso di mortalità a seguito di trattamento di rivascularizzazione chirurgica è notevole (*range* 2,4-13%). L'infarto miocardico è la più frequente causa di morte ed è la stessa severità del quadro renale nelle sue differenti fasi di patologia ad influenzare il rischio di infarto miocardico e morte (6, 49).

Nonostante la complessità della gestione sia generale sia locale dei pazienti diabetici con ischemia dell'arto in trattamento dialitico, gli ultimi dati mostrano dei risultati favorevoli per quanto riguarda il salvataggio d'arto, con una percentuale a un anno pari a 65-75% (50).

Messaggi chiave

- *Clinicamente il soggetto diabetico presenta raramente manifestazioni sintomatiche iniziali tipiche della vasculopatia periferica (claudicatio, dolore a riposo) per la frequente concomitanza di una neuropatia sensitivo-motoria.*
- *Per tali motivi non sono utilizzabili le classificazioni della PAD in uso per i non diabetici.*
- *Frequentemente le manifestazioni iniziali sono lesioni ischemiche, ulcere e gangrena.*
- *È opportuno utilizzare la classificazione delle lesioni della Texas University.*
- *La coesistenza di una cardiopatia ischemica (anche silente) nel diabetico con PAD è del 50%; è necessario quindi un approfondimento diagnostico anche nei distretti coronarico e carotideo.*
- *I pazienti diabetici in IRC e dialisi hanno una PAD più severa, più rapidamente progressiva e di più difficile trattamento.*

Percorso diagnostico per livello di cura

Il percorso diagnostico per livello di cura fa riferimento al set minimo di esami che deve essere garantito qualora si sospetti una vasculopatia periferica. È ovvio che i centri che fanno prevalentemente screening e gestione delle lesioni meno complesse dovranno effettuare esami non invasivi che permettano di inquadrare il paziente come ischemico o meno e soprattutto di valutare l'eventuale peso negativo della componente ischemica sulla evoluzione della lesione ulcerativa.

È importante sottolineare la necessità di un tempestivo invio del paziente a centri specializzati e multidisciplinari qualora la lesione risulti ischemica. I dati della letteratura dimostrano lo scarso potenziale riparativo delle lesioni ischemiche e l'elevato rischio che una sovrapposizione infettiva possa trasformare in gangrena una lesione originariamente modesta. Tale rischio aumenta con l'aumentare della durata della lesione e il perdurare di un trattamento inefficace in assenza di idonea rivascolarizzazione.

La ricerca della vasculopatia periferica deve essere fatta in tutti i soggetti diabetici con ulcera ai piedi.

La valutazione non invasiva inizia dalla ricerca dei polsi arteriosi (femorale, popliteo, pedidio e tibiale posteriore). In realtà, mentre la palpazione dei polsi ha un indubbio valore in caso di indagini epidemiologiche, essa ha limiti evidenti quando si vuole verificare la presenza di una componente ischemica in un paziente con ulcerazione in atto. In particolare, il polso pedidio può essere assente fino al 30% di pazienti esenti da patologia vascolare, ha scarsa riproducibilità e a volte può essere apprezzabile nonostante l'ischemia. Il polso tibiale posteriore sembra essere più affidabile e dare informazioni più certe sulla esistenza o meno di una condizione ischemica. Deve essere enfatizzato che nei diabetici anche l'occlusione di una sola arteria tibiale o l'interruzione della sola arcata plantare può portare all'ulcera ischemica.

Va pertanto sottolineato che anche la presenza di un singolo polso tibiale ben palpabile non esclude la natura ischemica dell'ulcera.

In ogni caso il limite più grande della valutazione dell'ischemia con l'utilizzo dei polsi è dato dal fatto che un polso assente non ci dà alcuna informazione sul deficit di perfusione e quindi sul potenziale riparativo della lesione stessa (51). In un'ampia *survey* di diabetici con ulcera e ischemia periferica Apelqvist indica in >50% i pazienti che non sarebbero stati catalogati come

ischemici se oltre la palpazione dei polsi non fossero stati sottoposti a valutazione strumentale (52).

Inoltre, metodiche semeiologiche come la ricerca del polso femorale o i cambiamenti di colore del piede in funzione della posizione, comunemente usate nei non diabetici, possono essere influenzate da molti fattori confondenti per cui nel diabetico la diagnosi di vasculopatia periferica con sole manovre semeiologiche viene considerata una scienza inesatta (53, 54).

È evidente che in presenza di un'ulcera è necessario effettuare una valutazione più oggettiva, anche perché questa deve guidarci nella scelta terapeutica e in particolare nella indicazione a un eventuale intervento di rivascolarizzazione.

La valutazione non invasiva dei pazienti diabetici con ischemia dell'arto può essere fatta con varie metodiche, ciascuna con vantaggi, svantaggi e soprattutto limiti, per cui molto spesso è necessario integrarle tra loro.

L'indice pressorio caviglia braccio (*ankle/brachial index*, ABI) è definito dal rapporto tra pressione sistolica alla caviglia e pressione sistolica al braccio ed è considerato uno dei test di riferimento per la ricerca di una eventuale vasculopatia periferica in quanto riproducibile, sensibile e specifico. Nei diabetici il rapporto ABI andrebbe calcolato con la pressione sistolica alla caviglia minore tra quelle rilevate alla TA (tibiale anteriore) e alla TP (tibiale posteriore) (55).

L'*American Diabetes Association* raccomanda lo screening con l'ABI in tutti i diabetici >50 anni e in tutti quelli anche più giovani insulinodipendenti ma con altri fattori di rischio cardiovascolare. In base al valore dell'ABI è possibile stimare l'entità della compromissione vascolare periferica. Il valore di ABI 0,91-1,30 è indice di normalità; 0,70-0,90 indice di compromissione iniziale; 0,40-0,69 indice di compromissione significativa; <0,40 indice di una compromissione grave (56). Dal punto di vista clinico in presenza di un'ulcera un valore di ABI >0,7 è indicativo di una perfusione diminuita ma comunque sufficiente a garantire la guarigione della lesione stessa. In ogni caso un ABI ridotto è un predittore importante di eventi cardiovascolari e morte prematura. Un ABI >1,30 segnala che le arterie sono scarsamente compressibili per la esistenza di estese calcificazioni di parete, ma non esclude la presenza di vasculopatia periferica (57). Tale valore ha già di per sé delle implicazioni prognostiche negative in quanto correla con la neuropatia periferica (58) e rappresenta un fattore di rischio per eventi cardiovascolari (59), ma

per quanto riguarda la vasculopatia periferica non viene considerato un valore diagnostico. In alcuni casi, sempre per effetto delle calcificazioni, l'ABI può avere un valore falsamente normale, ma in questo contesto l'esame obiettivo del piede, come pure la ricerca dei polsi, possono aiutare nella diagnosi di vasculopatia periferica (60). Le calcificazioni di parete sono comuni nei soggetti diabetici di lunga durata, nei soggetti in dialisi (maggiormente se diabetici) e negli anziani.

Test correntemente utilizzati per superare il problema delle calcificazioni sono la misurazione della pressione all'alluce e il rapporto tra la pressione sistolica all'alluce e la pressione sistolica brachiale (*toe/brachial index*, TBI) (61). Questo è possibile perché i vasi delle dita sono generalmente risparmiati dalle calcificazioni. In condizioni di normalità la pressione all'alluce è circa 30 mmHg meno della pressione alla caviglia e il TBI è >0,75. Un TBI <0,75 è indicativo di vasculopatia periferica, ma valori assoluti >50 mmHg sono comunque rivelatori di una perfusione adeguata a garantire la guarigione di un'ulcera nei pazienti diabetici. Negli stessi soggetti un valore <50 mmHg segnala un'ischemia critica, come pure valori di TBI <0,3 sono indicativi di una perfusione insufficiente per una guarigione. Tale test appare di difficile applicazione nei pazienti con gangrena digitale.

Un test di approfondimento è l'ossimetria transcutanea che misura la tensione cutanea di ossigeno ($tcPO_2$). Trova indicazione nei pazienti diabetici con lesioni ulcerative o gangrena, *claudicatio* o dolore a riposo in quanto è una misura della presenza e della severità della patologia vascolare e soprattutto è in grado di dare informazioni sul potenziale riparativo di una lesione (62). Valori <30 mmHg esprimono uno scarso potenziale riparativo.

Il valore di riferimento è circa 50 mmHg. Il rapporto tra valore di $tcPO_2$ e livello di perfusione non ha un andamento lineare perché valori uguali a zero non sono indicativi, in realtà, di assenza di flusso quanto, piuttosto, di una grave ischemia in cui tutto l'ossigeno disponibile è consumato a livello dei tessuti. Esiste tutta una serie di condizioni in cui il valore dell'esame deve essere preso con cautela, ad esempio quando è presente un edema periferico oppure una cellulite diffusa che possono influenzare la rilevazione e dare valori inattendibili.

La $tcPO_2$ è utilizzata anche per la definizione dei livelli di amputazione in quanto in grado di predire con buona probabilità la guarigione della ferita chirurgica

quando ci sono valori >50 mmHg; tale guarigione appare incerta con valori tra 30 e 50, improbabile con valori <30 (63).

Per completare lo studio morfologico-funzionale dell'albero vascolare si pone l'indicazione all'esecuzione di un ecocolor-Doppler (ECD) (64).

Sarà cura del singolo centro decidere se le informazioni fornite sono sufficienti per avviare il paziente alla rivascolarizzazione oppure se sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici mediante angio-RM (ARM) o angio-TC. È da sottolineare che le linee guida dell'ACC/AHA (*American Heart Association/American College of Cardiology*) raccomandano l'utilizzo dell'ARM rispetto all'angio-TC per la migliore definizione e i minori rischi derivanti dalla tecnica stessa (65).

L'arteriografia, esame invasivo, non va mai considerata come tecnica diagnostica di per sé, ma rappresenta la prima fase dell'approccio terapeutico. Essa potrà essere proposta a scopo diagnostico esclusivamente nei casi in cui le altre metodiche abbiano fallito nella definizione della topografia della malattia arteriosa stenotrostruttiva.

Diagnostica vascolare propedeutica alla rivascolarizzazione

La valutazione pre-intervento di salvataggio d'arto del paziente diabetico è attualmente uno dei temi più dibattuti in quanto la necessità di ottenere una caratterizzazione il più possibile ampia del distretto vascolare arterioso con vasculopatia avanzata si scontra sia con l'esigenza di essere il meno invasivi possibile sia con i costi elevati delle tecniche diagnostiche più moderne.

Nonostante il tumultuoso progresso delle tecniche d'imaging vascolare non si è tuttavia giunti ad avere una tecnica *gold standard* che soddisfi tutte le necessità diagnostiche.

Una corretta valutazione del paziente con vasculopatia periferica non può limitarsi allo studio degli arti inferiori, ma deve comprendere i vasi epiaortici, l'aorta addominale e le arterie renali. Questa valutazione spesso non viene eseguita, con conseguente aumento delle complicanze associate all'intervento.

Le tecniche vascolari attualmente utilizzate nello studio vascolare sono: l'ECD, l'angio-TC e l'ARM.

L'ECD è considerato la tecnica di prima istanza nello studio vascolare, tanto da essere ritenuto in molti cen-

tri un esame esaustivo ai fini di una valutazione pre-procedurale.

Il principale vantaggio di questa tecnica è certamente correlato a una elevata sensibilità e specificità associate alla non invasività (66). Inoltre, lo studio ECD ha la peculiarità di poter fornire informazioni sull'emodinamica dell'arteriopatia ostruttiva e sullo stato del *run-off*. Tuttavia, questa tecnica è sempre stata limitata da due principali fattori: l'operatore-dipendenza e le condizioni del paziente (67). In centri a elevato volume di esami i risultati del Doppler sono sicuramente meno condizionati da questi fattori, sebbene una valutazione completa che comprenda le arterie renali, l'aorta addominale, gli assi iliaci, gli assi femoro-poplitei e i vasi di gamba necessiti di tempi tecnici maggiori.

L'utilizzo di tecniche di studio di seconda istanza, quali la angio-TC e la ARM, ha permesso di ottenere immagini panoramiche e ripetibili che consentono non soltanto la pianificazione dell'intervento, ma anche la valutazione contemporanea di eventuali altre sedi di patologia vascolare in pochi minuti (68). Limiti di queste tecniche sono il costo significativo e la ridotta disponibilità.

La ARM sta acquisendo sempre più un ruolo importante nella diagnostica pre-rivascolarizzazione anche grazie alle bobine di nuova generazione che, mediante l'ampia panoramicità ottenibile, permettono di estendere lo studio dal circolo intracranico all'arcata plantare, utilizzando peraltro mezzi di contrasto che non hanno nefrotossicità. Nella maggior parte dei distretti vascolari le performance in termini di sensibilità e specificità della RM sono estremamente elevate, fino a valori sovrapponibili all'angiografia standard a livello del distretto aorto iliaco, degli assi femoro poplitei e a livello renale e carotideo. I principali limiti sono correlati alla contaminazione venosa a livello del piede, alla mancanza di informazioni sul tipo di placca che determina la stenosi (calcifica, lipidica o fibrosa), alla presenza di artefatti ferromagnetici (stent metallici, artroprotesi con assenza di segnale a tale livello) e alle controindicazioni generali allo studio RM (*pace-maker*, claustrofobia, protesi o suture metalliche) (69-71).

L'angio-TC multistrato è considerata ad oggi l'esame *gold standard* nella maggior parte dei distretti vascolari, con valori di sensibilità e specificità sovrapponibili alla arteriografia. Rispetto alla RM questa tecnica risente meno di artefatti ferromagnetici ed è in grado di caratterizzare in modo ottimale il tipo di placca che causa la steno-ostruzione, permettendo di scegliere il

tipo di tecnica e di materiale più idonei a ogni singola procedura. Oltre a ciò, rispetto alla RM, può fornire informazioni aggiuntive sui parenchimi circostanti e sulla eventuale presenza di comorbidità associate. Inoltre, l'evoluzione tecnologica in questo settore ha consentito di ridurre al minimo i tempi di acquisizione (che arrivano ad essere di pochi secondi) e di portare a valori accettabili la dose di radiazioni al paziente. Il principale limite di questa tecnica rimane l'utilizzo di mezzi di contrasto organo-iodati che, sebbene in una percentuale sempre minore, possono avere un effetto nefrotossico in questa specifica categoria di pazienti, soprattutto se si considera che a questo studio deve associarsi il trattamento endovascolare con arteriografia relativa e con utilizzo dello stesso tipo di contrasto (70, 71).

Messaggi chiave

- *La ricerca della vasculopatia periferica deve essere fatta in tutti i soggetti diabetici con ulcera ai piedi.*
- *L'ABI (o in alternativa il TBI) è considerato un buon test di screening.*
- *Nel diabetico la diagnosi di vasculopatia periferica con solo manovre semeiologiche non è affidabile.*
- *La valutazione non invasiva della PAD nei diabetici comporta l'integrazione di diversi esami.*
- *La tcPO₂ è in grado di predire il potenziale riparativo della lesione ischemica o ulcerativa.*
- *L'ecocolor-Doppler fornisce informazioni morfologiche e funzionali e ha elevata sensibilità e specificità.*
- *L'angio-RMN o l'angio-TC vanno effettuate quando sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici.*
- *L'arteriografia non va mai considerata un esame esclusivamente diagnostico.*

La terapia medica

Al momento attuale non sono presenti in letteratura dati relativi al trattamento medico della vasculopatia periferica nel diabetico in alternativa alla rivascolarizzazione. È invece importante sottolineare il ruolo della correzione dei fattori di rischio modificabili per malattia cardiovascolare soprattutto nella fase perioperatoria e nel follow-up dei pazienti rivascolarizzati.

Vasodilatatori

Nel trattamento della AOP nei pazienti diabetici la te-

rapia medica con prostanoidi, intesa come infusione endovena di analogo stabile della prostaciclina (PGI₂) iloprost/alprostar per 3–4 settimane, non rappresenta una alternativa alla rivascolarizzazione chirurgica (72).

Non sono stati effettuati trial clinici randomizzati e controllati di confronto di efficacia con la terapia chirurgica nei pazienti con ischemia critica (CLI), né si potranno organizzare per la problematica etica.

La terapia con prostanoidi nel trattamento dell'ischemia cronica degli arti inferiori assume rilevanza nell'alleviare il dolore in attesa della rivascolarizzazione chirurgica e nel migliorare la perfusione post-rivascolarizzazione e la qualità di vita (73).

Antiaggreganti/anticoagulanti

Per quanto riguarda la terapia antitrombotica/anticoagulante nella prevenzione primaria e secondaria dell'arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori consigliamo le linee guida pratiche della *American College of Chest Physicians* 9th del 2012 (74), tenendo presente che il diabete condiziona comunque uno stadio di rischio superiore e una documentata resistenza agli antiaggreganti (75, 76).

In pazienti diabetici con età >50 anni asintomatici per PAD si deve attuare la prevenzione primaria utilizzando monoterapia giornaliera con aspirina (75–100 mg) a lungo termine, come suggerito anche per gli eventi cardiovascolari. Per la prevenzione secondaria vanno distinti i diversi stadi:

- PAD sintomatica (*claudicatio intermittens*): aspirina (75–100 mg/die) o clopidogrel (75 mg/die). Sconsigliati la doppia antiaggregazione e gli anticoagulanti;
- PAD con *claudicatio intermittens* e riduzione della capacità di esercizio fisico (senza lesioni): cilostazolo (100–200 mg/die) in aggiunta ad aspirina (75–100 mg/die) o clopidogrel (75 mg/die). Sconsigliati la pentossifillina, gli eparinoidi e prostanoidi;
- CLI ovvero PAD sintomatica e ischemia critica/dolore a riposo/lesioni ischemiche in attesa di rivascolarizzazione: aspirina (75–100 mg/die) o clopidogrel (75 mg/die);
- prima e dopo PTA: doppia antiaggregazione con aspirina (75–100 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die) per un mese e a seguire singola antiaggregazione a lungo termine;
- dopo by-pass: doppia antiaggregazione con aspirina (75–100 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die) per un anno piuttosto che singola antiaggregazione e anticoagulante;

- le linee guida della Società Europea di Chirurgia Vascolare riportano che nei primi 6 mesi dopo una rivascolarizzazione chirurgica l'utilizzo di anticoagulanti orali aumenta la pervietà primaria del *graft*, sebbene non se ne tragga una raccomandazione di grado elevato (77).

Il ruolo dei più moderni anticoagulanti è ancora da valutare soprattutto in termini di costo/efficacia e di rischio di sanguinamento rispetto all'indubbio vantaggio dei meno frequenti controlli ematochimici di cui essi necessitano.

Messaggi chiave

- Non vi sono evidenze sull'uso di terapia medica nella PAD del diabetico in alternativa alla rivascolarizzazione.
- È fondamentale la correzione dei fattori di rischio nella fase perioperatoria e nel follow-up.
- I vasodilatatori non trovano indicazione nella PAD del diabetico.
- La terapia antiaggregante è sempre consigliata nei diabetici con PAD.

Il paziente non rivascolarizzabile o candidato ad amputazione primaria

Utilizzo cellule staminali

Una quota di pazienti diabetici, fortunatamente sempre più piccola, presenta un quadro di ischemia critica non rivascolarizzabile. La loro prognosi a un anno risulta essere particolarmente severa; da qui deriva la necessità di individuare nuove strategie di cura. Tra queste è stata recentemente proposta la rivascolarizzazione "non chirurgica" con l'utilizzo di cellule staminali.

L'occlusione cronica di un vaso arterioso a livello di un arto è un potente stimolo per l'avvio di una neoangiogenesi con lo sviluppo di circoli collaterali. Allo stesso modo la presenza di un quadro di ischemia critica determina un'iperattivazione dei meccanismi di neoangiogenesi che hanno la finalità di riparare il danno ischemico. L'immissione di cellule staminali totipotenti e indifferenziate potrebbe amplificare il meccanismo della riparazione attraverso la neoangiogenesi. I problemi e le questioni aperte riguardano: quali cellule staminali utilizzare (se autologhe o eterologhe); i siti di prelievo delle stesse; le modalità di impianto nell'arto ischemico. Una metanalisi pubblicata sul *Journal of Vascular Surgery* nel 2011 riporta l'efficacia della terapia cellulare nell'evitare l'amputazione maggiore (78).

In Italia un'esperienza analoga (79) mostra i risultati preliminari in un gruppo di 10 pazienti candidati ad amputazione e sottoposti ad autotrapianto con cellule staminali autologhe prelevate dal midollo osseo, con un solo caso di amputazione maggiore a distanza di 18 mesi. Ulteriori esperienze sono necessarie per confermare l'efficacia della terapia cellulare con cellule staminali prima che questa metodica entri a far parte del bagaglio terapeutico della PAD.

L'amputazione primaria

Si definisce amputazione primaria un intervento demolitivo non preceduto da nessun tentativo di rivascolarizzazione. L'amputazione è da prendere in considerazione come terapia primaria solo in alcuni casi di piede diabetico. Le amputazioni maggiori (sopra la caviglia) nel piede diabetico sono necessarie e indicate quando si presenta uno stato settico legato alla gangrena del piede non controllabile con la terapia antibiotica. In questo contesto è lo stato generale a condizionare la scelta amputativa in quanto un intervento tardivo potrebbe compromettere la sopravvivenza del paziente.

Un ulteriore aspetto da valutare è la funzionalità residua dell'arto in fase post-riparativa; una necrosi estesa alla maggior parte del piede impedisce con presumibile certezza una ripresa funzionale del piede stesso e quindi è inutile procedere a una rivascolarizzazione.

In particolare, alcuni pazienti, indipendentemente dalla lesione del piede, hanno già un deficit funzionale (esiti di ictus, atteggiamento dell'arto in flessione ecc.) che di fatto non consente la deambulazione. In questi casi l'amputazione maggiore non solo non modifica la qualità della vita, ma addirittura può rappresentare un miglioramento della stessa perché permette la risoluzione tempestiva di un problema clinico importante (es. la risoluzione del dolore).

Per circa il 60% dei pazienti l'impossibilità di riparare il danno arterioso è divenuta la principale indicazione alle amputazioni primarie. I pazienti allettati con piede diabetico hanno una contrattura spastica degli arti in posizione antalgica. Questi pazienti non hanno particolari vantaggi da una ricostruzione vascolare aggressiva e un'amputazione primaria può essere un'opzione terapeutica appropriata.

È implicito che un primario *goal* dell'amputazione è ottenere la guarigione dell'estremità più distalmente possibile. L'energia spesa per la deambulazione au-

menta con l'aumentare del livello di amputazione. La conservazione dell'articolazione del ginocchio e di una buona porzione di tibia consente l'uso di protesi leggere e una deambulazione precoce e indipendente a pazienti anziani o defedati. In conclusione, il livello ideale di amputazione è il livello più distale che ha probabilità di guarire. La possibilità di guarigione di amputazione sopra il ginocchio è di circa il 90% rispetto all'80% delle amputazioni con conservazione dell'articolazione. Nella pratica clinica la capacità di guarigione a un determinato livello può essere predetta sulla base della pressione parziale di O₂ tissutale.

Il ritorno alla deambulazione riveste un ruolo essenziale nella qualità della vita di questi pazienti. Gli enormi passi in avanti fatti nel campo della protesizzazione e della riabilitazione hanno fatto sì che deambulare sia una reale possibilità per oltre il 50% di questi pazienti.

Messaggio chiave

- *L'amputazione primaria è indicata in caso di infezione che minacci la vita del paziente e di necrosi estesa a tutto il piede.*

Indicazioni alla rivascolarizzazione

L'ischemia periferica è fattore di rischio per amputazione (52, 80, 81) e per tale motivo la vasculopatia periferica necessita di una diagnosi precoce al fine di mettere in atto tempestivamente tutte le strategie terapeutiche ritenute idonee a evitare l'evento demolitivo.

Nel momento in cui ci si trova davanti a una lesione ulcerativa in un paziente diabetico con vasculopatia periferica bisogna innanzitutto valutare l'utilità di un intervento di rivascolarizzazione e in secondo luogo effettuare la scelta della metodica di rivascolarizzazione anche sulla base dei seguenti criteri clinici: il potenziale riparativo della lesione, le condizioni locali del piede e la sua funzionalità in fase post-riparativa, le condizioni dell'albero vascolare e infine lo stato generale del paziente.

Per potenziale riparativo si intende la reale possibilità di guarigione che la lesione presenta in funzione della perfusione del piede. Da questo punto di vista la tcPO₂ e la misurazione della pressione all'alluce possono essere di aiuto in quanto registrano con una certa precisione, al di là di stenosi, ostruzioni e circoli collaterali, se il flusso ematico distale è sufficiente a garantire la riparazione tissutale. Secondo la TASC II (82) le

lesioni a carico del piede vanno generalmente incontro a guarigione se la pressione all'alluce è >50 mmHg e se la $tcPO_2$ è >50 mmHg; viceversa la possibilità di guarigione è remota se entrambi i parametri presentano valori <30 mmHg. Deve essere però puntualizzato che la TASC non fa riferimento specificatamente ai diabetici e include quindi anche la popolazione non diabetica. In una popolazione esclusivamente diabetica Faglia rivede criticamente i livelli di $tcPO_2$ e pone per i valori inferiori a 34 mmHg una indicazione assoluta alla rivascolarizzazione, con una probabilità di amputazione pari all'85% in caso di mancata rivascolarizzazione e per i valori di ossimetria compresi tra 34 e 40 mmHg una indicazione meno pressante alla rivascolarizzazione, ma una considerevole residua probabilità di amputazione, quantizzabile intorno al 20%. Infine, per i pazienti con valori ossimetrici >40 mmHg la rivascolarizzazione può essere indicata laddove la perdita di tessuto è significativa e in qualche maniera si vuole velocizzare la riparazione o laddove è presente una osteomielite che si vuole trattare in maniera conservativa (83).

In ogni caso, la rivascolarizzazione deve essere sempre presa in considerazione una volta che è stato identificato un deficit di perfusione.

Un'altra evenienza da sottolineare è quella che si determina quando apparentemente l'arto è perfuso con valori di $tcPO_2$ >40 o la pressione all'alluce è >50 mmHg ma la lesione, nonostante un ottimale trattamento locale, non mostra segni di evoluzione verso la guarigione. Una volta escluse influenze negative di carattere generale (come ad esempio una condizione di malnutrizione) o condizioni locali (come la presenza di una sottostante osteomielite), va sempre presa in considerazione la possibilità che le valutazioni non invasive abbiano sovrastimato la perfusione periferica e di fatto l'ulcera non evolve positivamente perché è presente una condizione ischemica non adeguatamente evidenziata. Quindi, in presenza di ulcera che non migliora nell'arco di 4-6 settimane va sempre sospettata una componente ischemica.

Le condizioni del piede e le sue potenzialità di recupero funzionale in fase post-riparativa possono innanzitutto influenzare la scelta terapeutica in termini di salvataggio d'arto o amputazione primaria. Nel diabetico a volte una vasculopatia periferica può manifestarsi direttamente con un quadro di gangrena, indurre la falsa convinzione che un intervento di rivascolarizzazione sia tardivo e quindi inutile (84) e condizionare una scelta di tipo amputativo. Va sempre però tenuta in

considerazione la possibilità che il quadro clinico locale appaia più compromesso della realtà perché la componente infettiva (reversibile con terapia idonea) può influire pesantemente sul quadro clinico e in realtà è possibile salvare un arto che a prima impressione sembra definitivamente perso.

Esistono però dei quadri clinici in cui il coinvolgimento è tale che non c'è praticamente alcuna possibilità di salvare il piede ed è necessario ricorrere a una amputazione maggiore. Anche in tali casi, però, come in quelli di amputazione parziale del piede, è indispensabile studiare l'albero vascolare perché la correzione di una ischemia sottostante può innanzitutto permettere una distalizzazione dell'amputazione e garantire una migliore e tempestiva guarigione del moncone amputativo.

Le condizioni locali del piede non devono condizionare in maniera assoluta la scelta terapeutica né quando l'estensione della lesione pare non consentire il salvataggio dell'arto ma nemmeno quando le lesioni sono piccole e per tale motivo sembrano non essere degne di approfondimento diagnostico. In realtà vari studi dimostrano che la dimensione dell'ulcera è un fattore di rischio per mancata guarigione e per amputazione maggiore (3, 11). Questa osservazione apparentemente ovvia - e cioè che ad ulcera grande corrisponde un rischio aumentato di amputazione - sottende infatti un aspetto estremamente importante della gestione del piede diabetico laddove si conviene che le lesioni del piede non nascono mai grandi ma lo diventano perché la cura è stata inadeguata e quindi inefficace o, peggio ancora, quando il quadro è stato completamente sottovalutato e cure non idonee sono state perseguite per tempi troppo lunghi. Anche per il piede vale il concetto del *time is tissue* per cui cure tardive o inadeguate comportano la perdita irreversibile di porzioni di tessuto del piede (85). In particolare, è stato dimostrato che laddove un piede acuto con un flemmone venga inviato immediatamente a un centro di terzo livello gli esiti in termini di amputazioni sono sicuramente migliori rispetto a quando invece c'è un passaggio intermedio in altra struttura ospedaliera non idonea alla gestione del caso, con relativa perdita di tempo. Tutto questo accade perché le cure necessarie (e cioè adeguato *debridement* chirurgico e rivascolarizzazione distale) vengono praticate in maniera tempestiva (86, 87).

Il coinvolgimento dell'albero vascolare è un elemento in grado di condizionare significativamente sia la scelta di effettuare una rivascolarizzazione sia la modalità con

cui attuarla. Per poter definire il tipo di intervento sarà importante valutare la condizione delle arterie iliache e femorali comuni. Altrettanto importante è valutare il *run-off* distale. Una rivascolarizzazione anche ottimale non ha modo di persistere nel tempo se non viene garantito un adeguato flusso a valle della rivascolarizzazione stessa. In ogni caso, qualunque sia la scelta, endoluminale o chirurgica con by-pass, la rivascolarizzazione deve permettere la ricostituzione di un flusso diretto fino alla pedidia e/o alla arcata plantare (88).

Un ulteriore aspetto è dato dalle condizioni generali del paziente su cui andiamo a porre indicazione di intervento di rivascolarizzazione. Gli elementi che bisogna prendere in considerazione sono numerosi e tra questi, ad esempio, ci sono al primo posto l'aspettativa di vita e la presenza di comorbidità. Appare quindi chiaro che il paziente va innanzitutto inquadrato dal punto di vista internistico generale.

Uno degli argomenti dibattuti è quello relativo all'aspettativa di vita. I sostenitori della rivascolarizzazione periferica mediante by-pass pongono 2 anni come aspettativa minima di vita per un approccio chirurgico, mentre ci sarebbe un generale atteggiamento negativo con entrambe le tecniche per i pazienti con aspettativa <6-12 mesi (89). Probabilmente è corretto non generalizzare e valutare di volta in volta anche in funzione dell'eventuale miglioramento della qualità di vita, legato al controllo del dolore nel momento in cui l'ischemia viene rimossa.

Per quel che riguarda le comorbidità va attentamente preso in esame tutto l'albero vascolare: un paziente con vasculopatia periferica può avere una concomitante patologia coronarica nella metà dei casi, una concomitante patologia carotidea in un altro terzo dei casi e in circa il 15-20% dei casi le due condizioni possono coesistere (90). Da quanto detto ne derivano delle considerazioni di carattere diagnostico e terapeutico.

Per quel che concerne la diagnostica non bisogna mai sottoporre un paziente diabetico a una rivascolarizzazione distale se non sono stati almeno eseguiti una valutazione cardiologica (stato emodinamico ed eventuale studio della riserva coronarica) e un ECD dei tronchi sovra-aortici (ricerca di placche emodinamicamente significative nel territorio della carotide interna). È evidente che tale intervento avrebbe la priorità se il paziente dovesse avere in questi distretti una condizione meritevole di intervento.

Il diabete e l'insufficienza renale terminale sono fattori di rischio indipendenti di vasculopatia periferica.

La prevalenza della PAD tra i pazienti con insufficienza renale in trattamento dialitico è stata riportata fino a una percentuale del 77% (91). L'insufficienza renale predice in maniera indipendente la mancata guarigione di ulcere ischemiche e neuroischemiche e l'amputazione maggiore (48, 92, 93).

In pazienti in dialisi vengono registrate, per lesioni ischemiche, amputazioni primarie in percentuali comprese tra 22 e 44%. Questi pazienti sono difficili da trattare, la mortalità a breve termine è elevata e questo potrebbe influenzare negativamente la decisione di effettuare una procedura di rivascolarizzazione (94). In una casistica di circa 1000 pazienti diabetici con ulcere ischemiche o neuro-ischemiche gli *outcomes* maggiori in termini di guarigioni, amputazioni maggiori e decessi erano peggiorativi per i pazienti che erano in dialisi rispetto agli altri (95). In un'altra casistica vengono riportate una mortalità perioperatoria compresa tra 3 e 17% dopo interventi di rivascolarizzazione chirurgica (prevalentemente per cardiopatia ischemica) e una bassa sopravvivenza anche a lungo termine (45%). Viene riportato anche un basso salvataggio d'arto, con percentuali comprese tra 40 e 76% tra i pazienti sopravvissuti e in genere la perdita dell'arto è dovuta alla ischemia persistente, all'estensione della gangrena, alla presenza di una infezione non controllata e a un esteso coinvolgimento del calcagno e dell'avampiede. Anche la bassa frazione di eiezione e lo scarso *run-off* distale sono elementi peggiorativi degli esiti (96, 97).

Una delle valutazioni più ampie presenti in letteratura è quella di Venermo (98) che in una revisione della propria casistica di pazienti diabetici con PAD e lesioni agli arti inferiori conferma che i diabetici in generale hanno gli *outcomes* peggiori di salvataggio d'arto, amputazione e morte rispetto ai non diabetici ma poi, andando a descrivere il *limb salvage* dei diabetici con diverso grado di compromissione della funzione renale (espressa come classi CKD), mostra come a un anno il *limb salvage rate* dei diabetici in classe 1-2 è del 71% e invece quelli appartenenti alla classe 3-5 hanno un *limb salvage rate* del 56,5% che include un 61,4% di quelli che hanno un'ulcera rispetto al 40,7 di quelli che invece hanno gangrena. In genere, i dializzati sottoposti a by-pass sembrerebbero andare peggio di quelli trattati con PTA (99) e questo sarebbe avvalorato anche da una recente casistica giapponese (100). Per quel che riguarda in particolare il trattamento endovascolare nei pazienti diabetici con insufficienza renale Lepantolo (6) afferma che "sebbene non ci siano

evidenze per supportare un trattamento endovascolare al posto del by-pass in questi pazienti ad alto rischio, la rivascolarizzazione endoluminale appare attraente come trattamento da considerare come prima opzione, ammesso che un flusso adeguato possa essere portato all'area dell'ulcera". In realtà i lavori non sono molti. Utilizzando la tecnica endovascolare Rabellino (101) raggiunge un *limb salvage* del 58,6% con un follow-up medio di 15 mesi. In una casistica contenente pazienti in dialisi senza o con diabete (54%) Graziani (50) riporta un salvataggio d'arto intorno all'80%. Infine, in casistiche recenti in cui sono stati seguiti pazienti diabetici con PAD e lesioni gravi del piede i pazienti in dialisi hanno sicuramente degli *outcomes* peggiori rispetto ai diabetici non in dialisi ma, in ogni caso, si riesce a registrare un *limb salvage rate* a un anno del 57%, ottenuto in una casistica non selezionata di casi conseguenti (11, 102, 103).

L'età dei pazienti è un'altra variabile da prendere in considerazione, anche se si tratta di un "fattore di rischio non modificabile". Ovviamente i soggetti adulti fino ai 65-70 anni non pongono alcun problema relativo all'età e una eventuale scelta chirurgica può essere attuata più liberamente quando l'età clinica corrisponde a quella anagrafica. Diverso è il discorso per i soggetti anziani che hanno maggiori comorbidità. Nelle casistiche riportate sia con by-pass sia con angioplastica l'età non esercita mai un impedimento. Comunque, i dati dimostrano che effettuando la rivascolarizzazione anche le persone anziane hanno giovamento in termini di *limb salvage* anche se, però, l'aspettativa finale di vita non cambia (104).

In conclusione, nel paziente diabetico, come in quello non diabetico, l'indicazione alla rivascolarizzazione nasce dal quadro clinico.

Un intervento di rivascolarizzazione è raccomandato nei pazienti a cui è stata diagnosticata una arteriopatia ostruttiva cronica e in cui siano presenti i seguenti quadri clinici:

- *claudicatio* invalidante e/o dolore a riposo
- lesione trofica con una $tcPO_2 < 30$ mmHg o nei casi in cui la lesione trofica adeguatamente trattata per un mese non tende a guarigione.

Possono essere valutati come criteri di esclusione (assoluti o relativi) per la rivascolarizzazione: l'aspettativa di vita <6 mesi, le patologie psichiatriche, la flessione antalgica della gamba sulla coscia non suscettibile di trattamento, l'allettamento cronico del paziente, l'assenza di deambulazione.

Messaggi chiave

- Una volta diagnosticato un deficit di perfusione la rivascolarizzazione deve essere sempre presa in considerazione.
- Trattamenti chirurgici di eventuali deficit perfusivi coronarici e/o carotidei hanno la priorità rispetto alla rivascolarizzazione periferica.
- Anche i pazienti diabetici affetti da IRC in dialisi possono essere candidati alla rivascolarizzazione:
 - diagnosi di arteriopatia ostruttiva cronica
 - presenza di *claudicatio* invalidante e/o dolore a riposo
 - presenza di lesione trofica con $tcPO_2 < 30$ mm/Hg
 - ulcera adeguatamente trattata per un mese senza segni di guarigione
- Criteri di esclusione alla rivascolarizzazione:
 - aspettativa di vita <6 mesi
 - gravi patologie psichiatriche
 - assenza di deambulazione
 - flessione antalgica della gamba non suscettibile di trattamento.

Scelta della tecnica di rivascolarizzazione

L'approccio angioplasty first

Numerosi studi hanno valutato il ruolo della PTA nei pazienti diabetici affetti da ischemia periferica critica, soprattutto legata a malattia dei vasi infrapoplitei (2, 10, 11, 13-15, 105-116).

I risultati complessivi di questi studi sono favorevoli per quanto riguarda la fattibilità della procedura, l'efficacia tecnica, il ridotto numero di complicanze e le percentuali di salvataggio d'arto.

Se da un lato la rivascolarizzazione chirurgica garantisce una pervietà a distanza dei by-pass migliore di quella dell'angioplastica, gravata da elevate percentuali di restenosi (117-120), dall'altro l'angioplastica è proponibile anche in pazienti che non possono essere candidati al by-pass a causa delle pesanti comorbidità, della ridotta aspettativa di vita, del coinvolgimento nella sofferenza tissutale dei possibili siti di anastomosi distale, della non disponibilità di vene adeguate o dell'assenza di un'adeguata *landing zone* (2, 11, 13, 104, 114).

Molti pazienti affetti da ischemia critica sono pazienti anziani con elevata comorbidità e alto rischio operatorio (27, 121). In questi casi una procedura di rivascolarizzazione chirurgica non è consigliabile, mentre una procedura percutanea, ridotta tecnicamente alla

minima invasività possibile, può ancora essere comunque considerata al fine di migliorare la qualità di vita. L'angioplastica non ha bisogno di anestesia generale e può essere effettuata con modeste controindicazioni in soggetti cardiopatici e nefropatici con elevato rischio chirurgico-anestesiologico (2, 13, 114). In casi complessi la procedura può essere divisa in più step, onde diminuire lo stress e i volumi di mezzo di contrasto somministrato, valutando dopo ogni fase il risultato clinico e la funzione renale e procedendo a una rivascolarizzazione più approfondita solo in caso di necessità e dopo aver verificato il non deterioramento della funzione renale.

L'angioplastica può essere facilmente ripetuta in caso di restenosi-riocclusione o essere effettuata dopo fallimento di by-pass (2, 122-124). Esiste inoltre un grande sforzo industriale verso la creazione di strumenti nuovi (palloni a basso profilo e di grande lunghezza, palloni a rilascio di farmaco, aterotomi, stent non medicati e medicati ecc.) che rendono l'angioplastica sempre più proponibile anche in situazioni di malattia estrema e soprattutto che garantiscono una migliore pervietà a distanza dei vasi trattati (124-129).

Nei pazienti che possono essere trattati con entrambe le metodiche, chirurgica o percutanea, qualora si decida per un approccio *angioplasty first strategy*, deve essere seguita la regola fondamentale di rispetto delle cosiddette *landing zones* chirurgiche. In generale, è possibile affermare che in caso di fallimento l'angioplastica non impedisce il successivo confezionamento di by-pass (130).

Esistono tuttavia segnalazioni contrarie indicative di come una procedura di by-pass distale dopo insuccesso della rivascolarizzazione percutanea sia più difficile e associata a un incremento di complicanze e fallimenti (131, 132).

È pertanto imperativo che la procedura di rivascolarizzazione percutanea venga effettuata da operatori esperti in grado pertanto di identificare correttamente e di rispettare tecnicamente le cosiddette *landing zones* per eventuali by-pass distali di salvataggio da eseguire in caso di insuccesso della procedura percutanea. Anche l'uso di stent va effettuato con estrema attenzione, in quanto un'eventuale restenosi/riocclusione rende il successivo trattamento problematico o inattuabile dal punto di vista sia chirurgico sia percutaneo.

Viceversa è da segnalare come anche l'opzione chirurgica debba rispettare le ipotesi di futuro trattamento percutaneo: per esempio, la chiusura definitiva della

femorale superficiale mediante legatura rende impossibile un eventuale re-intervento percutaneo volto a ristabilire la pervietà della stessa in caso di fallimento dei by-pass.

Anche nel contesto di un approccio *angioplasty first* persistono alcuni quadri ostruttivi vascolari di pertinenza prevalentemente chirurgica:

- la patologia ostruttiva coinvolgente la femorale comune e la sua biforcazione. Si tratta di una patologia generalmente non correlata all'arteriopatia diabetica (133), trattabile con un intervento chirurgico risolutivo, di scarso impegno anestesiologico e traumatico, proponibile praticamente in tutti i pazienti che ne sono affetti;
- occlusioni estremamente lunghe degli assi femoropopliteo e infrapopliteo. Sull'entità di tale estensione non esiste un parere univoco e l'*expertise* locale assume dunque una particolare rilevanza. Il trattamento percutaneo di tali lesioni è attualmente gravato da elevata incidenza di restenosi e di ripetizione della procedura (118, 133, 134), mentre il by-pass distale in vena autologa si propone come la soluzione più efficace e duratura (117, 118, 135).

La rivascolarizzazione chirurgica mediante by-pass va effettuata dopo adeguato *imaging* dell'albero vascolare (ECD, angio-TC, ARM o angiografia), valutando una serie di importanti variabili che ne condizionano il successo e le complicanze, come riportato nella *flow-chart* in Figura 1.

Condizioni cliniche generali

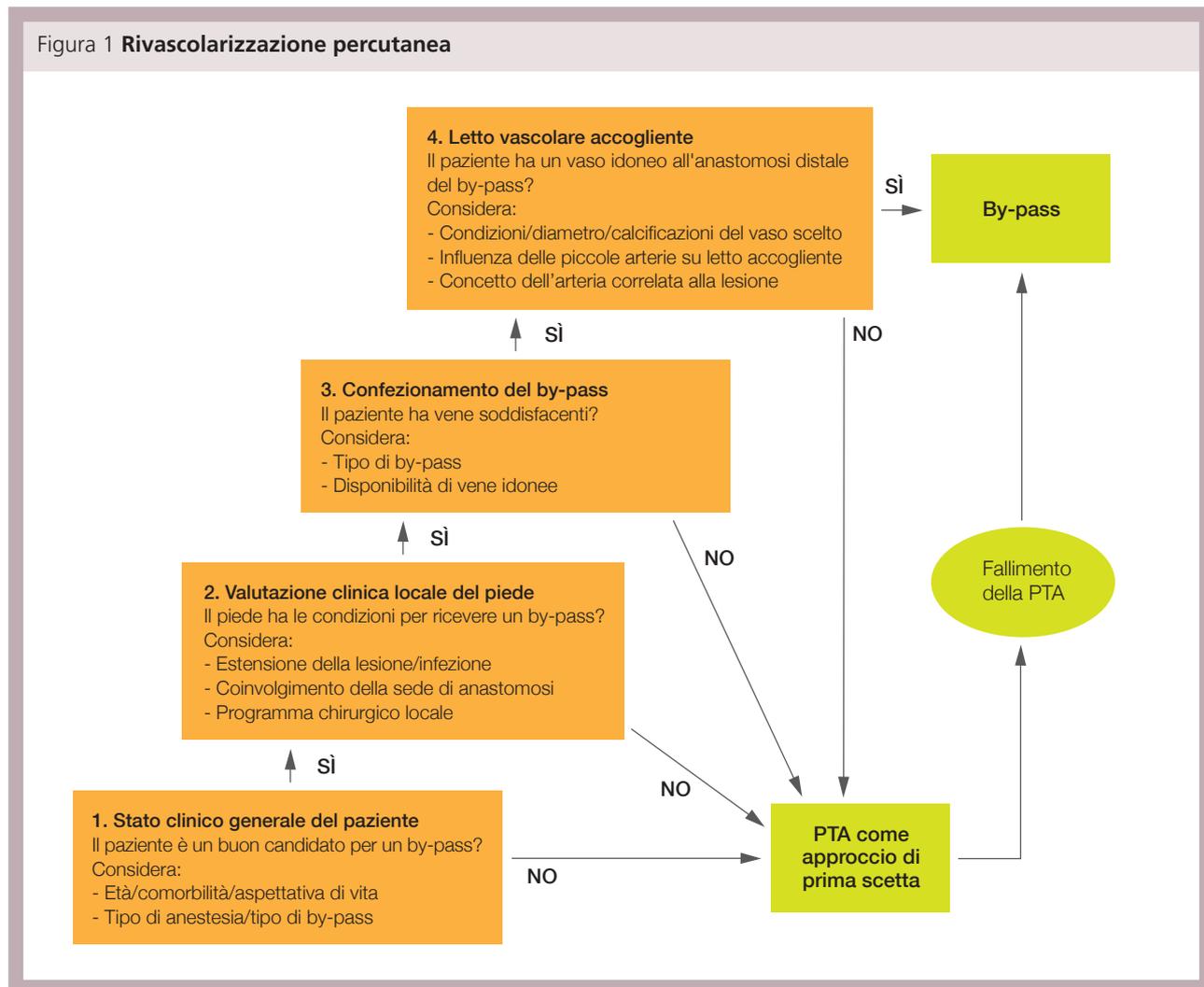
In primo luogo vanno presi in considerazione i rischi connessi con la procedura chirurgica di by-pass (tipo di by-pass, tipo di anestesia) in rapporto alle condizioni cliniche globali del paziente in termini di età, comorbidità e aspettativa di vita.

Valutazione delle lesioni del piede

Mentre la PTA può essere proposta sostanzialmente in ogni tipo di lesione del piede, il confezionamento di un by-pass richiede un'attenta valutazione della sede dell'anastomosi distale, che può essere o meno coinvolta da alterazioni tissutali.

Entrambe le metodiche, inoltre, devono confrontarsi con il tipo di correzione chirurgica ortopedica programmata per il tipo di lesione: le amputazioni dell'avampiede, infatti, possono interrompere le comunicazioni vascolari tra i sistemi dorsale e plantare, rendendo funzionalmente "terminali" le rispettive vascolarizzazioni.

Figura 1 Rivascolarizzazione percutanea



La rivascolarizzazione nei diabetici con ischemia critica dovuta a stenosi / occlusioni croniche ed estese dell'asse femoro-popliteo e/o dei vasi infrapoplitei

Valutazione del tipo di by-pass (protesi/vena)

Si devono considerare il tipo di by-pass (prossimale/distale), la disponibilità di una vena e la sua qualità.

Vaso destinato all'anastomosi distale

Definizione del vaso adatto ad accogliere l'anastomosi distale del by-pass in considerazione del diametro del vaso, dell'angiosoma sede della lesione ischemica, della presenza di malattia/calcificazioni e di malattia dei piccoli vasi distali che condiziona uno scarso run off (38, 136, 137).

Messaggi chiave

- La PTA nei pazienti diabetici con PAD mostra risultati positivi in merito alla fattibilità, all'efficiacia tecnica, al ridotto numero di complicanze e alla percentuale di salvataggio d'arto.

- La PTA è proponibile anche in soggetti con comorbidità, ridotta aspettativa di vita, significativo coinvolgimento tissutale a carico del piede.
- Un trattamento con PTA deve essere eseguito in modo tale da non precludere un successivo intervento di by-pass.
- La chirurgia classica è indicata in caso di interessamento della femorale comune e sue biforcazioni o di occlusioni estremamente lunghe (a parere dell'operatore) degli assi femoro-poplitei e infrapoplitei.

Obiettivi della rivascolarizzazione

Nel guidare la strategia della rivascolarizzazione è fondamentale il corretto riconoscimento del quadro anatomico vascolare del paziente in relazione alle lesioni tissutali.

- a. Rivascolarizzazione completa. Peregrin ha analizzato il successo clinico della PTA nei pazienti diabetici con ischemia critica d'arto considerando il numero di vasi infrapoplitei trattati con esito favorevole (138); il concetto che ne emerge è che la rivascolarizzazione "completa" è meglio della rivascolarizzazione parziale, il salvataggio d'arto a un anno è stato del 56% senza una linea di flusso diretto al piede (0 vasi infrapoplitei aperti) e, rispettivamente, 73, 80 e 83% con 1, 2 o 3 vasi infrapoplitei aperti. Faglia inoltre ha dimostrato che in termini di salvataggio d'arto l'angioplastica delle arterie tibiali ha un risultato migliore della sola riapertura della peroniera (139).
- b. *Wound related artery*. Quando non è possibile ottenere una rivascolarizzazione completa per motivi tecnici o per la necessità di ridurre i tempi procedurali e la dose di mezzo di contrasto gli sforzi vanno concentrati sulla cosiddetta *wound related artery*, cioè la rivascolarizzazione deve mirare alla riapertura dell'arteria che irrorava l'angiosoma del piede sede delle lesioni ischemiche (140, 141). La rivascolarizzazione della *wound related artery* si associa a percentuali migliori di salvataggio d'arto rispetto a quella di arterie dirette ad altri angiosomi (142, 143).

Anche nel caso della rivascolarizzazione chirurgica mediante by-pass distali Neville ha dimostrato che i by-pass diretti sulla *wound related artery* portano a valori più elevati di salvataggio d'arto (137).

In caso di impossibilità tecnica di trattamento delle arterie tibiali l'angioplastica dei rami perforanti distali della peroniera è un'opzione praticabile con successo.

La rivascolarizzazione completa e quella della *wound related artery* non devono essere perseguite in modo acritico: la procedura deve essere sempre personalizzata sulla base di una strategia tecnica realistica, sulla tipologia delle lesioni tissutali e del loro trattamento chirurgico ortopedico e sulle condizioni cliniche generali del paziente (144).

Messaggi chiave

- *L'obiettivo principale della rivascolarizzazione è la riapertura di tutte le arterie occluse.*
- *In caso di impossibilità tecnica occorre mirare alla ricanalizzazione della wound related artery, secondo il concetto di "angiosoma".*
- *La rivascolarizzazione deve essere personalizzata in relazione al quadro clinico complessivo del piede.*

Follow-up dei pazienti rivascolarizzati

Non esistono attualmente criteri univoci che definiscono con certezza le modalità corrette di follow-up alle quali sottoporre i pazienti con piede diabetico ischemico rivascolarizzati. Il motivo di questa carenza è verosimilmente correlato con l'eterogeneità della popolazione affetta da ischemia critica d'arto: da un lato abbiamo pazienti relativamente giovani, con buona aspettativa di vita, nei quali è corretto applicare criteri severi di follow-up che tengano conto dell'evoluzione sia "vascolare", sia "tissutale" e "generale"; dall'altro abbiamo pazienti in cui la sofferenza tissutale distale è espressione, come detto, di un quadro "terminale" di malattia aterosclerotica diffusa. Sono, pertanto, pazienti con un'aspettativa di vita molto limitata nei quali il follow-up deve essere il meno invasivo possibile.

In generale il follow-up deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi rispettando almeno il seguente schema di controllo: dopo 1, 3, 6, 12 mesi dal trattamento e successivamente ogni 12 mesi. Riteniamo tuttavia che, come l'inquadramento diagnostico e il trattamento del piede diabetico richiedono un approccio multidisciplinare, così anche il follow-up dei pazienti rivascolarizzati necessita di un approccio globale, multidisciplinare e personalizzato nel quale vanno considerati i seguenti elementi chiave.

Criteri "vascolari" di follow-up

I criteri puramente emodinamici di successo di una rivascolarizzazione consistono nella *patency* primaria e secondaria, cioè nella capacità di una procedura di rivascolarizzazione di garantire la mantenuta pervietà del vaso trattato o del by-pass (41). Nel caso dei by-pass la letteratura indica come uno stretto follow-up ECD sia prezioso per individuare eventuali restenosi (generalmente delle anastomosi) o la progressione di malattia a monte o a valle del by-pass; il trattamento di tali ostruzioni è fondamentale in quanto permette di prolungare la vita del by-pass stesso (145). Sebbene trial randomizzati non dimostrino un effettivo beneficio di uno stretto follow-up dei by-pass in vena, escludendo quelli che si occludono precocemente (146-148), più palese è il vantaggio che si ottiene con un follow-up ravvicinato dopo by-pass in protesi o compositi (149, 150). Le recenti linee guida della Società Europea di Chirurgia Vascolare raccomandano almeno l'utilizzo dell'indice ABI per selezionare i pazienti da avviare a esame ECD (151). Nel caso delle rivascolarizzazioni percutanee i criteri di follow-up sono incerti.

Se consideriamo che nel distretto infrapopliteo le rivascolarizzazioni estreme dei vasi tibiali sono gravate da restenosi precoci dell'ordine del 70% a 3 mesi (134), un follow-up esclusivamente "vascolare", mirato all'identificazione e al trattamento di tali restenosi, porterebbe a un ininterrotto ritrattamento di questi pazienti, privo di aderenza alla realtà clinica. Pertanto, la comparsa di una restenosi non può essere sempre e di per sé indicazione al ritrattamento. Tale scelta terapeutica va tenuta presente nel paziente con recidiva della sintomatologia clinica o nei pazienti in cui vi è una sospensione del processo di guarigione delle lesioni trofiche.

Va tuttavia considerato che in taluni pazienti la procedura di rivascolarizzazione percutanea permette di riaprire, spesso con estreme difficoltà, estesi segmenti di vaso a più livelli, ricostruendo una fragile linea di flusso sino al piede, la cui manutenzione nel tempo attraverso uno stretto protocollo di follow-up vascolare, analogamente a quanto avviene per un by-pass distale, non può che essere reputata doverosa. Una restenosi focale, infatti, richiede un trattamento semplice, rapido e spesso duraturo, mentre la successiva evoluzione in occlusione, con conseguente estensione trombotica a monte e a valle della lesione originaria, necessita di un trattamento più complesso (soprattutto in caso di occlusione intra-stent) e gravato da alti tassi di recidiva. Il follow-up basato su criteri di tipo vascolare va pertanto personalizzato sul singolo paziente e sulla particolare tipologia di rivascolarizzazione eseguita, percutanea o chirurgica.

Criteri "perfusionali" di follow-up

Con il termine di criteri perfusionali intendiamo la misurazione della $tcPO_2$ che indica il grado reale di perfusione dei tessuti indipendentemente dal fatto che tale perfusione avvenga tramite vasi nativi pervi o rivascolarizzati o mediante circoli collaterali, essendo in questo caso frutto delle capacità intrinseche di compenso vascolare del paziente. In considerazione della relazione esistente tra potenziale riparativo e valori ossimetrici, la valutazione periodica di questo parametro è di sicuro ausilio soprattutto nei casi in cui le lesioni cutanee, nonostante l'intervento di rivascolarizzazione, hanno scarsa tendenza alla guarigione. Infatti, come già riportato, valori ossimetrici <30 mmHg sono indicativi di una bassa perfusione periferica. In questi casi, prima di considerare la rivascolarizzazione effettuata come inefficace, può essere utile ripetere l'esame dopo qualche giorno perché è stato visto che in caso di intervento ef-

ficace la $tcPO_2$ tende progressivamente a salire nell'arco di un mese dalla rivascolarizzazione, mentre si mantiene bassa in caso di rivascolarizzazione inefficace (152).

Criteri "clinici" di follow-up

I criteri includono il "salvataggio d'arto", cioè i pazienti che hanno evitato l'amputazione maggiore a carico della gamba o della coscia con la "guarigione della lesione" e quindi o con la chiusura completa delle lesioni cutanee o con guarigione dopo "amputazione minore" a carico delle dita e dell'avampiede. Criteri clinici che sono attualmente sottostimati in letteratura e che rappresentano invece elementi di fondamentale importanza nella valutazione dei diversi trattamenti sono il tempo di guarigione delle lesioni tissutali e la capacità del paziente di riprendere il cammino. I criteri clinici permettono meglio degli altri di paragonare le casistiche in quanto parametri confrontabili.

Follow-up generale

Uno degli aspetti mai sottolineati a sufficienza è la stretta relazione tra diabete e malattie cardiovascolari. Se questo è vero per la popolazione diabetica in generale, lo è ancora di più per quella con complicanze vascolari in atto. In particolare, i pazienti diabetici con una vasculopatia periferica presentano in circa il 50% dei casi una coronaropatia associata e nel 30% dei casi una patologia carotidea. Le due localizzazioni coesistono in circa il 15-20% dei casi. I fattori di rischio cardiovascolare noti, come l'ipercolesterolemia, l'ipertensione e il fumo, sono resi più aggressivi dalla presenza del diabete e tanto più quanto il diabete è scompensato. In considerazione del ruolo patogenetico giocato dai fattori di rischio nel manifestarsi della malattia cardiovascolare e nella sua rapida evoluzione, è immaginabile che tali fattori possano influenzare significativamente anche la tenuta nel tempo delle procedure di rivascolarizzazione e la risposta riparativa dei tessuti sede di lesioni.

Messaggi chiave

- *Criteri tecnici: riapertura di almeno uno dei vasi di gamba fino al piede.*
- *Criteri perfusionali: delta $tcPO_2$ pre e post-rivascolarizzazione.*
- *Esiti clinici: guarigione della lesione con o senza amputazione minore, amputazioni maggiori e decessi.*
- *Il follow-up deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi con rigidi schemi temporali.*

Bibliografia

- Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes. *Diabet Med* 27: 4–14, 2010.
- Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al. SCAR (SCreen - ing for ARte-riopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 22: 1310–1314, 2005.
- Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 51: 747–755, 2008.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 54: e132–173, 2012.
- Scatena A, Petrucci P, Ferrari M, et al. Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions. *Int J Low Extrem Wounds* 11: 113–119, 2012.
- Lepántalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: A review. *Diabetes Metab Res Rev* 28 (Suppl 1): 40–45, 2012.
- Anichini R, Lombardo F, Maggini M. Ricoveri per diabete, piede diabetico e amputazioni in Italia. In *Il diabete in Italia*, Graziella Bruno Editor. Edizioni Minerva Medica Torino 2012, pagg. 135–140.
- Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: Clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 252: 225–232, 2002.
- Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: Prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29: 620–627, 2005.
- Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37: 336–342, 2009.
- Uccioli L, Gandini R, Giurato L, et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care* 33: 977–982, 2010.
- Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med* 25: 700–707, 2008.
- Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: Clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 252: 225–232, 2002.
- Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: A population-based cohort study. *Diabetes Care* 32: 822–827, 2009.
- Gargiulo M, Maioli F, Ceccacci T, et al. What's next after optimal infrapopliteal angioplasty? Clinical and ultrasonographic results of a prospective single-center study. *J Endovasc Ther* 15: 363–369, 2008.
- Kanter JE, Kramer F, Barnhart S, et al. Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 109: E715–724, 2012.
- Dybdahl H, Ledet T. Diabetic macroangiopathy. Quantitative histopathological studies of the extramural coronary arteries from type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 30: 882–886, 1987.
- Rasmussen LM, Heickendorff L. Accumulation of fibronectin in aortas from diabetic patients. A quantitative immunohistochemical and biochemical study. *Lab Invest* 61: 440–446, 1989.
- Andresen JL, Rasmussen LM, Ledet T. Diabetic Macroangiopathy and atherosclerosis. *Diabetes* 45 (Suppl 3): S91–S94, 1996.
- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, et al. Medial artery calcification: A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 978–983, 1996.
- Shanahan CM, Cary NRB, Salisbury JR, et al. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's Sclerosis: Evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 100: 2168–2176, 1999.
- Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin: Increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF- α . *Diabetologia* 48: 561–568, 2005.
- Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 99: 2239–2242, 1999.
- Weihrauch D, Lohr NL, Mraovic B, et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiotensin. *Circulation* 109: 2343–2348, 2004.
- Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: Potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 49: 554–560, 2001.
- Chung AWY, Hsiang YN, Matzke LA, et al. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiotensin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. *Circ Res* 99: 140–148, 2006.
- Boodhwani M, Sodha NR, Mieno S, et al. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes. *Circulation* 116 (11 Suppl): I31–37, 2007.
- van Golde JM, Ruiter MS, Schaper NC, et al. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes. *Diabetes* 57: 2818–2823, 2008.
- Ruiter MS, van Golde JM, Schaper N, et al. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: Review of molecular mechanisms. *Clinical Science* 119: 225–238, 2010.
- Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications of diabetes mellitus: The role of endothelial dysfunction. *Clin Sci* 109: 143–159, 2005.
- Sjoholm A, Nystrom T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 4–10, 2006.

32. Huysman F, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chir Belg* 109: 587–594, 2009.
33. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epi-demiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 15: 2570–2581, 2002.
34. Riuter MS, Van Golde JM, Stehouwer CD, Huijbertr MS. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: Review of molecular mechanisms. *Clin Sci* 119: 225–238, 2010.
35. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 26: 3333–3341, 2003.
36. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 24: 1433–1437, 2001.
37. Ciavarella A, Silletti A, Mustacchio A, et al. Angiographic evaluation of the anatomic pattern of arterial obstructions in diabetic patients with critical limb ischemia. *Diabete Metab* 19: 586–589, 1993.
38. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: A new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovascular Surg* 33: 453–460, 2007.
39. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care* 21: 625–630, 1998.
40. Armstrong DG, Peters EJ. Classification of wounds of the diabetic foot. *Curr Diab Rep* 1: 233–8, 2001.
41. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* S5A–S67A, 2007.
42. Ouriel K. Peripheral arterial disease. Review. *Lancet* 358: 1257–1264, 2001.
43. Leibson CL, Ransom JE, Olson W. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care* 27: 2843–2849, 2004.
44. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 29: 575–580, 2006.
45. Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ, et al. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: Assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 120: 1073–1077, 1990.
46. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davery JA, Bar-rett EJ, Wittlin SD, Heller GV, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. The Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators (DIAD). Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD study. *Diabetes Care* 27: 1954–1961, 2004.
47. Zellweger MJ. Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes. *Herz* 31: 240–245, 2006.
48. Ndip A, Lavery LA, Boulton AJ. Diabetic foot disease in people with advanced nephropathy and those on renal dialysis. *Curr Diab Rep* 10: 283–290, 2010.
49. Schleiffer T, Hölken H, Brass H. Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage of nephropathy. *J Diabetes Complication* 12: 103–109, 1998.
50. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. *Nephrol Dial Transplant* 22: 1144–1149, 2007.
51. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, et al. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: Results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 71: 516–522, 1985.
52. Apelqvist J, Elgzyri T, Larsson J, et al. Factors related to outcome of neuroischemic/ischemic foot ulcer in diabetic patients. *J Vasc Surg* 53: 1582–1588, 2011.
53. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, et al. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 21: 2161–2177, 1998.
54. Faglia E. Characteristics of peripheral arterial disease and its relevance to the diabetic population. *Int J Low Extrem Wounds* 10: 152–166, 2011.
55. Tasci I. Best practice in ankle brachial index measurement. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 39: 238, 2012.
56. Orchard J, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 16: 1199–1209, 1993.
57. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, et al. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia* 36: 615–621, 1993.
58. Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia* 52: 2478–2488, 2009.
59. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, et al. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 31: 16–23, 1988.
60. Ix JH, Miller RG, Criqui MH, Orchard TJ. Test characteristics of the ankle-brachial index and ankle-brachial difference for medial arterial calcification on X-ray in type 1 diabetes. *J Vasc Surg* 56: 721–727, 2012.
61. Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE. Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease. *Arch Plast Surg* 39: 227–231, 2012.
62. Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg* 22: 485–490, 1995.
63. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, et al. Evaluation of feasibility of ankle pressure and foot oximetry values for the detection of critical limb ischemia in diabetic patients. *Vasc Endovascular Surg* 44: 184–189, 2010.
64. Collins R, Burch J, Cranny G, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: Systematic review. *BMJ* 334: 1257–1266, 2007.
65. ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Vasc Interv Radiol* 17: 1383–1398, 2006.
66. Bradbury AW, Adam DJ. Diagnosis of peripheral arterial disease of the lower limb. *BMJ* 334 :1229–1230, 2007.
67. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: Gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US e a meta-analysis. *Radiology* 216: 67–77, 2000.
68. Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: New options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg* 20: 15–28, 2007.

69. Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, et al. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: Comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 185: 1641–1650, 2005.
70. Met R, Bipat S, Legemate DA, et al. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 301: 415–424, 2009.
71. Thomsen HS. Contrast media safety: An update. *Eur J Radiol* 80: 77–82, 2011.
72. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20: CD006544.
73. Piaggese A, Vallini V, Iacopi E, et al. Iloprost in the management of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Minerva Cardioangiologica* 59: 101–108, 2011.
74. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, Akl EA, Olav Vandvik P, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl) e669S–90S.
75. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Challenges and perspectives of antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and coronary artery diseases. *Curr Pharm Des* 18: 5273–5293, 2012.
76. Balasubramaniam K, Viswanathan GN, Marshall SM, Zaman AG. Increased atherothrombotic burden in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome: A review of antiplatelet therapy. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012: 909154. Epub 2012 Jan 5.
77. Dick F, Ricco JB, Davies AH, et al. Chapter VI: Follow-up after revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg (Suppl 2)*: S75–S90, 2011.
78. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy. *J Vasc Surg* 53: 445–453, 2011.
79. Modugno P, De Filippo CM, Caradonna E, et al. Autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with critical limb ischemia not eligible for revascularization. *Ital J Vasc Endovasc Surg* 18: 73–79, 2011.
80. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 18: 216–219, 1995.
81. Uccioli L. Prevention of diabetic foot ulceration: New evidences for an old problem. *Endocrine* 44: 3–4, 2013.
82. Norgren L, Hiatt WR, Harris KA, Lammer J. TASC II Working Group TASC II section F on revascularization in PAD. *J Endovasc Ther* 14: 743–744, 2007.
83. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, et al. Predictive values recorded of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: 731–736, 2007.
84. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine* 41: 384–397, 2012.
85. Setacci C. Time is tissue. *J Endovasc Ther* 19: 515–516, 2012.
86. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, et al. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: Retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 45: 220–226, 2006.
87. van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis* 39 (Suppl 2) S123–128, 2004.
88. Söderström MI, Arvela EM, Korhonen M, et al. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: A propensity score analysis. *Ann Surg* vol. 252 765–773, 2010.
89. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, et al. International Working Group on Diabetic foot. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 28 (Suppl 1) 236–237, 2012.
90. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* 47: 1239–1312, 2006.
91. Schleiffer T, Hölken H, Brass H. Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage of nephropathy. *J Diabetes Compl* 12: 103–109.
92. Jaar BG, Astor BC, Berns JS, Powe NR. Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65: 613–620, 2004.
93. Ndip A, Rutter MK, Vileikyte L, et al. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *Diabetes Care* 33: 1811–1816, 2010.
94. Jaar BG, Astor BC, Berns JS, Powe NR. Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65: 613–620, 2004.
95. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: A cohort study. *Diabetologia* 52: 398–407, 2009.
96. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 28 (Suppl 1): 179–217, 2012.
97. Johnson BL, Glickman MH, Bandyk DF, Esses GE. Failure of foot salvage in patients with end-stage renal disease after surgical revascularization. *J Vasc Surg* 22: 280–285, 1995.
98. Venermo M, Biancari F, Arvela E, et al. The role of chronic kidney disease as a predictor of outcome after revascularisation of the ulcerated diabetic foot. *Diabetologia* 2011 54: 2971–2977.
99. Leers SA, Reifsnnyder T, Delmonte R, Caron M. Realistic expectations for pedal bypass grafts in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 28: 976–980, 1998.
100. Hoshino J, Fujimoto Y, Naruse Y, et al. Characteristics of revascularization treatment for arteriosclerosis obliterans in patients with and without hemodialysis. *Circ J* 74: 2426–2433, 2010.
101. Rabellino M, Aragón-Sánchez J, González G, et al. Is endovascular revascularisation worthwhile in diabetic patients with critical limb ischemia who also have end-stage renal disease? *Diabetes Res Clin Pract* 90: e79–81, 2010.
102. Simsir SA, Cabellon A, Kohlman-Trigoboff D, et al. Factors influencing limb salvage and survival after amputation and revascularization in patients with end-stage renal disease. *Am J Surg* 170: 113–117, 1995.
103. Giurato L, Gandini R, Meloni M, et al. Percutaneous angioplasty in diabetic patients with critical limb ischemia and chronic kidney disease. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*: 208–212, 2013.

104. Weis-Müller BT, Römmler V, Lippelt I, et al. Critical chronic peripheral arterial disease: Does outcome justify crural or pedal bypass surgery in patients with advanced age or with comorbidities? *Ann Vasc Surg* 25: 783–795, 2011.
105. Jämsén T, Manninen H, Tulla H, Matsi P. The final outcome of primary infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty in 100 consecutive patients with chronic critical limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 13: 455–463, 2002.
106. Ramdev P, Rayan SS, Sheahan M, et al. A decade experience with infrainguinal revascularization in a dialysis-dependent patient population. *J Vasc Surg* 36: 969–974, 2002.
107. Jacqueminet S, Hartemann-Heurtier A, Izzillo R, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in severe diabetic foot ischemia: Outcomes and prognostic factors. *Diabetes Metab* 31: 370–375, 2005.
108. Sigala F, Menenakos P, Sigalas P, et al. Transluminal angioplasty of isolated crural arterial lesions in diabetics with critical limb ischemia. *VASA* 34: 186–191, 2005.
109. Bargellini I, Petrucci P, Scatena A, et al. Primary infrainguinal subintimal angioplasty in diabetic patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31: 713–722, 2008.
110. Dosluoglu HH, Cherr GS, Lall P, et al. Peroneal artery-only runoff following endovascular revascularizations is effective for limb salvage in patients with tissue loss. *J Vasc Surg* 48: 137–143, 2008.
111. Graziani L, Piaggese A. Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy: Review article. *Catheter Cardiovasc Interv* 75: 433–443, 2010.
112. Pua U, Wong DE. Angioplasty in critical limb ischaemia: One-year limb salvage results. *Ann Acad Med Singapore* 37: 224–229, 2008.
113. Faglia E, Clerici G, Losa S, et al. Limb revascularization feasibility in diabetic patients with critical limb ischemia: Results from a cohort of 344 consecutive unselected diabetic patients evaluated in 2009. *Diabetes Res Clin Pract* 95: 364–371, 2012.
114. Werneck CC, Lindsay TF. Tibial angioplasty for limb salvage in high-risk patients and cost analysis. *Ann Vasc Surg* 23: 554–559, 2009.
115. Alexandrescu V, Hubermont G, Philips Y, et al. Combined primary subintimal and endoluminal angioplasty for ischaemic inferior-limb ulcers in diabetic patients: 5-year practice in a multidisciplinary “diabetic-foot” service. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37: 448–456, 2009.
116. Hering J, Angelkort B, Keck N, et al. Long-term outcome of successful percutaneous transluminal angioplasty of the fibular artery in diabetic foot syndrome and single-vessel calf perfusion depends on Doppler wave pattern at the forefoot. *Vasa* 39: 67–75, 2010.
117. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: Analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 37: 307–311, 2003.
118. Pomposelli FB Jr, Marcaccio EJ, Gibbons GW, et al. Dorsalis pedis arterial by-pass: Durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 21: 375–384, 1995.
119. Capek P, McLean GK, Berkowitz HD. Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. *Circulation* 83 (2 Suppl): 170–180, 1991.
120. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 47: 975–981, 2008.
121. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: Data of a cohort study of 564 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 32: 484–490, 2006.
122. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Angioplasty for diabetic patients with failing bypass graft or residual critical ischemia after bypass graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36: 331–338, 2008.
123. Dick F, Diehm N, Galimanis A, et al. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: Influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg* 45: 751–761, 2007.
124. Gandini R, Chiappa R, Di Primio M, et al. Recanalization of the native artery in patients with bypass failure. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32: 1146–1153, 2009.
125. White CJ, Gray WA. Endovascular therapies for peripheral arterial disease: An evidence-based review. *Circulation* 116: 2203–2215, 2007.
126. Schwarzwalder U, Zeller T. Below-the-knee revascularization. Advanced techniques. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 50: 627–634, 2009.
127. Gandini R, Volpi T, Pampana E, et al. Applicability and clinical results of percutaneous transluminal angioplasty with a novel, long, conically shaped balloon dedicated for below-the knee interventions. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 50: 365–371, 2009.
128. Ferraresi R, Centola M, Biondi-Zoccai G. Advances in below-the-knee drug-eluting balloons. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 53: 205–213, 2012.
129. Gandini R, Uccioli L, Spinelli A, et al. Alternative techniques for treatment of complex below-the knee arterial occlusions in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36: 75–83, 2013.
130. Airoldi F, Vitiello R, Losa S, et al. Retrograde recanalization of the anterior tibial artery following surgical vessel exposure: A combined approach for single remaining infragenicular vessel. *J Vasc Interv Radiol* 21: 949–950, 2010.
131. Spinelli F, Stilo F, Benedetto F, et al. Early and one-year results of infrainguinal bypass after failure of endovascular therapy. *Int Angiol* 30: 156–163, 2011.
132. Nolan BW, De Martino RR, Stone DH, et al. Vascular Study Group of New England. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 54: 730–735, 2011.
133. Diehm N, Shang A, Silvestro A, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31: 59–63, 2006.
134. Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive in-frapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 76: 1047–1054, 2010.
135. Gargiulo M, Giovanetti F, Bianchini Massoni C, et al. Bypass to the ankle and foot in the era of endovascular therapy of tibial disease. Results and factors influencing the outcome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012 Apr 20 [Epub ahead of print].
136. Graziani L, Morelli LG. Combined retrograde-antegrade arterial

- recanalization through collateral vessels: Redefinition of the technique for below-the-knee arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 (Suppl 2): S78–82, 2011.
137. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, et al. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: Does the target artery matter? *Ann Vasc Surg* 23: 367–373, 2009.
 138. Peregrin JH, Koznar B, Kovác J, et al. PTA of infrapopliteal arteries: Long-term clinical follow-up and analysis of factors influencing clinical outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33: 720–725, 2010.
 139. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. When is a technically successful peripheral angioplasty effective in preventing above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischaemia? *Diabetic Med* 24: 823–829, 2007.
 140. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 40: 113–114, 1987.
 141. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, et al. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: Reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg* 117: 261S–293S, 2006.
 142. Iida O, Nanto S, Uematsu M, et al. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 75: 830–836, 2010.
 143. Alexandrescu V, Vincent G, Azdad K, et al. A reliable approach to diabetic neuroischemic foot wounds: Below-the-knee angiosome-oriented angioplasty. *J Endovasc Ther* 18: 376–387, 2011.
 144. Graziani L, Silvestro A, Monge L, et al. Transluminal angioplasty of peroneal artery branches in diabetics: Initial technical experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31: 49–55, 2008.
 145. Nguyen LL, Conte MS, Menard MT, et al. Infringuinal vein bypass graft revision: Factors affecting long-term outcome. *J Vasc Surg* 40: 916–923, 2004.
 146. Ihlberg L, Luther M, Tierala E, Lepantalo M. The utility of duplex scanning in infringuinal vein graft surveillance: Results from a randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 16: 19–27, 1998.
 147. Ihlberg L, Luther M, Alback A, et al. Does a completely accomplished duplex-based surveillance prevent vein-graft failure? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 18: 395–400, 1999.
 148. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG. VGST Participants. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the vein graft surveillance randomised trial (VGST). *Circulation* 112: 1985–1991, 2005.
 149. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, et al. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infringuinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg* 46: 1160–1166, 2007.
 150. Humphries MD, Pevce WC, Laird JR, et al. Early duplex scanning after infringuinal endovascular therapy. *J Vasc Surg* 53: 353–358, 2011.
 151. Dick F, Ricco JB, Davies AH, et al. Chapter VI: Follow-up after revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 42 (Suppl 2): S75–90, 2011.
 152. Caselli A, Latini V, Lapenna A, et al. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers. *Diabet Med* 22: 460–465, 2005.

Componenti board

Luigi Uccioli (Coordinatore)

Dipartimento di Medicina Interna, P.A. Piede Diabetico, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma

Antimo Aiello

UOC Diabetologia-Endocrinologia, Gruppo di Studio SID-AMD "Piede Diabetico" P.O. Campobasso – ASRem

Roberto Anichini

Servizi di Diabetologia USL 3 Pistoia, Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID-AMD "Piede Diabetico"

Enrico Brocco

U.O. per il Trattamento del Piede Diabetico, Policlinico Abano Terme - Presidio Ospedaliero ULSS 16 Veneto, Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID-AMD "Piede Diabetico"

Carlo Caravaggi

Direttore Centro Interdipartimentale "Piede Diabetico" Istituto Clinico "Città Studi", Milano

Agatina Chiavetta

U.O.C. Diabetologia, Ambulatorio prevenzione, diagnosi e cura del piede diabetico A.O. Cannizzaro, Catania, Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SI -AMD "Piede Diabetico"

Roberto Cioni

S.D. Radiologia interventistica - Dipartimento radiologia diagnostica, interventistica e medicina nucleare - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Roberto Da Ros

Centro Diabetologico Monfalcone (GO) - Ass2, Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID-AMD "Piede Diabetico"

M. Eugenio De Feo

U.O.S. Diabetologia, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli, Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID-AMD "Piede Diabetico"

Roberto Ferraresi

Laboratorio di Emodinamica Interventistica Cardiovascolare Istituto Clinico Città Studi, Milano

Francesco Florio

Radiologia Vascolare e Interventistica-SIRM, Dipartimento Cardiovascolare, UOC Radiologia Interventistica IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo

Mauro Gargiulo

Chirurgia Vascolare, Università di Bologna, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Corso di Laurea in

*Infermieristica, Azienda Policlinico S. Orsola-Malpighi, UO
Chirurgia Vascolare, Bologna*

Giuseppe Galzerano

*Sezione di Chirurgia Vascolare, Dipartimento di Chirurgia,
Università di Siena*

Roberto Gandini

*Istituto di Radiologia, Policlinico Universitario Tor Vergata,
Roma*

Laura Giurato

*P.A. Piede Diabetico, Policlinico Universitario Tor Vergata,
Roma*

Lanfroi Graziani

*Unità Operativa di Cardiologia Invasiva, Istituto Clinico "Città di
Brescia"*

Lorena Mancini

*II Divisione Dermatologia - Piede diabetico, Istituto dermatologico
Immacolata - IRCCS - Roma, Coordinamento Nazionale Gruppo di
Studio SID-AMD "Piede Diabetico"*

Marco Manzi

*Servizio radiologia interventistica, Policlinico Abano Terme -
Presidio Ospedaliero ULSS 16 Veneto*

Piero Modugno

*Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Fondazione Giovanni Paolo
II, Università Cattolica Sacro Cuore, Campobasso.*

Carlo Setacci

*Sezione di Chirurgia Vascolare, Dipartimento di Chirurgia,
Università di Siena*

