

La terapia del piede diabetico

Alberto Piaggese

Sezione Piede Diabetico, U.O. Malattie del Metabolismo e Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Le complicanze del diabete agli arti inferiori, comunemente identificate col termine complessivo di piede diabetico, rappresentano attualmente la causa più frequente di amputazione degli arti inferiori, nonché il problema clinicamente più complesso nell'ambito della diabetologia (1, 2).

Attualmente si calcola intorno al 2% all'anno l'incidenza di lesioni nei pazienti diabetici, con un rischio cumulativo del 25% nel corso della vita per ogni diabetico, con una incidenza di amputazioni intorno al 5 per 1000 all'anno e con un rischio relativo di amputazione che è 20 volte superiore a quello della popolazione generale (3, 4).

Questi dati, pure impressionanti, sono destinati ad aumentare nel corso dei prossimi anni come conseguenza dell'incremento dell'incidenza del diabete nella popolazione mondiale e si stima che possano raddoppiare entro pochi anni (5).

Non a caso, l'*International Diabetes Federation* ha dedicato la giornata mondiale del diabete del 2005 alla prevenzione delle amputazioni agli arti inferiori a causa del diabete. In quell'occasione, in un editoriale ospitato in un numero monografico del *Lancet*, si affermava che sul nostro pianeta, a causa del diabete, ogni 30 secondi viene eseguita una amputazione, un dato che fa riflettere sulla reale portata del problema e che ha grosse implicazioni assistenziali oltre che scientifiche (6).

Infatti, le complicanze agli arti inferiori costituiscono attualmente la maggior fonte di consumo di risorse, nell'ambito delle patologie correlate al diabete, sia per la loro gravità, ma anche per la frequente e grave comorbidità (7).

Il piede diabetico in effetti rappresenta la conseguenza delle complicanze croniche del diabete a livello degli arti inferiori, con un danno d'organo peculiare, condizionato sia dagli aspetti biomeccanici locali sia dalle precarie condizioni sistemiche del paziente.

I fattori causali della patologia a livello del piede sono la neuropatia diabetica, la macroangiopatia periferica e l'immunopatia diabetica che cooperano a determinare una particolare suscettibilità del piede rispetto ai traumi ambientali che, anche in condizioni banali, costituiscono in ultima analisi i fattori scatenanti delle lesioni (8).

L'evoluzione della patologia attraversa quindi un lungo periodo di induzione nel quale sono presenti i fattori di rischio, ma non ancora le alterazioni d'organo. Seguono, poi, una fase nella quale si manifestano le lesioni d'organo, che trasformano una patologia medica cronica in una patologia acuta chirurgica e un periodo successivo nel corso del quale il paziente è esposto a un eccesso di rischio di recidive, spesso in presenza di amputazioni parziali del piede e, comunque, con problemi riabilitativi (Figura 1) (9).

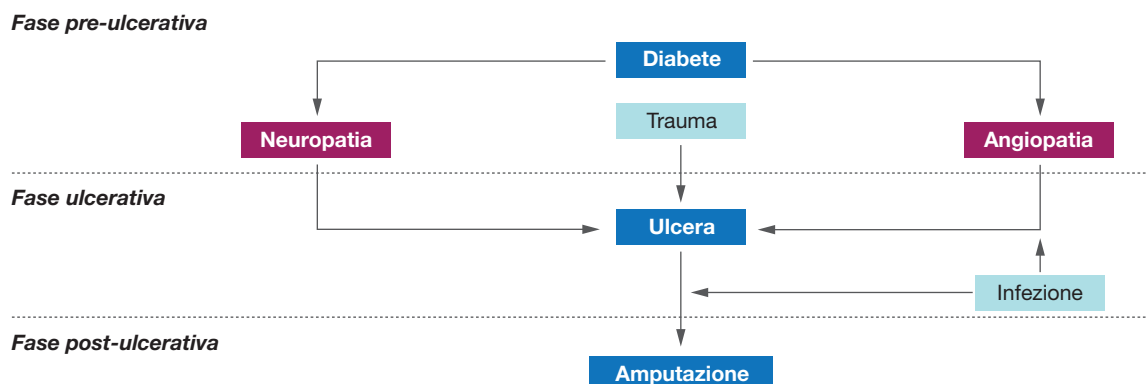
Questa rassegna si propone di aggiornare gli specialisti su quello che è attualmente lo stato dell'arte nella gestione di questa condizione, alla luce dell'evidenza e secondo le norme della buona pratica clinica, dalla prevenzione, alla cura della fase acuta, fino alla riabilitazione e al follow-up.

Lo screening e la prevenzione

Si stima intorno a 1/3 la percentuale dei diabetici affetti da neuropatia periferica, mentre 1/5 dei pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito tipo 2 (DMT2) presenta già segni di arteriopatia periferica, per arrivare a circa la metà dopo dieci anni di malattia (10).

Per questo, nell'ambito del Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico (DCIPD), una grande enfasi è stata posta sullo screening precoce dei fattori di rischio e sulla stratificazione del rischio ulcerativo, in modo da elaborare un punteggio di rischio, cui si associno adeguati provvedimenti profilattici e terapeutici (11).

Figura 1 La patogenesi del piede diabetico



I fattori determinanti cooperano a determinare una patologia ulcerativa cronica che condiziona a sua volta la prognosi del paziente

Per quantificare lo stadio di rischio ulcerativo è essenziale verificare e quantificare la presenza sia della neuropatia, sia della arteriopatia periferica, sia delle eventuali deformità del piede, attraverso strumenti idonei e validati sperimentalmente.

Per la neuropatia periferica vengono valutati i sintomi, attraverso questionari mirati a punteggio, la componente sensitiva, mediante la sensibilità al monofilamento o con la determinazione della soglia di percezione vibratoria (*vibration perception threshold*, VPT) con biotesiometro e la componente motoria con la valutazione dei riflessi achillei (12).

La componente vascolare viene valutata mediante la ispezione dei polsi alla caviglia – pedidio e tibiale posteriore – e la misurazione della pressione sistolica alla caviglia che, correlata con quella omerale, determina l'indice pressorio gamba-braccio o indice di Winsor o ABPI (*ankle-brachial pressure index*) (13).

Le deformità, così come eventualmente le pregresse ulcere o amputazioni, vengono valutate clinicamente

da personale esperto.

L'insieme di queste valutazioni va a comporre quindi il punteggio di rischio ulcerativo, uno strumento, recentemente inserito anche nella cartella clinica elettronica *Eurotouch*[®], che serve non solo per riconoscere i pazienti a rischio, ma anche a guidare gli interventi di prevenzione e terapia e a stabilire la frequenza del follow-up (Tabella 1).

L'educazione dei pazienti

Una volta identificati i pazienti a rischio per lo sviluppo di patologia ulcerativa, è importante mettere in atto una strategia preventiva che non può prescindere dall'educazione del paziente (14).

Quest'ultima, sempre secondo il DCIPD, dovrebbe promuovere comportamenti auto-protettivi e fornirgli gli strumenti per poter prevenire ed eventualmente trattare efficacemente le condizioni di rischio per lo sviluppo e l'evoluzione della patologia del piede.

Sebbene un intervento sistematico con gruppi di

Tabella 1 **Classificazione del rischio ulcerativo secondo il Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico**

Classe/Rischio	Descrizione	Controllo
Classe 0 = rischio assente	Normale sensibilità	Annuale
Classe 1 = rischio medio	Perdita della sensibilità protettiva	Semestrale
Classe 2 = rischio elevato	Perdita della sensibilità protettiva associata a segni di arteriopatia periferica e/o a deformità del piede	Trimestrale
Classe 3 = rischio altissimo	Pregressa ulcera o amputazione	Mensile

Mod. da (11)

pazienti omogenei per livello di rischio, con identificazione e trattazione di tutte le condizioni collegate alla patologia del piede sia sempre auspicabile, l'impegno di risorse, la necessità di disporre di strutture e tempi adeguati e, non ultimo, la *compliance* dei pazienti rappresentano un limite all'attuazione di questo tipo di strategie.

Più realisticamente, interventi mirati sul grado di rischio con rinforzi successivi, possibilmente associati a interventi diagnostici o terapeutici che motivino il paziente, sono quelli che, in un contesto clinico dedicato al piede diabetico, possono essere effettivamente realizzati, sempre con rigore metodologico.

Recentemente il Gruppo Interdisciplinare di Studio per l'Educazione sul Diabete (GISED) ha realizzato, con la consulenza tecnica del Gruppo di Studio sul Piede Diabetico, un importante strumento educativo da utilizzarsi specificamente per l'educazione sul piede diabetico: una valigetta contenente materiali e sussidi specifici che possono essere adoperati per realizzare interventi educativi mirati.

La terapia delle condizioni pre-ulcerative

L'identificazione delle condizioni pre-ulcerative può e deve costituire un'occasione terapeutica precoce che, correttamente attuata da personale specializzato in un contesto ambulatoriale dedicato, permetta di interrompere la progressione della patologia verso gli stadi più evoluti.

È stato dimostrato, infatti, come la mancata eliminazione dell'ipercheratosi nei pazienti con neuropatia periferica sensitiva si associ a un rischio estremamente elevato di sviluppare lesioni ulcerative nella sede dell'ipercheratosi (15).

Analogamente, la correzione funzionale delle deformità, la toelette ungueale e l'idratazione della cute secca e fissurata rappresentano tutte attività di prevenzione e cura precoce di condizioni pre-ulcerative.

La collaborazione dei podologi è da questo punto di vista fondamentale: la attuazione delle procedure da parte di personale specializzato consente un netto miglioramento della qualità dell'intervento e della prevenzione delle recidive (16).

Recentemente, accanto a tecniche ormai consolidate, quali la cheratolisi e la cura ungueale, sono entrate nella prassi preventiva il confezionamento di ortesi parziali in silicone per la correzione delle deformità delle dita e l'applicazione di calze caricate con micro-

sfere con elevata capacità idratante per la gestione dell'anidrosi neuropatica (17, 18).

Il follow-up

Il controllo regolare dei pazienti a rischio, insieme agli interventi mirati di cura precoce, rappresenta il caposaldo per la prevenzione delle lesioni. In relazione al punteggio di rischio ulcerativo il paziente dovrà essere visitato con scadenze regolari (variabili da uno a sei mesi) nel caso di pazienti con rischio presente e, comunque, per lo meno una volta l'anno nel caso di pazienti con DMT2 o diabete mellito tipo 1 (DMT1) con almeno cinque anni di durata.

Nel corso delle visite di follow-up è opportuno rivalutare non solo il rischio generico, ma anche le condizioni specifiche che determinano il rischio: i punti di ipercarico, eventuali pregresse lesioni, nonché le condizioni generali di salute del paziente (11).

Lo scarico

Lo scarico delle pressioni plantari è probabilmente l'aspetto della terapia del piede diabetico maggiormente sostenuto dall'evidenza sperimentale, sia nella fase acuta, in cui vi siano presenti lesioni attive, sia in quella cronica, per attuare la prevenzione delle lesioni o delle recidive. L'interruzione della continuità di carico rappresenta un cardine della terapia del piede diabetico.

Lo scarico nella fase acuta

Vi sono numerosi studi prospettici randomizzati che dimostrano, in maniera incontrovertibile, come lo scarico delle lesioni neuropatiche non complicate da infezioni e ischemia – e non interessanti nel loro contesto strutture profonde – rappresenti la condizione necessaria e sufficiente per la loro guarigione (19).

Il *golden standard* per questa terapia è rappresentato dal gambaletto in fibra di vetro a contatto totale (*total contact cast*, TCC). Numerose evidenze hanno mostrato la sua efficacia e sicurezza d'impiego nella gestione delle lesioni neuropatiche e della fase attiva del piede di Charcot (in quest'ultimo caso nella versione *non weight bearing*) e la sua applicazione costituisce il cardine della terapia nelle lesioni neuropatiche (20, 21).

Una lesione neuropatica semplice guarisce entro le quattro settimane con la sola applicazione del TCC.

Il paziente con ulcera neuropatica che esce da un

ambulatorio del piede diabetico con le proprie scarpe o comunque senza adeguato scarico rappresenta un fallimento terapeutico.

Per superare la mancata accettazione da parte del paziente ed estendere la effettiva applicazione dello scarico a un maggior numero di centri è stato esteso il concetto di non removibilità a tutori gamba/piede resi non removibili (22).

In particolare, il tutore *Optima Diab*[®] non removibile è stato confrontato con il TCC in uno studio prospettico randomizzato in pazienti con ulcera neuropatica plantare ed è risultato essere altrettanto efficace e sicuro, ma meno costoso, proponendosi quindi come prima opzione per la gestione di questi pazienti, anche nei centri che non dispongono dell'*expertise* necessario per confezionare un TCC (23).

Nei casi in cui sia controindicata la non amovibilità, come nei pazienti operati o con ischemia significativa, esistono diverse soluzioni alternative che possono andare da tutori pneumatici come l'*Aircast*[®], a calzature in talismo, a calzature da lesione e che possono essere applicate anche in senso modulare rispetto al TCC e ai tutori non removibili. Correttamente gestite, con l'ausilio di stampelle e con limitazione dell'attività in ortostatismo, queste opzioni ampliano considerevolmente il ventaglio delle possibilità terapeutiche a nostra disposizione (24).

Ad esempio, nella gestione dei pazienti con piede di Charcot, nei quali devono essere considerati periodi di scarico delle lesioni molto lunghi, dopo una fase iniziale, nella quale viene applicato il TCC *non-weight bearing*, si passa successivamente al TCC *deambulabile*, quando i segni clinici di attività siano scomparsi e, quindi, al tutore pneumatico.

Lo scarico nella fase cronica

Una volta superata la fase acuta il ruolo dello scarico diviene quello della prevenzione della formazione di nuove lesioni.

In questo senso la strategia non può essere la stessa di quella della fase acuta perché deve tener conto del tempo indefinito di applicazione e della necessaria compatibilità con una qualità di vita accettabile per il paziente.

Sebbene gli studi clinici eseguiti in questo settore non siano così univoci come quelli relativi allo scarico nella fase acuta, vi sono sufficienti evidenze per indicare nella soluzione ortesi plantare-calzatura predisposta una strategia efficace nella prevenzione secondaria delle lesioni che, negli studi eseguiti, raggiungono un'incidenza compresa tra il 20 e il 60% all'anno (25).

Mentre per il tipo di ortesi plantare – che deve essere personalizzata, eseguita su calco, in materiale multistrato e con le opportune correzioni di eventuali deformità o amputazioni parziali – non vi sono dubbi, la selezione del tipo di calzature è ancora poco codificata e i diversi studi clinici hanno usato modelli diversi, con risultati non facilmente comparabili.

Recentemente è stato pubblicato un algoritmo per la scelta del tipo di calzatura che, in relazione alla tipologia della condizione clinica, indica le caratteristiche tecniche del tipo di scarpa (Tabella 2).

Applicando questo algoritmo nel nostro centro abbiamo osservato nell'arco di 5 anni una riduzione delle recidive ulcerative del 49%, con un considerevole contenimento dei costi di gestione e aumento della qualità della vita dei pazienti (26).

Tabella 2 **Algoritmo prescrittivo per la ortesizzazione del piede diabetico nella fase cronica**

Caratteristiche cliniche	Ortesi plantare	Altezza della calzatura	Punto di rotolamento	Suola
Perdita di sensibilità	Si	Bassa	NA	Normale
LMA	Si	Bassa	Normale	Rigida
Piede cavo + dita a martello	Si	Media	Precoce	Rigida
Piede piatto + alluce valgo	Si	Media	Normale	Rigida
Amputazioni + pregresse ulcere	Si	Alta	Precoce	Rigida
Piede di Charcot	Si	Alta	Precoce	Rigida

LMA: limitata mobilità articolare; NA: non applicabile. Mod. da (26)

L'aspetto prescrittivo è una parte importante della realizzazione del programma ortesico-riabilitativo: secondo il nomenclatore tariffario nazionale, i pazienti che hanno una invalidità civile pari al 34% hanno diritto a un paio di ortesi e di calzature all'anno, eventualmente rinnovabili nel caso di usura precoce o modificazioni delle necessità cliniche, purché certificate.

Nel caso il paziente non abbia ancora ottenuto l'invalidità, ma ne abbia fatto richiesta, i presidi possono comunque essere realizzati se le condizioni cliniche lo necessitano, purché il medico prescrittore attesti le condizioni di urgente necessità.

Il medico prescrittore ha sia la responsabilità della indicazione clinica e del progetto terapeutico-riabilitativo, sia quella del collaudo, mentre il tecnico ortopedico ha la responsabilità della realizzazione dei presidi in maniera conforme alla prescrizione medica ed è tenuto a modificarli o sostituirli nel caso non superino il collaudo.

Il percorso completo, dalla prescrizione, alla realizzazione e al collaudo viene certificato su apposita modulistica che servirà come pezza d'appoggio per il rimborso da parte del SSN.

In questo contesto, allo scopo di migliorare la qualità del servizio e ridurre i tempi di attesa legati ad eventuali correzioni nella manifattura dei presidi, è auspicabile creare rapporti fiduciosi con tecnici ortopedici qualificati e specializzati, strutturando una *équipe* diabetologo/podologo/tecnico ortopedico simile a quella formata dal dentista con l'igienista dentale e l'odontotecnico.

La rivascolarizzazione

Più del 50% dei pazienti con complicanze agli arti infe-

riori presenta una componente ischemica sia da sola o, come più spesso accade, in associazione alla componente neuropatica, in un quadro di piede neuro-ischemico (27).

Di questi, circa 1/3 giunge all'osservazione del medico già in condizioni di ischemia critica (CLI), quindi con indicazione alla rivascolarizzazione (Tabella 3).

Fino a 15 anni fa la prognosi dei pazienti diabetici con ischemia critica agli arti inferiori era estremamente infausta e la maggior parte di loro andava incontro ad amputazione maggiore entro un anno dalla diagnosi. Inoltre, solo 1/3 veniva effettivamente rivascolarizzato a causa delle difficoltà tecniche e delle cattive condizioni generali dei pazienti diabetici con CLI.

Il lavoro pionieristico di alcuni gruppi di chirurghi vascolari statunitensi e la successiva diffusione e affermazione delle tecniche di rivascolarizzazione endovascolare distale hanno negli ultimi anni cambiato la situazione in senso positivo, di fatto ribaltando il rapporto tra casi rivascolarizzabili e non rivascolarizzabili e migliorando drasticamente la prognosi dei pazienti con CLI (28).

In Italia, in particolare grazie al lavoro di alcuni centri all'avanguardia nel proporre un approccio combinato con rivascolarizzazione e gestione chirurgica delle lesioni, successivamente validato in studi policentrici prospettici e inserito nella versione italiana delle linee-guida per la gestione del piede diabetico, il numero delle rivascolarizzazioni, sia endovascolari sia chirurgiche, è cresciuto notevolmente nel tempo e i risultati sono estremamente confortanti, con una riduzione dell'incidenza cumulativa di amputazione al 15% in 5 anni (29).

L'angioplastica percutanea (PTA) si è quindi guadagnata sul campo il rango di procedura d'elezione nei pazienti diabetici con CLI, grazie alla sua efficacia e

Tabella 3 **Stadiazione della arteriopatia obliterante periferica nel paziente diabetico secondo il Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico**

Caratteristiche cliniche	Normale	AOP	Ischemia critica
PAS alla caviglia (mmHg)	>100	100-50	<50
PAS all'alluce (mmHg)	>50	50-30	<30
ABPI (ratio)	>0,9*	0,9-0,5	<0,5
TcPO ₂ (mmHg)	>60	60-40	<40

*Nel caso di ABPI >1,3 si deve sospettare la presenza di sclerosi di Monckeberg; TcPO₂: transcutaneous partial pressure of oxygen; PAS: pressione arteriosa sistolica; Mod. da (11)

sicurezza di impiego, nonché alla sua ripetibilità e alla possibilità di applicazione anche nei casi di arteriopatia distale multidistrettuale in cui l'approccio chirurgico tradizionale non trova indicazione.

Inoltre, lo sviluppo di prodotti meno tossici, la messa a punto di protocolli di preparazione dei pazienti alla procedura e le tecniche per ridurre l'esposizione al mezzo di contrasto hanno esteso ulteriormente le indicazioni per la rivascolarizzazione, consentendo il trattamento di quadri clinici sempre più complessi.

Anche l'approccio chirurgico tradizionale, grazie a nuove tecniche di distalizzazione dei by-pass e all'uso combinato con la PTA, si è evoluto, costituendo una opzione alternativa alla PTA in casi selezionati.

Sebbene le indicazioni alla rivascolarizzazione siano tuttora quelle proposte nella TASC II (cioè limitate alla ischemia critica con dolore a riposo o lesioni trofiche in presenza di una pressione alla caviglia inferiore a 50 mmHg) e che il salvataggio d'arto sia l'endpoint della procedura di rivascolarizzazione, l'estensione delle possibilità di eseguire una rivascolarizzazione efficace con un basso rischio di complicanze ha permesso di pensare a una estensione della PTA a indicazioni diverse, quali ad esempio la possibilità di estendere il livello di amputazione da sopra a sotto il ginocchio o la opportunità di intervenire sull'arto controlaterale prima che si sviluppino le condizioni critiche che hanno posto le indicazioni per la prima PTA (27).

Per essere considerata efficace una rivascolarizzazione deve essere in grado di ripristinare il flusso diretto fino al piede, con un significativo incremento dei valori di *transcutaneous partial pressure of oxygen* (TcPO₂), in modo da creare le condizioni per la guarigione delle lesioni trofiche (Tabella 4).

Questo risultato si può ottenere solo se almeno una arteria (ma meglio se due) sulle tre presenti nel distretto tibiale, riesce a rivascolarizzare adeguatamente il cir-

colo del piede; non è sufficiente quindi una PTA o un by-pass a livello del distretto iliaco-femorale o femoro-popliteo, ma è necessaria la riapertura del lume dei vasi tibiali anteriore o posteriore o della peroniera (30).

Nel caso i pazienti non siano suscettibili di rivascolarizzazione, sia per impossibilità tecnica di eseguire la procedura, sia per le cattive condizioni generali, è indicato l'uso dei prostanoidi, il cui impiego come terapia palliativa o come terapia complementare alle procedure di rivascolarizzazione è stato recentemente rivisto alla luce delle nuove acquisizioni scientifiche e che è stato oggetto di una *consensus conference* che ha prodotto delle linee-guida per l'utilizzo nei pazienti con piede diabetico.

La chirurgia

La gestione chirurgica delle lesioni del piede diabetico è una componente fondamentale dell'approccio terapeutico: non è possibile pensare di gestire questa patologia senza considerare questo aspetto come parte integrante del percorso terapeutico.

Sebbene le indicazioni principali per la terapia chirurgica del piede diabetico siano rappresentate dalle infezioni e dagli esiti necrotici dell'ischemia critica, in tempi recenti nuove condizioni sono state proposte quali indicazioni alla chirurgia conservativa, sia nella fase pre-ulcerativa sia in quella post-ulcerativa.

L'ampliarsi del ventaglio di possibilità terapeutiche con la chirurgia del piede diabetico ha portato a un inquadramento sistematico di questa in un paradigma classificativo che prevede una chirurgia d'elezione, una profilattica, una curativa e una chirurgia d'urgenza, a seconda delle varie indicazioni e condizioni cliniche (Tabella 5) (31).

Tabella 4 **Algoritmo decisionale per la valutazione del risultato clinico delle procedure di rivascolarizzazione nei pazienti diabetici con ischemia critica**

Risultato della procedura	Δ TcPO ₂	Area della lesione	Δ T	Cianosi/Necrosi*	Dolore*
Efficace	>30 mmHg	Ridotta	>3° C	Assente	Assente
Considera una nuova rivascolarizzazione	30–10 mmHg	Invariata	3–1° C	Presente	Presente
Considera una amputazione maggiore	<10 mmHg	Aumentata	<1° C	Aumentata	Aumentato

* Se presente al baseline

Tabella 5 **Classificazione della chirurgia del piede diabetico in relazione alla tipologia degli interventi, al grado di complessità e al rischio amputativo**

Classe di chirurgia del piede	Descrizione	Grado di complessità	Rischio amputativo
Classe I: d'elezione	Procedure eseguite per alleviare il dolore o le limitazioni funzionali in pazienti senza perdita della sensibilità protettiva	Medio/basso	Molto basso
Classe II: profilattica	Procedure eseguite per ridurre il rischio di ulcere o recidive in pazienti con perdita della sensibilità protettiva ma senza lesioni attive	Medio	Moderato
Classe III: curativa	Procedure eseguite per promuovere la guarigione delle lesioni	Elevato	Elevato
Classe IV: d'emergenza	Procedure eseguite per limitare la progressione delle infezioni acute	Molto elevato	Molto elevato

Mod. da (31)

La chirurgia d'elezione

Questo tipo di chirurgia trova ancora scarsa applicazione nel piede diabetico perché è rivolta al ripristino della normale mobilità ed eventualmente al sollievo del dolore in pazienti che non abbiano ancora perduto la sensibilità protettiva, condizione non frequente nei nostri pazienti.

Un esempio di questo tipo di chirurgia possono essere considerati l'intervento di riallineamento metatarsale nel caso di metatarsalgia o la correzione dell'alluce rigido.

La chirurgia profilattica

Diverso è il discorso per la chirurgia profilattica che ha come scopo la prevenzione della ulcerazione o della recidiva ulcerativa: interventi come la tenotomia elongativa del tendine di Achille, il riallineamento metatarsale, la correzione dell'alluce valgo, la tenotomia del flessore delle dita nel caso di dita in griffe e l'esostectomia plantare nel caso di crollo del cuboide nel piede di Charcot stabilizzato rappresentano tutti esempi di questo tipo di chirurgia che, sempre più, sta guadagnando uno spazio nelle procedure interventistiche nei pazienti con piede diabetico.

In particolare, le tenotomie elongative e segnatamente quella del tendine di Achille, nella sua variante percutanea, sono interventi relativamente semplici che si sono affermati nella prevenzione delle recidive ulcerative dell'avanpiede (32).

Un discorso a parte meritano gli interventi di stabilizzazione nel piede di Charcot con esiti in deformità.

Frequentemente la mancata gestione del piede di Charcot nelle prime fasi di attività della patologia conduce ad esiti in deformità non compatibili con una adeguata mobilità, con crollo della volta plantare, esostosi e deviazioni dell'avanpiede, bloccate in anchilosi dai reiterati episodi di riacutizzazione flogistica.

Questi pazienti sarebbero fatalmente condannati all'amputazione di gamba a causa dell'inevitabile traumatismo legato alla continuità di carico e la correzione chirurgica della deformità rappresenta in effetti un intervento di salvataggio d'arto.

Gli interventi di questo tipo, come la triplice artrodesi, l'artrodesi di cavaglia con chiodo midollare e gli interventi di stabilizzazione tarsale, sono probabilmente gli interventi più complessi tra quanti vengono eseguiti nei pazienti con piede diabetico e devono essere attentamente valutati da personale altamente qualificato in centri con lunga esperienza (33).

La chirurgia curativa

Questo è senz'altro il capitolo più vasto tra quelli relativi alla gestione chirurgica del piede diabetico, in quanto si rivolge alla cura delle lesioni in atto.

Vi sono numerose evidenze in letteratura che indicano come l'approccio chirurgico sia efficace, sicuro e spesso indispensabile per risolvere condizioni necrotiche e ulcerative caratteristiche del piede diabetico acuto.

La gestione chirurgica si associa a una percentuale maggiore di guarigione, con un tempo di guarigione minore e con una riduzione delle complicanze, soprattutto infettive, durante il decorso clinico.

L'ulcerectomia con rimodellamento osseo, l'osteotomectomia metatarso-falangea, la sesamoidectomia, le artroplastiche, i riallineamenti metatarsali e le amputazioni minori sono tutti interventi ormai codificati e facenti parte del ventaglio di opzioni terapeutiche a disposizione del clinico.

In particolare, la ulcerectomia con rimodellamento osseo e le amputazioni minori sono probabilmente i due interventi più frequentemente utilizzati in questa fascia di indicazione e hanno alle spalle una solida evidenza (34).

Le amputazioni minori, di dito, di raggio, transmetatarsale distale e prossimale, la amputazione di Lisfranc e quella di Chopart sono da considerarsi, anche se interventi tecnicamente demolitivi, come parte della chirurgia curativa perché, da un punto di vista funzionale, consentono il recupero della deambulazione in pazienti che non avrebbero potuto altrimenti mantenere la propria autonomia motoria. In questo senso rientrano pienamente nell'ambito delle possibilità di terapia chirurgica del piede diabetico.

La chirurgia d'emergenza

Questa definizione si applica a tutti gli interventi volti a eliminare o a ridurre la progressione delle infezioni acute o della gangrena.

Il drenaggio di ascessi o flemmoni, le fasciotomie decompressive del piede e della gamba, le bonifiche dei focolai osteomielitici e le revisioni di precedenti procedure non riuscite sono tutti interventi di questo tipo.

Caratteristica comune a questo tipo di chirurgia è quella di essere drastica e tempestiva perché lo scopo è quello di eliminare qualsiasi secrezione o tessuto non vitale presente nel contesto dell'intervento che può, a sua volta, costituire un significativo impedimento alla guarigione.

Anche la tempistica è importante perché in queste condizioni ogni giorno di ritardo nell'esecuzione dell'intervento si associa a un aumento del rischio di amputazione di 1,6 volte (35).

Le amputazioni maggiori

Le amputazioni maggiori divengono inevitabili quando i tentativi di salvataggio d'arto non sono riusciti e quindi siamo in presenza di una condizione di pericolo per la vita stessa del paziente.

L'indicazione all'amputazione maggiore deve essere presa collegialmente dal diabetologo e dal chirurgo ortopedico dopo una attenta valutazione delle condi-

zioni cliniche – dolore a riposo e/o gangrena in un paziente non rivascolarizzabile – e la presa d'atto di mancanza di alternative conservative.

Il livello di amputazione deve essere stabilito sulla base del reperto angiografico e delle condizioni locali dei tessuti che vengono coinvolti nella procedura. Se infatti è possibile eseguire delle amputazioni minori "aperte", nel caso delle amputazioni maggiori è fondamentale che il moncone, che dovrà successivamente essere protesizzato, sia in ottime condizioni di trofismo, senza aree di sofferenza ischemica o necrosi.

Dopo l'amputazione il paziente deve essere mobilizzato il prima possibile e avviato al più presto verso un programma di riabilitazione mirata.

Lungi da rappresentare un fallimento terapeutico, un'amputazione maggiore, correttamente eseguita nel paziente che ne presenta le indicazioni, costituisce una opzione che migliora la qualità della vita, eliminando il dolore e i focolai infettivi e mettendo le basi per il recupero dell'autonomia attraverso la protesizzazione precoce (36).

Alcune considerazioni a parte meritano gli aspetti tecnici generali relativi alla chirurgia nei pazienti diabetici. Eccettuata forse la chirurgia d'urgenza, che per le sue peculiarità necessita di tempi rapidi e che comunque deve essere eseguita in ambienti idonei e con adeguato supporto anestesilogico, tutti gli interventi sul piede devono essere considerati a rischio elevato, soprattutto per le condizioni generali dei pazienti che sono precarie e che costituiscono un serio problema di gestione (37).

Per questo anche interventi tecnicamente semplici richiedono una adeguata preparazione del paziente che deve essere valutato accuratamente per quanto riguarda le condizioni generali e tutti i parametri vitali (in particolare quelli cardiovascolari) ed eventualmente stabilizzato prima della procedura.

Inoltre, sebbene tutte le procedure chirurgiche sul piede vengano eseguite con anestesia loco-regionale, i pazienti dovrebbero essere monitorizzati nelle 72 ore successive all'intervento per scongiurare complicanze peri-procedurali che, oltre a compromettere l'esito dell'intervento, possono mettere a rischio la vita stessa del paziente (38).

La terapia sistemica

L'elevata co-morbidità del paziente e la patogenesi

multifattoriale della patologia giustificano la estrema complessità dei quadri clinici sistemici associati alle diverse forme di piede diabetico.

Un recente studio multicentrico europeo, condotto su una coorte di più di 1200 pazienti non selezionati in 14 centri ad alta specializzazione in 10 diversi paesi, ha evidenziato come la frequenza di co-morbilità cardio-vascolare non solo riguardasse più di 1/3 dei pazienti, ma fosse anche direttamente proporzionale alla gravità delle complicanze agli arti inferiori (37).

Per questo motivo le condizioni generali del paziente devono essere attentamente valutate e devono essere messe in atto le terapie sistemiche adeguate alla serietà del caso.

In particolare, il controllo glicometabolico deve essere raggiunto e mantenuto. I pazienti devono essere convertiti dalla terapia ipoglicemizzante orale alla terapia insulinica ottimizzata monitorando frequentemente la glicemia.

Le condizioni di idratazione devono essere verificate e il paziente deve essere eventualmente reidratato. Analogamente la crisi ematica e la protidopoiesi devono essere sorvegliate, specialmente nelle infezioni croniche di lunga durata. La febbre, quando presente, in genere non raggiunge livelli tali da disturbare il paziente, ma può essere comunque controllata dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Un aspetto importante è costituito dal rischio trombotico legato all'iperglicemia, alla disidratazione e alla presenza di endotossine batteriche. Queste condizioni sono molto pericolose sia a livello distrettuale, dove possono dare origine a quadri ischemici acuti, sia a livello sistemico, con la possibilità di determinare eventi acuti sia a livello cardiaco sia cerebrale.

Per questo motivo è prudente associare una terapia con antiaggreganti o con anticoagulanti.

In particolare, nei pazienti che hanno eseguito procedure di rivascolarizzazione, le terapie antiaggreganti dovrebbero essere procrastinate indefinitamente, monitorizzando adeguatamente il paziente.

Recentemente è stato introdotto anche in Italia il cilostazolo, un inibitore della fosfodiesterasi-3 che presenta caratteristiche molto favorevoli per l'impiego in questo tipo di pazienti (39).

Il cardine della terapia sistemica nelle infezioni del piede diabetico è naturalmente la terapia anti-infettiva. Sebbene la scelta della terapia adatta per ciascun paziente sia di pertinenza del clinico e non possa che essere adeguata caso per caso, alcuni criteri di fondo possono essere delineati, in modo da poter servire come punti di riferimento e di confronto per la pratica clinica (40).

La terapia dovrebbe iniziare immediatamente, al momento della diagnosi, su base empirica, senza aspettare il risultato dell'esame colturale che, comunque, è indispensabile per poter verificare la adeguatezza della scelta dell'antibiotico.

La scelta dell'antibiotico dovrebbe tener conto dei più probabili patogeni per il tipo di lesione: cocchi piogeni nel caso delle lesioni superficiali, flora mista, con elevata prevalenza di *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), Gram- e anaerobi nel caso di infezioni profonde. Inoltre, mentre la monoterapia è adeguata al primo tipo di situazione, nel caso di infezione profonda la associazione tra due o anche tre antibiotici diversi, che comunque coprano il maggior numero di patogeni possibile, è senz'altro preferibile (Tabella 6).

Tabella 6 **Classificazione delle infezioni nel piede diabetico**

Tipo	Localizzazione	Evoluzione	Patogenesi	Terapia
Superficiale	Cute	Locale	Cocchi Gram+ MRSA, funghi	ATB x os (monoterapia)
Intermedia	Tessuto sottocutaneo	Per contiguità, per diffusione linfatica	MRSA, bacilli Gram-	ATB x os (in associazione)
Profonda	Fascia muscolare, spazi articolari, osso	Per diffusione linfatica o ematogena	MRSA, bacilli Gram-, anaerobi	Associazione di più ATB (fino a tre) per via ev

ATB: antibiotici

Nel caso delle infezioni del piede diabetico la diffusibilità dell'antibiotico nei tessuti interessati dal processo infettivo è pure un fattore rilevante per la scelta della terapia farmacologica poiché tessuti molli, ossa e strutture avascolari, quali tendini e fasce, rappresentano barriere quasi insormontabili per alcune molecole dotate di scarsa diffusibilità tessutale.

La modalità di somministrazione deve essere adeguata alla gravità delle infezioni: nel caso di infezioni superficiali o intermedie può essere sufficiente la somministrazione per os, a dosaggio pieno e di durata mai inferiore ai sette giorni (si dovrebbe inoltre tener conto del fatto che i cocci Gram+ sono i più frequenti agenti patogeni di questo tipo di infezioni). Nel caso di infezioni profonde la strategia deve cambiare sostanzialmente per il concreto rischio di diffusione rapida e quindi di amputazione. Per questi motivi la terapia dovrebbe essere somministrata per via endovenosa, ai dosaggi più alti consentiti, fino alla completa risoluzione della sintomatologia e, possibilmente, con il riscontro di almeno due esami colturali successivi negativi. In ogni caso, nelle infezioni profonde la durata della terapia antibiotica non dovrebbe essere mai inferiore ai 30 giorni.

Nel caso delle osteomieliti, in particolare, la terapia dovrebbe essere protratta fino alla scomparsa dei segni radiologici di localizzazione infettiva, con una durata stimabile dai due ai sei mesi continuativi. Inoltre, si dovrebbe tener conto del fatto che lo *Staphylococcus aureus*, meticillino-resistente o sensibile, è in assoluto il più frequente patogeno in tutte le forme e localizzazioni osteomielitiche (41).

La gestione delle lesioni

A differenza della maggior parte delle patologie ulcerative croniche, il piede diabetico rappresenta la localizzazione d'organo di un complesso di concause sistemiche e locali che determinano una patologia acuta a carattere ulcerativo, la cui cura eziologica è costituita dal trattamento delle condizioni a monte. In questo contesto la terapia locale delle lesioni deve essere considerata come una componente di un progetto terapeutico integrato e non la sola opzione terapeutica.

Tuttavia, la corretta gestione delle lesioni e il loro monitoraggio sono fondamentali per far procedere nel modo migliore il processo di riparazione della lesione e per rendersi conto se si va verso la guarigione o meno (42).

Il ruolo della medicazione, che gli anglosassoni definiscono più correttamente *dressing* (rivestimento), è quello di promuovere e mantenere le migliori condizioni affinché il complesso processo della riparazione tessutale possa iniziare e proseguire senza ostacoli fino alla guarigione della lesione, nonché di proteggere l'area lesionata dalle possibili contaminazioni ambientali.

Inoltre, la medicazione rappresenta il principale strumento di monitoraggio della lesione nel tempo. È stato dimostrato come la riduzione dell'area della lesione nelle prime settimane della terapia sia un indicatore prognostico della durata del tempo di guarigione (43).

Nella fase di sterilizzazione, quando ancora non si è arrivati alla fase riparativa vera e propria con presenza di tessuto di granulazione, non è indicata la medicazione oclusiva, ma è invece preferibile una medicazione che permetta il controllo delle secrezioni e, nello stesso tempo, un ricambio frequente.

Nella fase acuta purulenta è consigliabile l'irrigazione con soluzioni antisettiche, quali iodio povidone o *Dermacyn*[®], una soluzione super-ossidata (SOS) che ha dimostrato una elevata attività antibatterica e una scarsa istiolesività e che può essere anche lasciata *in situ* su supporto di garza che, in questo caso, dovrebbe essere cambiata anche più di una volta al giorno (44).

Nella fase sub-acuta, quando la cellulite perilesionale si è ridotta e i segni locali di infezione sono in via di risoluzione, si consiglia di posizionare uno zaffo di garza con un catetere da irrigazione attraverso cui instillare la SOS quotidianamente e di rinnovare la medicazione a giorni alterni.

La terapia antibiotica locale non ha per ora un ruolo nella gestione delle infezioni del piede diabetico. A fronte di una dubbia efficacia, peraltro mai dimostrata sperimentalmente, essa ha un ruolo determinante nell'indurre resistenze agli antibiotici usati che, quindi, divengono inutilizzabili per via sistemica.

La protezione della lesione e la stimolazione dei processi riparativi trovano applicazione nelle fasi anaboliche del processo di riparazione tessutale: la fase proliferativa e la fase riparativa.

In queste fasi trova indicazione la terapia a pressione negativa (NPWT), una tecnica che ha radicalmente modificato, nel corso degli ultimi 10 anni, l'approccio alla cura locale delle lesioni del piede diabetico e delle altre patologie ulcerative e chirurgiche e che ha permesso di accorciare notevolmente i tempi e ridurre i costi di gestione delle lesioni.

La NPWT consiste nel posizionamento, nel contesto della lesione, di una interfaccia (poliuretano o garza), sigillata con un film di poliuretano, cui viene successivamente applicata, tramite un sistema di tubi di connessione, una pressione negativa generata da un compressore.

Tale pressione non solo ha la funzione di drenare le eventuali secrezioni e di ridurre l'edema locale, ma altresì di stimolare, mediante la diretta attivazione delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e dei cheratinociti, la neo-angiogenesi, la fibrogenesi e la riepitelizzazione delle lesioni.

Nella variante che utilizza il poliuretano (VAC®-therapy) la NPWT si è dimostrata significativamente più efficace delle tecniche di medicazione avanzata nella gestione delle lesioni post-chirurgiche del piede diabetico in due protocolli prospettici randomizzati, tanto da venire attualmente considerata il *golden standard* per la gestione delle lesioni di questo tipo (45, 46).

Recentemente sono anche entrati nell'uso clinico prodotti dell'ingegneria tessutale: i cosiddetti sostituti dermici e sostituti cutanei che trovano impiego, considerato il costo molto elevato, in casi selezionati e in centri ad alta specializzazione.

Questi prodotti hanno tuttavia consentito di accorciare molto i tempi della riparazione tessutale e costituiscono un notevole progresso rispetto alle medicazioni tradizionali, soprattutto se inseriti in un percorso terapeutico integrato (47).

L'organizzazione dell'assistenza e la formazione degli operatori

Da quello fin qui esposto appare chiaro come la terapia del piede diabetico necessiti di un approccio multidisciplinare e di un elevato grado di specializzazione, che veda convergere sul paziente contemporaneamente competenze internistiche, chirurgiche, radiologiche, podologiche e molte altre per realizzare un progetto terapeutico che sia funzionale alle diverse fasi di evoluzione e che, nello stesso tempo, sia in grado di dare risposta ai diversi quadri clinici nei quali si può concretizzare la patologia.

Tutto questo implica sia la creazione di una rete di strutture assistenziali dedicate, sia la formazione di una nuova generazione di diabetologi che, nel loro percorso didattico, abbiano la possibilità di acquisire le competenze professionali necessarie per gestire questa complessa patologia.

Per rispondere alla prima esigenza, già da alcuni anni il Consenso Internazionale sul Piede Diabetico indica in una organizzazione per livelli crescenti di complessità dei centri che si occupano della gestione del piede diabetico la chiave per riuscire a far fronte efficacemente al numero crescente dei casi (11).

In Italia il Gruppo di Studio sul Piede Diabetico si è fatto promotore di questo modello con l'obiettivo di realizzare un centro di riferimento in ogni regione, cui dovrebbe fare capo una rete di centri periferici, identificabili con i servizi di diabetologia, con funzione di filtro e gestione dei casi di minore complessità.

Per quanto riguarda la preparazione degli operatori – e segnatamente dei diabetologi – siamo ancora lontani dal considerare la formazione sul piede diabetico come parte integrante del curriculum didattico degli specialisti in diabetologia e, addirittura, in molte scuole di specializzazione questo argomento non figura neppure sui programmi.

Per quanto riguarda i podologi poi, in alcune Facoltà di Podologia il piede diabetico non figura tra i corsi di insegnamento, mentre nelle altre è presente come attività didattica opzionale. Questo significa che oggi in Italia si possono laureare e contestualmente abilitare all'esercizio della professione delle figure professionali che si chiamano podologi e che non hanno mai neppure sentito parlare di piede diabetico, cioè della patologia più grave e prevalente a carico del piede. Non c'è dubbio che si possa solo migliorare.

Conclusioni

Il piede diabetico è una patologia multifattoriale che necessita di un approccio terapeutico multidisciplinare integrato (Figura 2). Accanto a provvedimenti di carattere locale, dedicati alle localizzazioni d'organo della patologia, è necessario gestire sia le condizioni a monte che hanno determinato la patologia a livello del piede, sia le condizioni sistemiche del paziente, gravate da una importante co-morbilità.

La terapia del piede diabetico non si esaurisce con la gestione della fase acuta, ma deve prendersi carico sia della fase di induzione, pre-ulcerativa, con interventi volti a prevenire l'evoluzione della patologia, sia della fase cronica, con adeguati interventi ortesico-riabilitativi e un programma di follow-up.

Nella fase acuta ulcerativa la rivascolarizzazione, la terapia chirurgica e lo scarico rappresentano i cardini

della terapia, associati alla cura locale delle lesioni e alla cura delle condizioni sistemiche concomitanti.

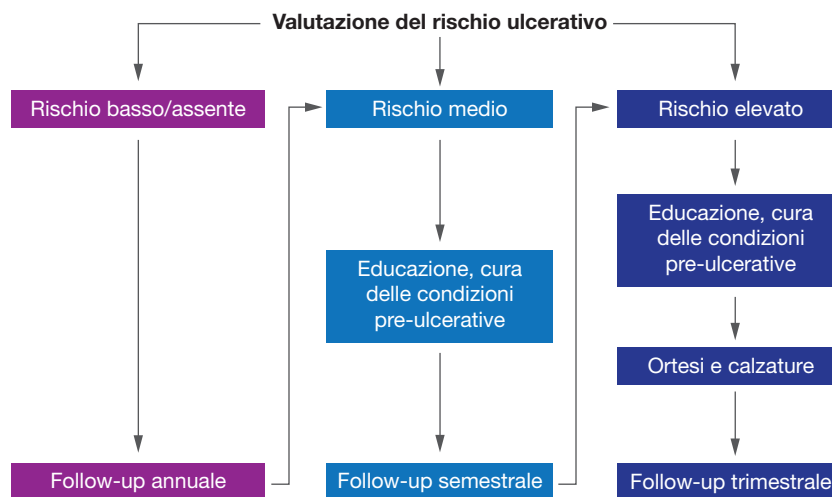
Questo approccio multidisciplinare integrato necessita di personale altamente qualificato in strutture dedicate, con una adeguata dotazione di personale e di risorse, motivate dalla gravità della patologia e dalla

complessità dei pazienti.

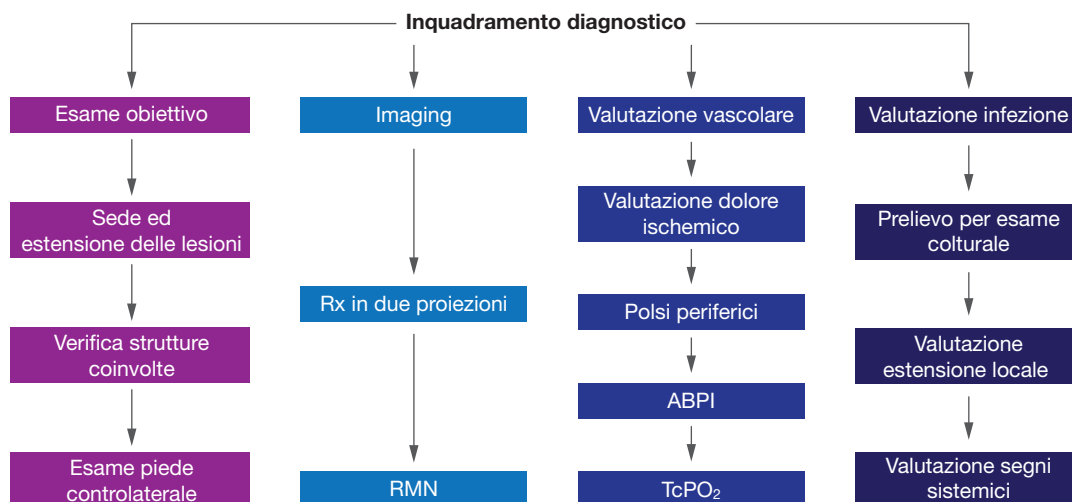
Nonostante la evidente complessità della patologia, una volta che si riesca ad attuare un programma terapeutico idoneo, i risultati sono confortanti, riuscendo a prevenire l'amputazione maggiore in più del 90% dei casi.

Figura 2 **Percorso terapeutico multidisciplinare integrato**

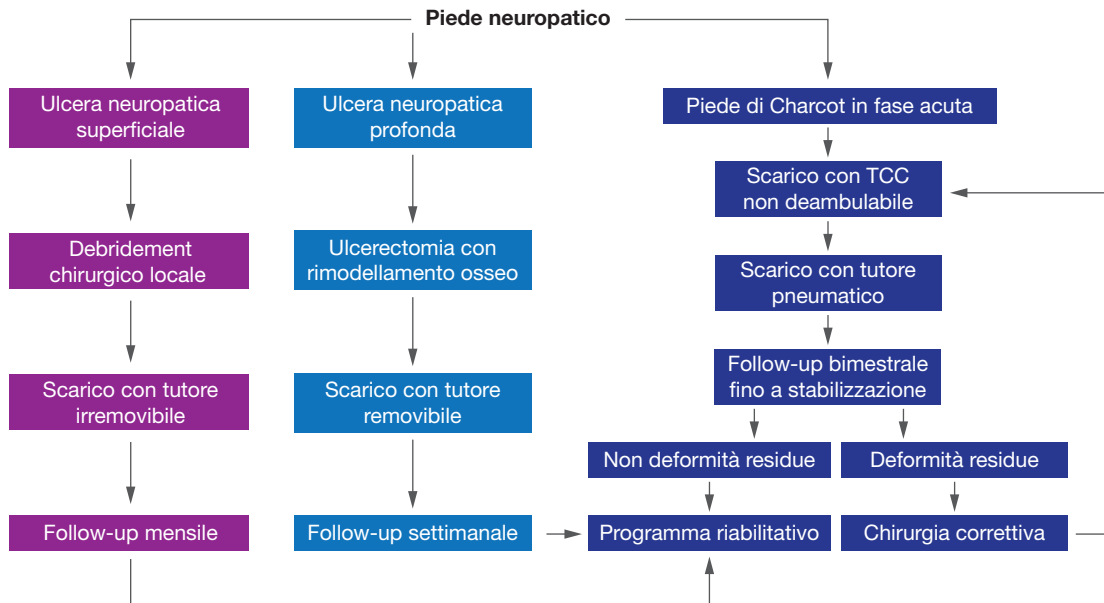
1. Piede diabetico in fase pre-ulcerativa



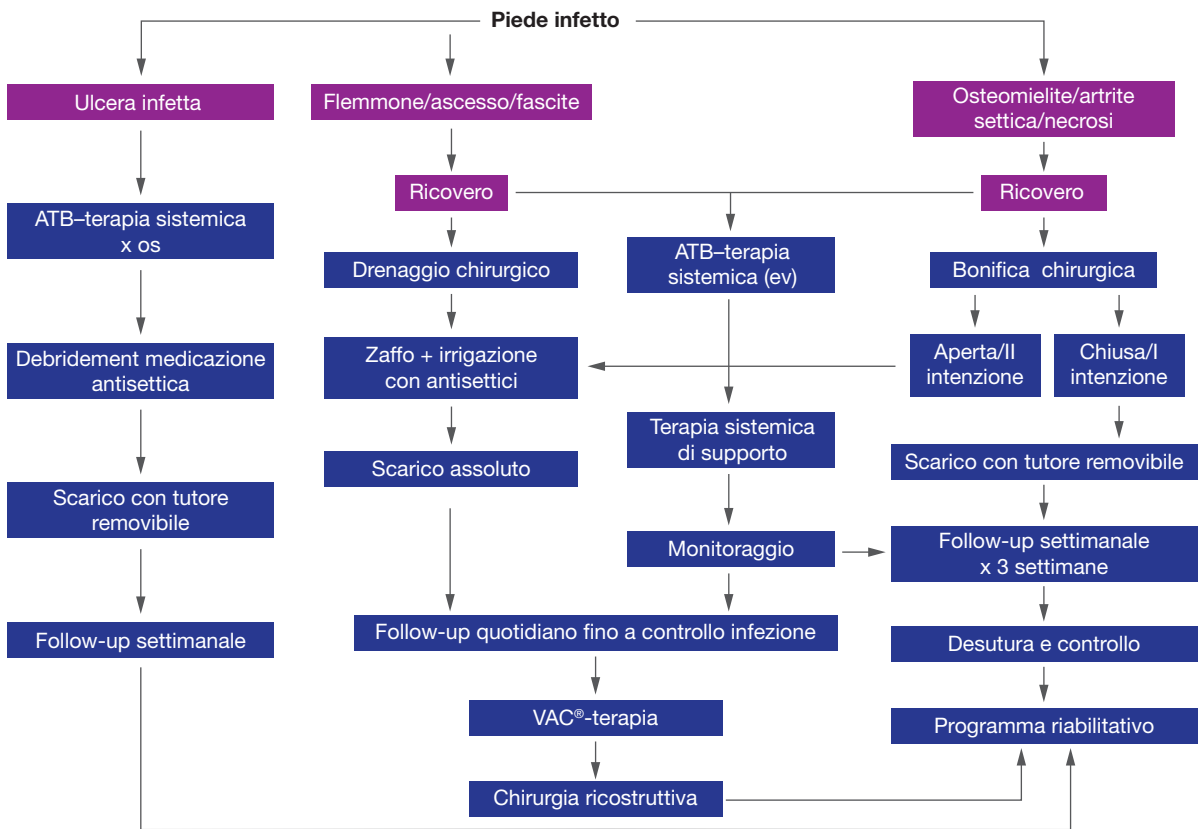
2. Piede diabetico in fase acuta



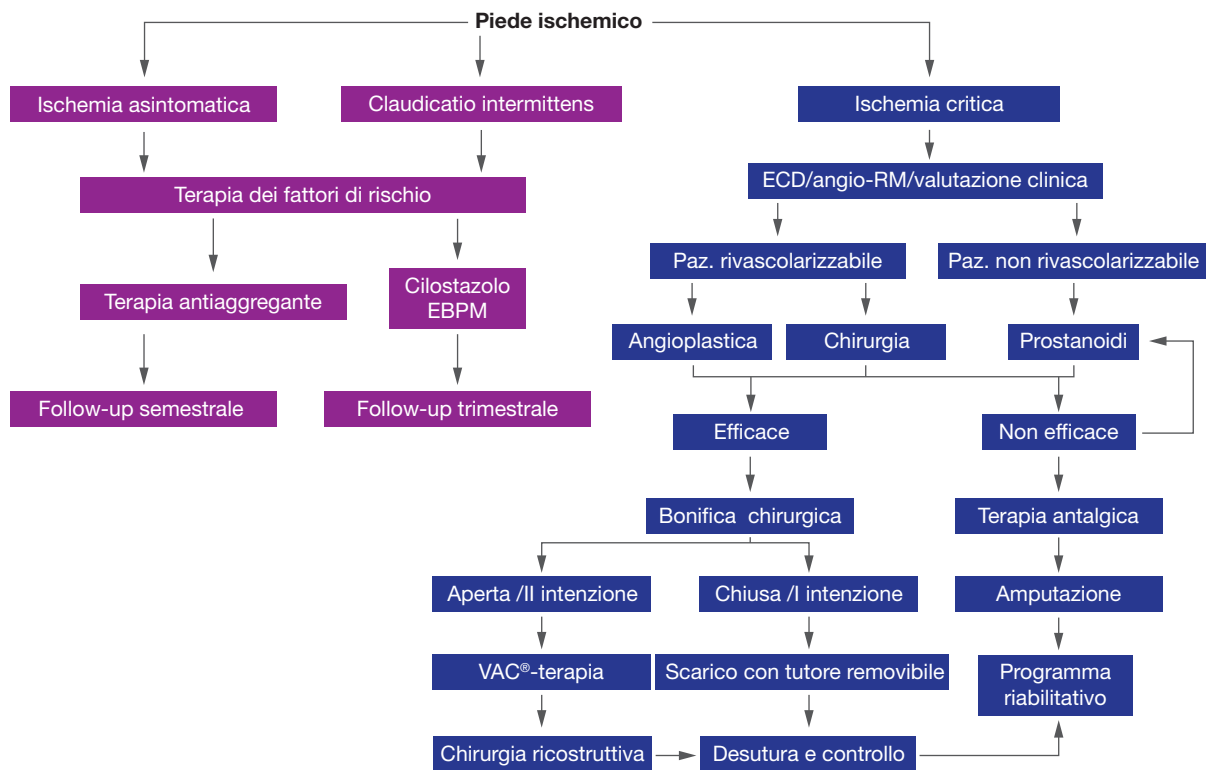
3. Piede diabetico in fase acuta



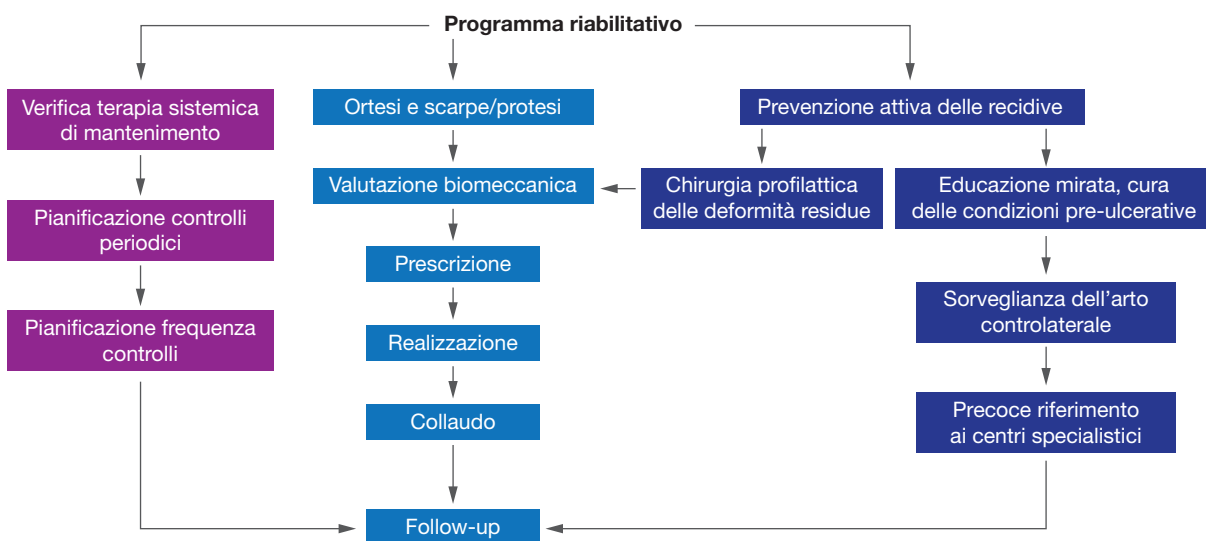
4. Piede diabetico in fase acuta



5. Piede diabetico in fase acuta



6. Piede diabetico in fase post-ulcerativa



EBPM: eparine a basso peso molecolare; ECD: eco-color Doppler

Bibliografia

- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 366: 1719–1724, 2005.
- Richard JL, Schuldiner S. Epidemiology of diabetic foot problems. *Rev Med Interne* 29 (Suppl 2): S222–230, 2008.
- Reiberg GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington DC, National Institutes of Health, 1995, p. 409–428.
- Trautner C, Haastert B, Spraul M, et al. Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990–1998. *Diabetes Care* 24: 855–859, 2001.
- Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, et al. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil* 89: 422–429, 2008.
- Jeffcoate W, Bakker K. World Diabetes Day: Footing the bill. *Lancet* 365:1527, 2005.
- Prompers L, Huijberts M, Schaper N, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia* 51: 1826–1834, 2008.
- Litzelman DK, Marriot DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20: 1273–1278, 1997.
- Boulton AJM. Clinical presentation and management of diabetic neuropathy and foot ulceration. *Diabet Med* 8: S52–57, 1991.
- Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A, Uccioli L, Ceriello A; SCAR (SCReening for ARterioopathy) 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.
- Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. The development of global consensus guidelines on the management of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 24 (Suppl 1): S116–118, 2008.
- Duke J, McEvoy M, Sibbritt D, et al. Vibrotactile threshold measurement for detecting peripheral neuropathy: Defining variability and a normal range for clinical and research use. *Diabetologia* 50: 2305–2312, 2007.
- Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care* 28: 2206–2210, 2005.
- Assal JP, Mülhauser J, Pernat A, et al. Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice. *Diabetologia* 28: 602–613, 1985.
- Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 13: 979–982, 1996.
- Patout CA Jr, Birke JA, Horswell R, et al. Effectiveness of a comprehensive diabetes lower-extremity amputation prevention program in a predominantly low-income African-American population. *Diabetes Care* 23: 1339–1342, 2000.
- Scirè V, Leporati E, Teobaldi I, et al. Effectiveness and safety of using podikon digital silicone padding in the primary prevention of neuropathic lesions in the forefoot of diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc* 99: 28–34, 2009.
- Banchellini E, Macchiarini S, Dini V, et al. Use of nanotechnology-designed footsock in the management of preulcerative conditions in the diabetic foot: Results of a single, blind randomized study. *Int J Low Extrem Wounds* 7: 82–87, 2008.
- Piaggese A, Viacava P, Rizzo L, et al. Semiquantitative analysis of the histopathological features of the neuropathic foot ulcer: Effects of pressure relief. *Diabetes Care* 26: 3123–3128, 2003.
- Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: A randomized study. *Diabetes Care* 23: 1746–1751, 2000.
- Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, et al. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 24 (Suppl 1): S162–80, 2008. Review.
- Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 28: 555–559, 2005.
- Piaggese A, Macchiarini S, Rizzo L, et al. An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic foot ulcers: A randomized prospective trial versus traditional fiberglass cast. *Diabetes Care* 30: 586–590, 2007.
- Armstrong DG, Lavery LA, Nixon BP, Boulton AJ. It's not what you put on, but what you take off: Techniques for debriding and off-loading the diabetic foot wound. *Clin Infect Dis* 39 (Suppl 2): S92–99, 2004.
- Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, et al. Specific guidelines on footwear and offloading. *Diabetes Metab Res Rev* 24 (Suppl 1): S192–193, 2008.
- Rizzo L, Teobaldi I, Fallani E, et al. A structured follow-up reduces the incidence of recurrences in high risk diabetic foot patients: A prospective study. Proceedings of the DFSG 2008 meeting. Castelvechio Pascoli, September 2008, p. 38.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al; on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33 (Suppl 1): S1–75, 2007.
- LoGerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease in the diabetic foot: Implications for foot care. *N Engl J Med* 311: 1615–1619, 1984.
- 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.
- 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? *Diabet Med* 24: 823–829, 2007.
- Armstrong DG, Lavery LA, Frykberg RG, et al. Validation of a diabetic foot surgery classification. *Int Wound J* 3: 240–246, 2006.
- Nishimoto GS, Attinger CE, Cooper PS. Lengthening the Achilles tendon for the treatment of diabetic plantar forefoot ulceration.

- Surg Clin North Am 83: 707–726, 2003. Review.
33. Caravaggi C, Cimmino M, Caruso S, Dalla Noce S. Intramedullary compressive nail fixation for the treatment of severe Charcot deformity of the ankle and rear foot. *J Foot Ankle Surg* 45: 20–24, 2006.
 34. Piaggese A, Schipani E, Campi F, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: A randomized trial. *Diabetic Med* 15: 412–417, 1998.
 35. 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.
 36. Hunt DL. Diabetes: Foot ulcers and amputations. *Clin Evid* (Online). 2009 Jan 12; 2009. pii: 0602.
 37. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50: 18–25, 2007.
 38. Lewis SB, Biondo CF, Page JC. Medical management of the diabetic patient during podiatric surgery. *J Am Podiat Med Assoc* 84: 432–438, 1994.
 39. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, et al. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 49: 1226–1234, 2009.
 40. Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 26: 267–276, 1999.
 41. Eckman MH, Greenfield S, Mackey WC, et al. Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses. *JAMA* 273: 712–720, 1995.
 42. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 341: 738–746, 1999. Review.
 43. Sheehan P, Jones P, Caselli A, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 26: 1879–1882, 2003.
 44. Goretti C, Mazzurco S, Nobili LA, et al. Clinical outcomes of wide postsurgical lesions in the infected diabetic foot managed with 2 different local treatment regimes compared using a quasi-experimental study design: A preliminary communication. *Int J Low Extrem Wounds* 6: 22–27, 2007.
 45. Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1704–1710, 2005.
 46. Blume PA, Walters J, Payne W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: A multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 31: 631–636, 2008.
 47. Barber C, Watt A, Pham C, et al. Influence of bioengineered skin substitutes on diabetic foot ulcer and venous leg ulcer outcomes. *J Wound Care* 17: 517–527, 2008. Review.

