

Ao6

Alessandro Crisci

Il piede diabetico

Nuove prospettive di prevenzione e cure

Prefazione di
Elia Ricci

Con la collaborazione di
Pasquale Capuano, Assunta Topatino, Michela Crisci



Copyright © MMXIV
ARACNE editrice int.le S.r.l.

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

via Quarto Negroni, 15
00040 Ariccia (RM)
(06) 93781065

ISBN 978-88-548-XXXX-X

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: dicembre 2014

Indice

- 7 *Ringraziamenti*
- 9 *Prefazione*
- 11 *Presentazione*
- 13 *Introduzione*
- 15 *Capitolo I*
Epidemiologia del piede diabetico
- 19 *Capitolo II*
Fattori psicosociali ed implicazioni economiche
- 21 *Capitolo III*
Concetti generali
- 27 *Capitolo IV*
Fisiopatologia delle ulcere diabetiche
- 31 *Capitolo V*
Neuropatia diabetica
- 35 *Capitolo VI*
Definizione e criteri
- 45 *Capitolo VII*
Ulcera del piede. Gestione e risultati
- 63 *Capitolo VIII*
Osteomielite. Fare la diagnosi

- 69 Capitolo IX
 Malattia arteriosa periferica e diabete
- 87 Capitolo X
 La cura dell'ulcera plantare
- 89 Capitolo XI
 Scarpe e scarico per il piede diabetico
- 93 Capitolo XII
 L'efficacia degli interventi per migliorare la guarigione delle ulcere
- 101 Capitolo XIII
 Diagnosi e trattamento del piede diabetico infetto
- 109 Capitolo XIV
 La gestione dell'osteomielite nel piede diabetico
- 115 Capitolo XV
 La neuro-osteopatia
- 119 Capitolo XVI
 Amputazioni in persone con diabete
- 123 Capitolo XVII
 Come prevenire il piede diabetico
- 129 *Domande e Risposte*
- 141 *Conclusioni*
- 143 *Abbreviazioni*
- 145 *Bibliografia*

Ringraziamenti

Desidero ringraziare i miei collaboratori ed amici carissimi Pasquale Capuano e la moglie Assia, i quali, oltre a collaborare all'esecuzione degli interventi, si sono dedicati con estrema cura e precisione alla prima stesura del libro ed alle ricerche bibliografiche.

Mia figlia Michela per le foto ed il montaggio grafico.

In ultimo, ma non ultimo, un ringraziamento particolarmente affettuoso al dott. Maurizio Falco proprietario della Casa di Cura "Villa Fiorita" di Aversa (Ce), per aver permesso la stesura di questo testo, nonché l'esecuzione di numerosi interventi complicati che impegnano in modo consistente le energie della struttura.

Prefazione

Ho accolto con vero piacere l'invito del dott. Crisci a presentare questo testo sul piede diabetico, invitare qualcuno a presentare un proprio lavoro è da sempre uno dei più grandi atti di affetto e stima e pertanto anzitutto il mio ringraziamento per questo Onore.

È un testo che si caratterizza per facilità di lettura, completezza di presentazione delle tecniche di diagnosi e cura, ordine nelle differenti esposizioni. Si evince sin dalla scorsa dell'indice come si tratti di un testo scritto da un clinico per i clinici.

Non mancano per questo le valutazioni delle più recenti tecniche, delle basi di ricerca e dei nuovi concetti terapeutici, alcuni ancora in fase sperimentale ma, il tutto volto all'applicazione pratica, con il fine di aiutare i pazienti. Una patologia, quella diabetica, in continua espansione, tanto da determinare gli alert dell'OMS e di molti governi del cosiddetto primo mondo, prevalentemente per i costi economici ed umani. In un momento in cui la spending review la fa da padrona, trascurando come la preparazione degli operatori sia il primo risparmio a fronte dell'ottimizzazione dei risultati. Iniziative come questa sono tra le migliori risposte che, chi opera nel settore, possa fornire. Un vademecum disponibile per medici ed infermieri, specialisti e non; vengono dati gli strumenti per operare a 360 gradi sulla problematica incentrata attorno al cosiddetto piede diabetico. Il libro offre al lettore una visione completa di una persona che, con tutte le sue caratteristiche cliniche, di comorbidità, relate e non, incorre nel proprio percorso di vita all'incontro con la lesione cutanea cronica, con tutto il suo carico emotivo ed i suoi costi in termini di qualità di vita ed invalidità correlata. La lettura semplice ma ricca di contenuti, coniugando bene l'alta scienza con la pratica clinica, porta a semplificare l'operato di chi si approcci come nuovo operatore ed offre spunti di riflessione a chi è addentro nelle pratiche di questa arte.

Permettetemi sottolineare come Alessandro ed i suoi collaboratori siano riusciti in questo testo a rispettare ciò che il tre volte maestro

dice nelle tavole smeraldine: «Ciò che è in basso è come ciò che è in alto, e ciò che è in alto è come ciò che è in basso, per compiere i miracoli della Cosa–Una (di una cosa sola)». Prendere dalla ricerca e dagli studi, dalle evidenze e dalle Linee Guida e, trasportare il tutto nella cura di tutti i giorni.

Condividere il proprio sapere, la propria esperienza è, credo, uno delle opere più meritorie che si possano compiere. Auguro a voi una proficua lettura ed agli Autori il giusto e meritato successo.

Ad Majora

Prof. Elia Ricci
Docente di Vulnologia Università di Torino
già Presidente Nazionale A.I.U.C.

Presentazione

Questo volume rappresenta un efficace sforzo di un gruppo di Chirurghi Italiani nel produrre un compendio di dati e informazioni rilevanti, tratte dai report di letteratura e dalla esperienza clinica degli autori, in un settore clinico di grande impatto sociale e sanitario quale quello del Piede Diabetico.

I dati statistici ISTAT del 2013 riportano che il 5,4% degli italiani è diabetico (5,3% delle donne e 5,6 % degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone. Il diabete è responsabile, con tutte le sue complicanze, di oltre 70.000 ricoveri/anno nel nostro paese, con costi sociali elevati ed un impegnativo consumo di risorse economiche.

È quindi ben accetto un volume che tratti in maniera organica ed unitaria l'epidemiologia del piede diabetico, il suo impatto sociale, la diagnosi e la cura, la prevenzione delle recidive, il trattamento delle complicanze fino alla gestione complessiva del paziente amputato.

Rilevanti e numerosi sono infatti i lavori di letteratura internazionale in questo ambito che, tuttavia, focalizzano l'attenzione su specifici aspetti del piede diabetico e possono non essere a tutti accessibili. Questo utile compendio può essere un efficace mezzo, a portata di ogni tipologia di utilizzatore, per migliorare l'approccio clinico al paziente con piede diabetico ed ottimizzare gli interventi — spesso complessi — di cui questi pazienti hanno necessità.

In un settore clinico e scientifico così rilevante quale quello del *wound healing* in cui la ricerca compie quotidianamente passi enormi è sempre più importante che diverse figure professionali cooperino e collaborino in un approccio multidisciplinare alla cura dei pazienti.

Elisa Pianigiani
Responsabile UOS Centro Conservazione Cute
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Policlinico Santa Maria Alle Scotte

Introduzione

Il piede diabetico è definito come: *piede con alterazioni anatomico-funzionali determinate dall'arteriopatia oclusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica*. Dunque per piede diabetico s'intende non solo il piede ulcerato o infetto, ma anche il piede privo di lesioni ma a rischio di ulcerazione.

Ogni anno oltre 1 milione di persone con diabete perdono un arto come conseguenza della loro condizione. Infatti la maggior parte di queste amputazioni sono precedute da un'ulcera del piede. I fattori più importanti che causano lo sviluppo di queste ulcere sono la neuropatia periferica, le deformazioni del piede, i lievi traumi e l'arteriopatia periferica.

Nei paesi sviluppati, una persona su sei con diabete avrà un'ulcera durante il suo ciclo di vita; nei paesi in via di sviluppo, i problemi connessi al piede diabetico sono ritenuti essere anche più frequenti.

Queste condizioni patologiche, non solo rappresentano una grande tragedia personale per ogni malato, ma anche un notevole onere finanziario per la Sanità e per la Società in generale.

L'obiettivo del presente testo è quello di fornire linee guida per la gestione e la prevenzione del piede diabetico per ridurre l'impatto clinico-sociale, per mezzo di servizi sanitari di qualità tenendo in considerazione i costi e utilizzando i principi della *evidence based medicine*, supportata dal parere degli esperti.

Epidemiologia del piede diabetico

Il Diabete in tutto il mondo è oggi una delle più frequenti malattie trasmissibili. È la quarta causa di morte nella maggior parte dei paesi sviluppati e in molti paesi in via di sviluppo e di recente industrializzazione, infatti l'incidenza della patologia aumenta a ritmi vertiginosi.

Il diabete di tipo 1 rappresenta una piccola percentuale del totale degli oneri totali per il diabete nella popolazione. Vi è l'indicazione di un passaggio verso lo sviluppo di diabete di tipo 1 nei bambini in tenera età. Il diabete di tipo 2, invece, rappresenta circa il 85–90% di tutti i diabetici nei paesi sviluppati.

In Italia i costi del diabete incidono per il 10% sulla spesa sanitaria nazionale. Precisamente ogni anno si spendono oltre 11,2 miliardi di Euro a causa di questa malattia (dati 2014), in particolare per le ospedalizzazioni, che pesano per oltre il 58% (circa 6 miliardi) sulla spesa totale necessaria alla cura della patologia diabetica. Una *tassa* di 100 euro l'anno! Questa è la cifra che grava sulle tasche degli italiani il costo dei soli ricoveri (12 mila ricoveri per 100 mila persone).

È una patologia che si è evoluta in associazione con un rapido cambiamento culturale e sociale, l'invecchiamento della popolazione, l'urbanizzazione crescente, le modifiche alla dieta, la ridotta attività fisica e altri malsani stili di vita e di modelli comportamentali.

È ormai riconosciuto che il diabete di tipo 2 nei bambini a livello mondiale sta diventando un problema di salute pubblica. Si prevede che i giovani con la condizione di sviluppare il diabete connesso a complicanze, potranno presentarla rapidamente dopo la diagnosi. Recentemente è stato riportato che una relativamente alta percentuale di anomalie dei piedi sono presenti in adolescenti con diabete di tipo 2.

I principali risultati negativi della gestione del piede diabetico sono le ulcere e le amputazioni. Fino all'85% di tutte le amputazioni inizia

con un'ulcera; ogni anno circa 4 milioni di persone sviluppano ulcere del piede diabetico. Le ulcere del piede si verificano sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2, è stata stimata una incidenza di 2,2-5,9%.

Nei paesi sviluppati, fino al 60% di nuove ulcere sono associate con l'arteriopatia periferica neuro-ischemica e le ulcere ischemiche; nei paesi in via di sviluppo, le ulcere neuropatiche di varia origine sono più comuni. Il 70% di tutte le amputazioni che vengono eseguite sono effettuate su persone con diabete. Nella maggior parte degli studi, l'incidenza di amputazione della parte inferiore della gamba nelle persone con diabete è stata stimata tra 7 e 206 per 100.000 abitanti per anno. Le persone con diabete hanno amputazioni al di sotto della caviglia più frequentemente di persone senza diabete.

Le indicazioni più comuni per l'amputazione descritte sono gangrena, infezioni ed ulcere non guarite. Anche se sono spesso segnalate in quanto tali, la non guarigione di ulcere non dovrebbe essere considerata di per sé un'indicazione per l'amputazione.

Le amputazioni delle gambe sono legate all'aumento della mortalità nelle persone con diabete. Con il passare del tempo, un'amputazione si rende necessaria, per persone che hanno avuto il diabete per molti anni, e spesso hanno gravi comorbilità. La morte dopo un certo periodo dall'amputazione si verifica in una percentuale fino al 10% dei casi. Aumenta il tasso di mortalità a 5 anni dall'amputazione: il 30% dei pazienti muoiono entro un anno, il 50% muore entro 3 anni e il 70% muore entro 5 anni. In paesi in via di sviluppo, questi dati tendono ad essere ancora più elevati, perché molte persone consultano un medico solo quando il problema ai loro piedi è in una fase così avanzata che i loro arti e la loro vita sono già in pericolo.

L'impatto della malattia del piede diabetico sulla vita delle persone è devastante. In molti casi l'ulcera è un evento centrale che porta ad una disastrosa progressione dei risultati. La vita delle persone, dopo un'amputazione, è profondamente colpita. Molti non sono in grado di lavorare, diventano dipendenti da altri, e non possono condurre una vita sociale attiva.

La guarigione delle ulcere può richiedere diversi mesi di trattamento e riabilitazione. Molti vivono con la paura di ulcere ricorrenti, ripetuti attacchi di infezione, e la prospettiva di una lunga vita di disabilità.

È raccomandato che l'esame del piede a basso rischio ulcerativo debba essere ripetuto almeno una volta all'anno; in presenza di uno o

più fattori di rischio accertati le rivalutazioni dovrebbero essere intensificate (da 1 a 6 mesi) in base all'entità del problema. I dati disponibili in letteratura segnalano invece che meno del 50% dei diabetici viene sottoposto ad annuale valutazione del piede.

Fattori psicosociali ed implicazioni economiche

Le complicazioni di lesioni dei piedi hanno un notevole impatto sulla qualità della vita ed il benessere delle persone con diabete. È stato dimostrato che il rischio di amputazione è maggiore in quelle che vivono da sole, senza amici o parenti e in quelle che sono scarsamente istruite e di bassa classe socio-economica.

In uno studio svedese, le persone con ulcere diabetiche croniche del piede o che avevano subito un'amputazione erano più depresse ed avevano una peggiore qualità di vita rispetto a soggetti diabetici che non ne avevano, la qualità di vita si deteriorava progressivamente nelle persone con ulcere persistenti, e migliorava una volta che le ulcere erano guarite, ciò a sottolineare l'importanza di una tempestiva guarigione.

La perdita di mobilità a seguito di un'ulcera cronica del piede, non tendente alla guarigione, porta a gravi limitazioni su alcuni aspetti della vita quotidiana, comprese le attività di svago e di lavoro.

In sintesi, le ulcere del piede diabetico hanno un grande effetto sulla qualità della vita, e negli ultimi anni, è cresciuta la consapevolezza che i fattori psicologici possono avere un notevole impatto sull'efficacia della prevenzione e della terapia.

Costi elevati si riscontrano per persone con infezioni profonde. Le voci di maggior costo sono dovute all'assistenza ospedaliera ed al trattamento topico delle ferite. Questo si riscontra sia in pazienti che vanno in contro a guarigione primaria, che in coloro che subiscono un'amputazione dell'arto inferiore e vengono seguiti fino a completa guarigione dopo l'amputazione.

Nel 2001 sono stati pubblicati i risultati di un'analisi costo-beneficio sulla prevenzione delle ulcere connesse al diabete ed amputazioni. In un modello di simulazione comprendente persone diabetiche con diversi fattori di rischio, una prevenzione ottimale con educazione

del paziente, cure del piede e calzature appropriate secondo le attuali raccomandazioni internazionali fu messa a confronto con gli standard attuali di prevenzione in una popolazione svedese. I risultati dello studio mostrarono che fornire un adeguato livello di prevenzione a tutte le persone che sono a rischio o ad alto rischio di ulcere diabetiche del piede e di amputazione migliorerebbe il rapporto costo-beneficio ottenendo un risparmio dei costi.

Le risorse devono quindi essere principalmente spese per le persone con neuropatia sensoriale, patologie vascolari periferiche e piedi di forma insolita, inoltre per quelle persone che hanno avuto in precedenza un'ulcera o hanno subito un'amputazione.

Concetti generali

La letteratura internazionale considera come cronica una lesione cutanea che non guarisce entro sei/otto settimane. In queste lesioni la reazione infiammatoria continua nel tempo, in equilibrio tra fenomeni produttivi e degenerativi senza progredire attraverso la normale, ordinata e tempestiva sequenza del processo riparativo, o passa attraverso tali fasi senza riuscire a restaurare l'integrità anatomica e funzionale del tessuto. Le cause del ritardo del processo, che ne comportano il blocco e, appunto, la cronicizzazione, sono molteplici: considerando che circa 140 patologie possono agire in questo senso, e che la media di comorbidità oltre i 65 anni è di circa 6 (l'85% della popolazione risulta affetto da almeno una malattia cronica; il 30% ha 3 o più affezioni ad andamento cronico), in termini probabilistici è possibile avere un numero di quadri clinici pari a 140⁶. Nelle ulcere, il protrarsi della fase infiammatoria dà origine a un'elevata attività proteasica, con conseguente degradazione dei fattori di crescita e degli altri stimoli molecolari che promuovono la fase riparativa. Nelle ulcere croniche un'eccessiva secrezione di citochine proinfiammatorie e di enzimi idrolitici impedisce il prevalere di processi riparativi rispetto a quelli distruttivi.

In determinate condizioni come il diabete mellito il processo di riparazione delle ferite viene interrotto o ritardato e si sviluppano ferite croniche. Queste ferite rimangono nella fase infiammatoria per lungo tempo a causa di un eccessivo rilascio di macrofagi indotta da citochine proinfiammatorie quali IL-1 β , IL-6 e TNF- α (*tumor necrosis factor- α*). Il diabete danneggia anche il microcircolo cutaneo, provoca uno squilibrio tra la produzione e la degradazione del collagene, di citochine e di fattori della crescita, ed inibisce la proliferazione dei fibroblasti e la riepitelizzazione della ferita da cheratinociti. La fibronectina plasmatica (FN), che ha un ruolo fondamentale in tutto

il processo di guarigione delle ferite, risulta degradata e carente nei tessuti della ferita dei pazienti diabetici (Hamed et al. 2011).

È stato anche proposto di intervenire per ridurre l'attività proteasica, allo scopo di proteggere i fattori di crescita endogeni e di permettere la prosecuzione del normale processo riparativo.

Perciò, mentre nel normale processo riparativo risulta fondamentale un corretto bilanciamento tra la formazione di nuovo tessuto e la sua fisiologica distruzione [per cui i sistemi fibrinolitico e le Metalloproteasi (MMP) funzionano in sinergia, favorendo la rimozione della fibrina e della matrice extracellulare (ECM) danneggiata, promuovendo, inoltre, il rimodellamento della ECM stessa, rendendo disponibili le macromolecole bloccate nella matrice e favorendo la migrazione cellulare], nelle lesioni cutanee croniche sono stati evidenziati elevati livelli di MMP e diminuzione di quelli degli inibitori tissutali delle MMP (Tissue Inhibitor of Metallo Proteinases, TIMP), con conseguente alterazione nella riorganizzazione della matrice e sua aumentata degradazione. Inoltre, sono stati evidenziati diminuzione della concentrazione tissutale di ossido di azoto (NO) (soprattutto in corso di malnutrizione, diabete mellito, terapia con corticosteroidi, ischemia ed esposizione tabagica), ischemia tissutale, un elevato numero di neutrofili (con conseguente aumentata degradazione della ECM) e la formazione di manicotti pericapillari di fibrina (soprattutto nelle lesioni diabetiche) (Harding, 2002; Gunter, 2012).

Pertanto, fattori antiproliferativi come metalloproteasi e $\text{TNF-}\alpha$ devono essere antagonizzati con la concentrazione e l'efficacia di fattori proliferativi come Eritropoietina (EPO) ed il fattore di crescita trasformante $\text{TGF-}\beta_3$ che devono essere aumentati. Trasformare i fattori di crescita $\text{TGF-}\beta_{1-3}$ e il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) sembrano giocare ruoli di primo piano. La guarigione embrionale senza cicatrice può essere raggiunta se PDGF e $\text{TGF-}\beta_1$ e 2 sono neutralizzati e $\text{TGF-}\beta_3$ è aggiunto a ferite vecchie (Gunter, Machens, 2012).

Ci sono diverse pubblicazioni che hanno evidenziato gli effetti degli agenti prorigenerativi sulla rigenerazione della pelle, ma pochi lo hanno fatto in relazione al loro uso negli esseri umani.

Un agente prorigenerativo che ha guadagnato crescente attenzione negli ultimi anni è la eritropoietina (EPO). Diversi effetti prorigenerativi, come effetti antinfiammatori e antiapoptotici, attivazione delle cellule staminali e angiogenesi, potrebbero essere dimostrati con l'as-

sunzione sistemica di EPO in lesioni acute e croniche, ischemiche e diabetiche, nonché per l'applicazione locale nelle ulcere diabetiche (Hamed S. et al. 2010).

In un modello murino con difetto a pieno spessore trattato con EPO, il processo di guarigione è chiaramente migliorato in maniera dose-dipendente dopo 12 giorni di trattamento con crema che conteneva EPO a basso dosaggio (600 UI/ml) o ad alto dosaggio (3000 UI/ml). Il trattamento topico con EPO ha ridotto significativamente il tempo di cicatrizzazione della ferita ed è associata ad un aumento della densità microvascolare (MDV), del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e del contenuto di idrossiprolina (HP) ed inoltre in misura ridotta dell'apoptosi.

Il trattamento topico delle ulcere diabetiche a tutto spessore con EPO/FN accelera marcatamente la cicatrizzazione, indicando che FN può potenziare la riparazione EPO-mediata della ferita.

Essenziale per la formazione del tessuto di granulazione durante la fase proliferativa della guarigione delle ferite, FN e fibrina formano la matrice provvisoria (PM) che supporta macrofagi, fibroblasti, e l'angiogenesi. Il PM consente la formazione di tessuto di granulazione intatto e consente la riepitelizzazione e la chiusura della ferita. Nel diabete la carenza di FN e/o la sua degradazione da parte di proteasi a causa di infiammazione portano alla degradazione del PM, e l'epitelizzazione non si verifica o è in ritardo. I risultati di Hamed (2011) mostrano che il trattamento topico con FN può migliorare la riparazione della ferita diabetica.

Il trattamento con EPO/FN ha determinato una maggiore formazione endoteliale dei vasi e l'adesione dei fibroblasti e, in vitro, un aumento della formazione di collagene in pozzi rivestiti di fibrina, confermando che FN è essenziale per la formazione di fibrina PM-mediata e che implica che FN può potenziare l'angiogenesi EPO-mediata e la sintesi del collagene. Hamed e coll. hanno dimostrato che il trattamento topico delle ferite diabetiche con EPO/FN ha portato nettamente una migliore guarigione delle ferite rispetto ad ogni trattamento da solo (Fig.1).

Il tessuto di granulazione neoformato e la maggiore riepitelizzazione sono stati associati ad un aumento dell'angiogenesi, un aumento del numero di macrofagi e fibroblasti, e ossido nitrico sintasi endoteliale e l'espressione della proteina eNOS.

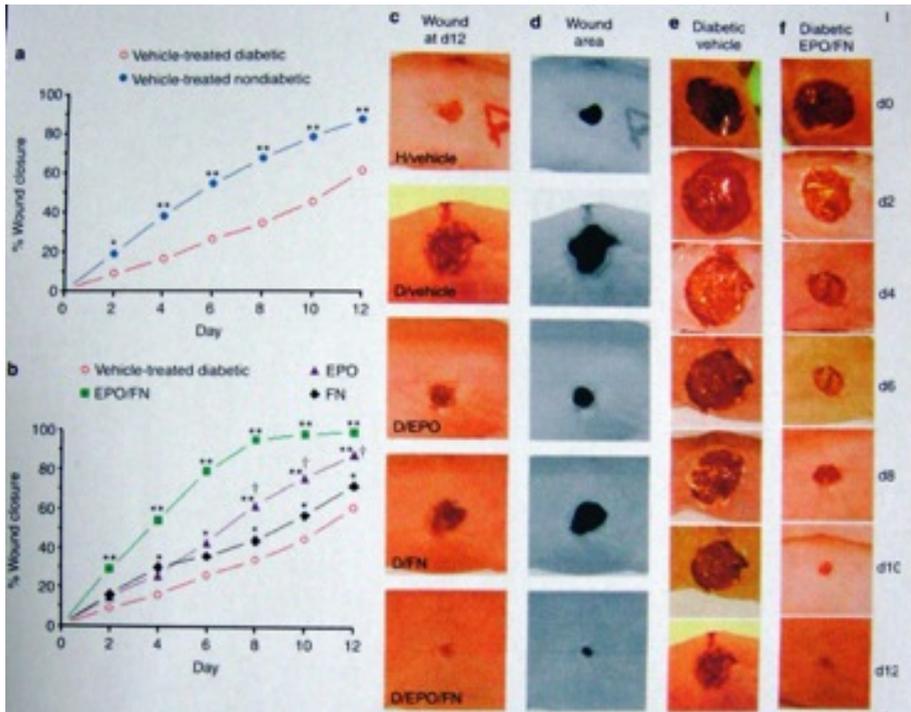


Figura 3.1. Confronto tra ferite diabetiche trattate con EPO/FN rispetto a quelle trattate con EPO, FN in cute di topi (b) (Hamed e coll.2011)

L'angiogenesi EPO-indotta e l'espressione di eNOS nel letto della ferita possono indicare la presenza di vasi sanguigni funzionali e può comportare il flusso di sangue. EPO o FN indotta l'espressione β_1 -integrina nel letto della ferita può rappresentare un ruolo importante nella formazione di tessuto di granulazione e successivamente nella rigenerazione tissutale organizzata.

Un altro approccio promettente è il trattamento con plasma ricco di piastrine (PRP). Il PRP è un biomimetico, contenente alte dosi di una miscela di piastrine e molteplici fattori di crescita con qualità chemiotattiche e promitotiche. Il PRP sopprime le citochine proinfiammatorie e le loro azioni, interagisce con i macrofagi, agisce proangiogeneticamente ed innesca una riepitelizzazione migliore nelle ferite croniche.

È stato anche dimostrato che le cellule delle lesioni croniche diventano senescenti e non responsive alla stimolazione di alcuni segnali (citochine, fattori di crescita), a seguito di fenomeni di disregolazione

fenotipica. Ciò accade per esempio con il TGF- β_1 (*transforming growth factor β_1*) e il PDGF (*platelet derived growth factor*) nel caso delle ulcere venose (Toporcer e coll, 2008).

Dimostrata ormai l'efficacia dello stimolo rigenerativo indotto dai fattori di crescita piastrinici (GFs) contenuti in questi emocomponenti, come il PDGF e TGF- β_1 , va precisato il meccanismo d'azione che determina l'interazione dei GFs con gli elementi cellulari del tessuto lesa e dell'emocomponente stesso. Gli emocomponenti ad uso rigenerativo ricchi in piastrine vengono attualmente prodotti per applicazioni locali in diversi settori clinici e su diversi tipi di lesioni tissutali: ossee, cutanee, tendinee.

Finora, né il PRF né il PRP sono però parte del trattamento di routine clinica.

Importante e frequente causa di blocco del processo riparativo sono, inoltre, le infezioni: l'aumento della carica batterica comporta la persistenza della fase infiammatoria, con produzione di elevati livelli di MMP e conseguente esacerbazione dei processi distruttivi della ECM. È ormai noto e dimostrato che talune specie batteriche, una volta adese ad un substrato, producono una matrice di natura polisaccaridica ricca di proteine ed altri prodotti metabolici. All'interno di questa struttura (*biofilm*) i batteri si aggregano a formare micro-colonie, protetti dall'azione degli agenti antimicrobici, sia per ridotta penetrazione di questi attraverso la matrice del *biofilm* che per fenomeni di mutazione genetica dei batteri, che alterano la loro sensibilità agli antibiotici. Ad intermittenza i *biofilms* rilasciano singole cellule batteriche che possono colonizzare nuove superfici o indebolire la matrice di collagene in ulcere in fase di guarigione, causando una "re-ulcerazione". Nel *biofilm* i batteri si insediano selettivamente, limitano la colonizzazione di nuovi batteri, immagazzinano energia nella matrice polisaccaridica e interagiscono tra loro con il trasferimento di materiale genetico (*Quorum Sensing*); quando le condizioni nel *biofilm* mutano, queste interazioni possono determinare quali cellule vivono, quali muoiono, quali abbandonano la colonia. In corso di infezione le lesioni cutanee appaiono, inoltre, spesso più secernenti: l'anello di congiunzione tra infezione ed aumento dell'essudato è rappresentato dal rilascio da parte dei microorganismi stessi di proteasi ed endotossine che vanno a demolire la matrice extracellulare, favorendo una ulteriore e massiva dismissione di mediatori che amplificano il quadro flogistico locale.

L'essudato contiene, infatti, livelli elevati di citochine pro-infiammatorie e MMP, e macromolecole, quali fibrina e albumina, che inibiscono i fattori di crescita.

Diverse terapie con cellule staminali hanno mostrato risultati promettenti (Yang M. et al. 2013). Il trapianto di cellule staminali è in grado di fornire un miglioramento al sito della ferita, tra cui il miglioramento nella proliferazione cellulare, nella sintesi di ECM, nel fattore di crescita, e alla neovascolarizzazione. Le cellule staminali trapiantate possono fungere da "pompa biologica" a secernere diversi fattori di crescita. Essi possono anche contribuire alla guarigione delle ferite, differenziandosi in componenti cutanei e vascolari. Nonostante il loro potenziale terapeutico, alcune domande rimangono ancora senza risposta. In primo luogo, la maggior parte di queste cellule hanno bisogno di riprodursi *in vitro* per assumere un numero sufficiente, limitando notevolmente l'applicazione clinica. Inoltre la maggior parte delle terapie con cellule staminali devono essere utilizzate attraverso un trapianto autologo. Questo porta al problema di capire se le cellule staminali del soggetto diabetico sono "normali" e se esiste un sistema per riprogrammare la loro "normalità". Ulteriori studi sono necessari per rispondere a queste domande e capire se possono essere utilizzate nella terapia del piede diabetico.

Fisiopatologia delle ulcere diabetiche

L'Ulcerazione può verificarsi in qualsiasi parte del piede, ma circa il 50% di queste si sviluppano sulla faccia plantare (incluso l'alluce) e l'altro 50% nelle altre aree, essa può essere distinta in neuropatica, neuro-ischemica, ischemica e con fisiopatologia mista. Spesso sono due o più fattori di rischio a causare un'ulcera diabetica del piede (Fig.1).

La guarigione delle ferite nel diabete è compromessa da fattori che sono sia estrinseci che intrinseci alla ferita e alla sua biologia. I fattori estrinseci comprendono traumi ripetuti o stress meccanico applicato ad un piede che è stato reso insensibile a causa della neuropatia e dall'ischemia a causa di una malattia macro o micro vascolare. L'ispessimento della membrana basale dei capillari e delle arteriole si verifica frequentemente in individui con diabete, con conseguente mancanza di guarigione della ferita e formazione di ulcere persistenti. È stato ipotizzato che l'iperglicemia abbia un effetto deleterio sulla guarigione delle ferite attraverso la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), la quale induce la produzione di molecole infiammatorie (TNF- α , IL-1) e interferisce con la sintesi del collagene. L'esposizione ad elevati livelli di glucosio è associata, inoltre, a cambiamenti nella morfologia cellulare, a diminuzione della proliferazione e della differenziazione anomala dei cheratinociti, rivelando così un altro meccanismo attraverso il quale l'iperglicemia può influenzare la guarigione delle ferite nel diabete (Tsourdi et al. 2013).

Nella neuropatia diabetica periferica, tutte le fibre (sensoriali, motorie e autonome) sono colpite. La neuropatia sensoriale è associata ad una perdita di dolore, di consapevolezza della pressione, della temperatura e della propriocezione. A causa della perdita di queste sensazioni, stimoli dannosi o traumi non sono ben percepiti o non lo sono affatto e tutto ciò può dar origine ad ulcerazioni.

Una neuropatia motoria causa atrofia e debolezza muscolare della gamba, determinando un'andatura anomala ed un alterato carico plantare.

Inoltre i pazienti con ulcere da piede neuropatico spesso presentano deformità dei piedi, come un atteggiamento in flessione delle dita (dito a martello o ad artiglio). Queste deformità causano aree di maggiore pressione, ad esempio sotto le teste metatarsali. A causa della deformazione delle dita le ulcere da pressione possono svilupparsi anche tra le dita, sul dorso e sulla faccia plantare della dita. La neuropatia autonoma induce una ridotta o assente sudorazione causando pelle secca con crepe e fissurazioni. Inoltre il flusso di sangue, attraverso gli shunt artero-venosi, aumenta causando un piede caldo e talvolta edematoso con turgore delle vene dorsali del piede.

La mobilità articolare può divenire limitata nei diabetici, probabilmente a causa della glicazione delle proteine articolari, di quelle dei tessuti molli e della pelle. Nelle ulcerazioni plantari, la deformità del piede, le anomalie dell'andatura e la limitata mobilità articolare determinano un'alterazione del carico biomeccanico del piede, con elevate pressioni plantari e, probabilmente, un aumento notevole delle forze di spinta. A causa della perdita di sensibilità, i ripetuti traumi della deambulazione non vengono percepiti e, come normale risposta fisiologica, si formano i calli. Quest'ultimo agisce come corpo estraneo e può ulteriormente aumentare la pressione locale. Di conseguenza si può sviluppare un'ulcera, spesso preceduta da un ematoma sottocutaneo. Inoltre, le ulcere spesso si formano come risultato di fattori estrinseci su un piede insensibile, ad esempio a causa di un trauma esterno talvolta in combinazione con fattori intrinseci come l'aumento della pressione del piede.

Segni di arteriopatia periferica (PAD) possono essere trovati in circa il 50% dei pazienti con ulcera diabetica del piede e si sviluppano di solito a seguito di lievi traumi e possono portare alla comparsa di ulcere ischemiche e dolorose. Spesso PAD e Neuropatia sono spesso presenti nello stesso paziente. È probabile che una riduzione del flusso sanguigno cutaneo, dovuto a macrovasculopatia, rende la cute più sensibile ad elevati stress biomeccanici, danneggia il processo di guarigione della ferita e diminuisce l'immunità locale, ciò può causare gravi infezioni. La microangiopatia diabetica causa un ispessimento della membrana basale ed edema dell'endotelio dei capillari, ma non

occlusione dei vasi. Invece edemi relativamente minori causati da traumi, infezioni o trombosi settiche, possono provocare una totale occlusione delle arterie terminali già compromesse, con conseguente gangrena delle dita.

L'infezione è raramente causa diretta di un'ulcera. Tuttavia, una volta che l'ulcera è complicata da un'infezione, il rischio di una successiva amputazione è notevolmente aumentato, in particolare nel caso di ulcere ischemiche o di neuro-ischemiche. La comprensione di questi meccanismi potrebbe consentire lo sviluppo di strategie per identificare i pazienti ad alto rischio e prevenire le interazioni potenzialmente pericolose che spesso inducono la comparsa di ulcere.

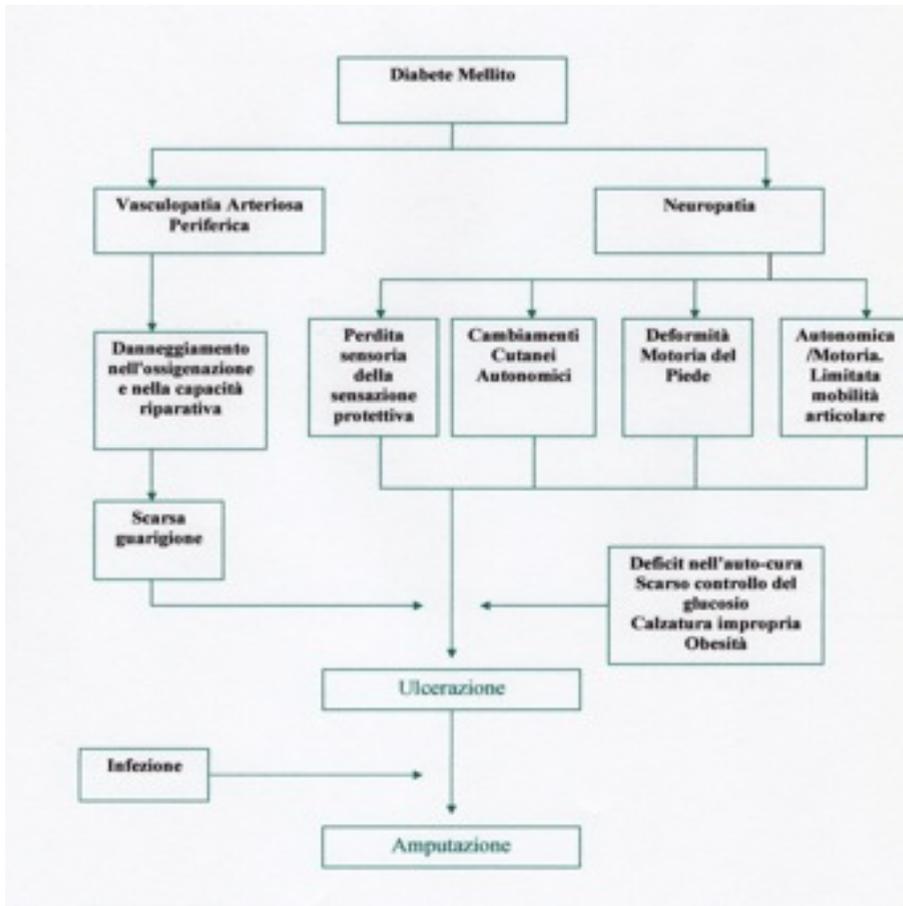


Figura 4.1. Evoluzione del Diabete

Neuropatia diabetica

La neuropatia diabetica è definita come «la presenza di sintomi e/o segni di disfunzione dei nervi periferici in persone con diabete dopo l'esclusione di altre cause». Neuropatie sensomotorie e neuropatie sensosimpatiche periferiche croniche sono considerate fattori di rischio per lesioni ai piedi. La perdita della sensazione di dolore e della sensazione alle grandi fibre (vibrazioni, pressione, tatto) hanno dimostrato di essere importanti fattori di rischio di ulcerazione. Una neuropatia non può essere diagnosticata, pertanto, solo sulla base storica, ma è obbligatorio un attento esame neurologico dei piedi.

La stadiazione e l'assegnazione della classe di rischio prevede una fase anamnestica (pregressa ulcera/amputazione, ridotte relazioni sociali, mancanza di educazione sanitaria) alla quale fa seguito la fase ispettiva per ricerca di condizioni ulcerative o preulcerative (ipercheratosi, onicodistrofia, onicomicosi, onicocriptosi, alterazioni trofiche di cute e annessi, deformità).

Si valutano, quindi, i due aspetti bersaglio delle complicanze a lungo termine della malattia: le alterazioni neurologiche e quelle vascolari. La valutazione neurologica prevede l'utilizzo del monofilamento a 10 grammi (Fig.1, Tab.1), del diapason all'alluce e al malleolo (Fig.2, Tab.2) o del biotesimetro e l'evocazione del riflesso achilleo, insieme alla valutazione del trofismo muscolare delle logge più comunemente colpite da ipotrofia di origine neurologica (loggia anteriore della gamba e muscoli intrinseci del piede).

I sintomi della neuropatia periferica comprendono iperestesia, bruciore, dolore, parestesie, sensazioni caldo/freddo che si esacerbano durante la notte. I sintomi comprendono la ridotta sensazione di dolore, di temperatura e vibrazioni, la perdita di piccoli muscoli, l'assenza di sudorazione, e vene dorsali del piede appiattite. Gli ultimi due sintomi sono la prova della disfunzione anatomica che coinvolge le

Raccomandazione	Grado
Effettuare una ispezione almeno una volta l'anno controllando la sensibilità, i polsi periferici e stabilire il livello di rischio di ulcere.	A
L'esame dei piedi deve includere:	A
– test al monofilamento (10 gr)	
– palpazione dei polsi	
– ricerca di deformità	
– controllo delle calzature	
Il rischio è definito in classi in rapporto alla presenza di neuropatia, vasculopatia, deformità o ulcere.	C
L'autoispezione del piede e il controllo della sensibilità devono essere incoraggiati	D
I pazienti ad alto rischio devono eseguire un controllo periodico ogni 4–6 mesi presso una struttura dedicata al piede, in ogni occasione eseguire l'ispezione dei piedi, rivalutare la necessità di un approfondimento diagnostico vascolare, il controllo delle calzature.	D

fibre del nervo simpatico. Ciò si traduce in un aumento degli shunt arterovenosi, che porta ad avere piedi caldi. Pertanto, un piede caldo ed insensibile è senza dubbio un piede ad alto rischio ulcerativo.

L'impossibilità di percepire il monofilamento da 10 gr sul dorso del piede o sull'alluce indica l'eventualità futura di ulcerazione. I vantaggi di questa prova sono la sua semplicità e i bassi costi.

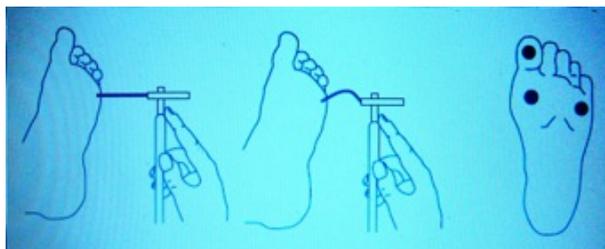


Figura 5.1. Test al monofilamento di Semmes–Weinstein.

Una diminuzione della percezione vibratoria precede un'ulcerazione. Il diapason graduato a 128 Hz potrebbe essere utilizzato come alternativa alla misurazione semi-quantitativa. La perdita di sensibilità a un monofilamento da 10 gr o la perdita di percezione della vibrazione non esclude la neuropatia distale simmetrica.

Questi test sono particolarmente utili nel determinare il rischio futuro di ulcerazione.

Tabella 5.1. Monofilamento di Semmes–Weinstein. Modalità di esecuzione.

Il test sulla capacità sensoriale dovrebbe svolgersi in un ambiente tranquillo e disteso.

Per prima cosa applicare il monofilamento sulle mani del paziente (o sul gomito o sulla fronte), in modo tale che il paziente sappia cosa aspettarsi.

Il paziente non deve poter vedere se e viene applicato il filamento.

I punti da testare su entrambi i piedi sono almeno 3: alluce, base del 1° e 5° metatarso.

Applicare il monofilamento perpendicolarmente alla superficie cutanea. (Fig.1).

Imprimere sufficiente forza perché il monofilamento si fletta (Fig.1).

La durata totale della prova, dal momento in cui il monofilamento entra a contatto con la pelle a quando lo si rimuove, dovrebbe essere approssimativamente di due secondi

In presenza di ulcera, callo o cicatrice applicare il filamento lungo il perimetro dell'area interessata e non sopra. Evitare che il filamento possa scivolare sulla pelle o entrare ripetutamente a contatto con la zona su cui si svolge il test.

Premere il filamento contro la pelle e domandare ai pazienti SE sentono la pressione che viene applicata (sì/no) e poi DOVE sentono che viene impressa (piede sinistro/destro).

Ripetere l'operazione due volte nello stesso punto, ma alternarla almeno con una simulazione, durante la quale non viene applicato il filamento (in totale tre domande per punto).

La sensazione protettiva è presente in ciascun punto se il paziente risponde correttamente a due applicazioni su tre. La sensazione protettiva è assente con due risposte errate su tre e il paziente deve pertanto essere considerato a rischio di ulcerazione.

Incoraggiare i pazienti durante il test.

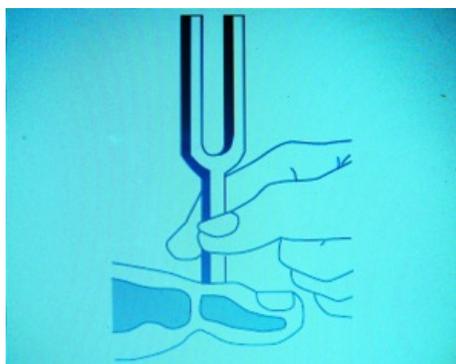


Figura 5.2. Valutazione della sensibilità.

Tabella 5.2. Diapason 128 Hz–Modalità di esecuzione.

Il test sulla sensibilità dovrebbe svolgersi in un ambiente tranquillo e rilassato.

Per prima cosa applicare il diapason sui polsi del paziente (o sul gomito o sulla clavicola), in modo tale che sappia cosa aspettarsi.

Il paziente non deve poter vedere se e dove l'esecutore del test applica il diapason. Il diapason va applicato in una zona ossea nella parte dorsale della falange distale dell'alluce.

Dovrebbe essere applicato perpendicolarmente, con una pressione costante (Fig.2).

Ripetere questa applicazione due volte, ma alternarla almeno con un'applicazione simulata, nella quale il diapason non vibra.

Utilizzando un diapason convenzionale la risposta è patologica se il paziente non percepisce la vibrazione quando questa è ancora avvertita dall'esaminatore; utilizzando un diapason graduato da 0 a 8 (da preferire) il test è alterato se la sensazione di vibrazione non è percepita con valori superiori a 6.

Il test è positivo se il paziente ha risposto correttamente ad almeno due applicazioni su tre e negativo ("a rischio di ulcerazione") con due risposte errate su tre.

Se il paziente non è in grado di avvertire le vibrazioni all'alluce, il test va ripetuto in aree più prossimali (malleolo, tuberosità tibiale).

Se si utilizza un diapason graduato il test è normale se superiore a 6.

Incoraggiare il paziente durante il test.

Definizione e criteri

Il Diabete Mellito è condizione seria, complessa che colpisce per tutta la durata dell'esistenza il 4,2% della popolazione del mondo. Il Diabete opprime seriamente gli individui, le loro famiglie e la società.

Si stima che il costo del diabete e le sue croniche complicanze varino annualmente da 4,6 a 13,7 miliardi di dollari. Questo aumento dell'Incidenza si riflette in tassi elevati di percentuali in tutte l'età. Ci sono due classificazioni maggiori del diabete: Tipo 1 e Tipo 2.

Il Tipo 1, colpendo il 10-15% di tutte le persone con diabete è il risultato dell'incapacità di produrre insulina a causa della distruzione delle cellule β nel pancreas. Mentre il Diabete Tipo 1 colpisce meno individui le complicanze risultano sproporzionatamente più frequenti. Il Diabete Tipo 2, colpisce l'80% di tutte le persone con diabete, risultando da una combinazione d'insufficiente produzione d'insulina e/o resistenza delle cellule del corpo all'azione di quest'ultima (RNAO, 2004).

Il controllo del livello di glucosio nel sangue è fondamentale per minimizzare le complicanze relative al diabete. Questo si realizza attraverso bassi livelli di glucosio sierico utilizzando agenti ipoglicemizzanti orali, e/o iniezioni sottocutanee di insulina, restrizione dietetica e regolare esercizio fisico.

Altri fattori che contribuiscono a ritardare l'insorgenza delle complicanze includono: il controllo dell'ipertensione, dell'iperlipidemia e dell'iperinsulinemia. Sfortunatamente questi trattamenti non possono controllare completamente il procedere della malattia, inclusa la neuropatia (CDA, 1998).

Nonostante il tipo di classificazione del diabete, col tempo, la difficoltà a tenere controllata la glicemia entro valori ottimali può provocare danni ai piccoli e grandi vasi sanguigni ed ai nervi. Il danno dei vasi e dei nervi può colpire tutti gli organi nel corpo; comunque gli

occhi, cuore, reni, e la pelle sono comunemente i bersagli più colpiti nei pazienti con diabete.

Nei paesi industrializzati, il diabete è la principale causa non traumatica delle amputazioni degli arti inferiori [American Diabetes Association (ADA), 1999; Foundation for Accountability, 1996]. Approssimativamente il 15% di tutte le persone con diabete svilupperà un'ulcera al piede durante il corso della loro malattia. L'ottantacinque per cento delle amputazioni degli arti inferiori sono precedute da ulcere al piede (Reiber, Boyko & Smith 1995). Di questi, dal 14% al 24% subiranno un'amputazione maggiore (Ramsey, Newton, Blough McCulloch, Sandhu al di et di Reiber.,1999). La Neuropatia è comunemente associata allo sviluppo di ulcere del piede diabetico, ma la presenza o la coesistenza di una malattia vascolare periferica e di infezione può condurre anche a lesioni della cute. È largamente riconosciuto che l'ulcerazione del piede diabetico è la significativa tappa finale delle complicazioni del diabete. Inoltre, il rischio di amputazione aumenta di 10 volte in pazienti con diabete e insufficienza renale cronica all'ultimo stadio (ESRD) (Eggers, Gohdes & Pugh 1999).

Dovrebbe essere sottolineato che l'agente offensivo più comune o la causa dell'ulcerazione traumatica del piede è la calzatura (Birke, Patout Jr. & Foto, 2000; Tyrrell, 2002). L'uso di scarpe inadeguate è scatenante lo sviluppo di vesciche, calli, che possono condurre ad ulcerazione nei pazienti con diabete. In particolare la neuropatia periferica nelle persone con diabete conduce ad una cascata di eventi che danno luogo a modificazioni morfologiche del piede. Questi mutamenti, insieme a quelli prima menzionati predispongono il paziente con diabete allo sviluppo di ulcerazioni.

Migliorando, quindi, il controllo della glicemia si riducono le complicanze. Il United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dimostrò che un controllo intenso del glucosio ematico dava luogo ad una sostanziale riduzione del rischio di complicazioni nel diabete tipo 2. Ogni riduzione del 1% dell'HbA_{1c} produceva riduzioni significative delle complicanze. L'HbA_{1c} (emoglobina glicata) considerata normale (<6%) determina bassi rischi di complicazioni.

Il DCCT Gruppo di Ricerca (1993) concluse che l'intensa terapia per mantenere livelli di glucosio nel sangue vicino alla normalità ritardava efficacemente l'aggressione e rallentava il procedere della retinopatia diabetica, della nefropatia e della neuropatia in pazien-

ti diabetici insulino-dipendenti (IDDM), attualmente identificati come tipo 1.

Un studio giapponese che ha esaminato il controllo della glicemia e le complicazioni microvascolari ha concluso che un intensivo controllo della glicemia può rimandare l'aggressione e il procedere della retinopatia diabetica, della nefropatia e della neuropatia nei pazienti giapponesi con NIDDM (diabete tipo 2) (Ohkubo, Kishikawa, Araki Miyata, Isami al di et di Motoyoshi., 1995).

Il CDA (Linee Guida Clinico Pratiche) (2003) raccomanda i seguenti obiettivi per il controllo glicemico nella maggior parte dei pazienti con diabete tipo 1 e 2:

- HbA_{1c} <7,0% per ridurre il rischio di complicazioni micro e macrovascolari.
- Glucosio plasmatico a digiuno da 4,0 a 7,0 mmol/L (72-126 mg/dl) e postprandiale (2-ore dopo) da 5,0 a 10,0 mmol/L (90-180 mg/dl).

Il CDA (2003) rende noto che gli obiettivi del trattamento e le strategie devono essere individualizzate secondo i fattori di rischio come le complicazioni e le co-morbidità.

Il piede lesionato deve avere un adeguato flusso di sangue per sostenere la guarigione. La letteratura sostiene il principio che malattia arteriosa periferica (PAD), anche nota come malattia vascolare periferica (PVD), non è solo causa di danno della cute, ma può prolungare la fase di cicatrizzazione della ferita e aumentare il rischio d'amputazione. In persone con diabete fin dalla giovane età, la PAD è spesso bilaterale. Inoltre, il rischio di PAD aumenta con la durata della malattia. Ancora, il rischio di PAD aumenta di circa dieci volte in quei pazienti diabetici con concomitante insufficienza renale.

L'identificazione dell'infezione in una ferita cronica può essere una sfida fin dall'assessment (valutazione) clinico nelle ferite croniche rispetto a quelle acute. Gardner, Frantz & Doebbling (2001) convalidarono il lavoro di Cutting & Harding (1994) e fornirono una lista per aiutare il clinico nell'identificazione dei segni clinici di contaminazione nelle ferite croniche. Gardner et al. (2001), in un studio crociato, identificarono i seguenti segni e sintomi:

- Aumento del dolore (100% specificità);
- Danno della ferita (100% specificità);
- Tessuto di granulazione friabile (76% specificità);
- Cattivo odore (88% specificità).

L'infezione profonda provoca eritema e calore che si estende per 2 cm o più, oltre il margine della ferita. Questa amplificazione della risposta infiammatoria è dolorosa e provocherà un aumento delle dimensioni della ferita o condurrà ad aree satellite di lesioni del tessuto, che causeranno lesioni adiacenti. Le infezioni profonde, specialmente nelle ulcere di lunga durata possono spesso condurre ad osteomielite. Il Probe to bone (PTB) è una tecnica semplice, non-invasiva per il riconoscimento rapido dell'osteomielite e dovrebbe essere inclusa nell'accertamento iniziale in corso di *debridement* chirurgico di tutti i pazienti con ulcere infette del piede (Grayson, Balogh, Levin & Karchmer 1995). Consiste nella palpazione dell'osso con una sonda metallica sterile (Fig.1), ha una sensibilità dell'87%, una specificità del 91%, un valore predittivo negativo del 98% e un valore predittivo positivo del 57%. Un test PTB negativo indica con forza una diagnosi negativa di osteomielite, è quindi lo strumento migliore per escludere l'osteomielite (probing to bone negativo=no osteomielite). Il probe to bone quando è combinato con appropriata valutazione clinica ed interpretazione radiografica è quindi uno strumento di valutazione economico e specifico (Caputo, Cavanagh, Ulbrecht, Gibbons & Karchmer 1994).



Figura 6.1. Probe to bone (PTB).

Con l'infezione, la ferita può cambiare odore, colore, qualità del tessuto ed essudato. Una ferita sana ha un flebile odore ma non sgradevole, le infezioni di solito danno luogo ad un odore caratteristico e lievemente sgradevole (Cutting & Harding, 1994).

Basandosi sull'utilizzo dei segni e sintomi sotto elencati, una diagnosi tempestiva e il trattamento dell'infezione sono vitali per la guarigione delle ulcere del piede diabetico. Le infezioni profonde del piede sono serie, minacciano potenzialmente l'arto inferiore e sono state identificate come la causa immediata del 25–51% delle amputazioni nelle persone con diabete.

La flora microbica in una ferita cronica cambia con il tempo in maniera prevedibile.

Test diagnostici e per immagini sono le altre procedure usate per determinare l'infezione.

Test diagnostici di infezione

L'accessibilità e l'interpretazione di queste prove può essere limitata a certe aree di specialità. Le prove diagnostiche sono compiute in concomitanza con l'accertamento clinico. Utilizzando i test singolarmente il clinico può essere condotto ad una diagnosi errata.

Coltura della ferita

Le colture della ferita dovrebbero essere ottenute per guidare efficacemente ed accuratamente la terapia antibiotica. I tamponi batterici possono fornire informazioni sulla flora predominante all'interno di una ferita non-avanzata, deteriorata o altamente essudante. Le colture di sangue sono utili se è sospettata una sepsi (Perry, Pearson & Miller 1991). I tamponi batterici o le colture della ferita non diagnosticano l'infezione ma si possono usare come guida per la terapia antimicrobica. La diagnosi di infezione è basata su sintomi clinici e segni.

Proteina C Reattiva

La sensibilità e la specificità dei marcatori sierologici dell'infezione, come la proteina C-reattiva, tende ad aumentare con le infezioni severe (Royal Melbourne Hospital, 2002).

Conta globuli bianchi (WBC) e velocità eritrocitaria di sedimentazione VES (ESR)

Valori di laboratorio elevati devono allarmare il clinico per la possibilità di sepsi; comunque, valori normali non dovrebbero essere usati per escludere l'infezione (Armstrong et al., 1996). Queste prove di laboratorio sono utili ma devono essere considerate in associazione con altri accertamenti clinici per l'infezione.

Diagnosi per immagini delle infezioni

La diagnosi per immagini dovrebbe essere condotta solamente per stabilire o confermare una sospetta diagnosi e/o la gestione diretta del paziente. L'accessibilità e l'interpretazione possono essere limitate a certe aree di specialità:

Raggi X

I Raggi X sono un utile strumento primario di rappresentazione per immagini e possono rivelare modificazioni compatibili con osteomieliti, presenza di corpi estranei, gas nel tessuto o anormalità ossee (Bonham, 2001). La distruzione dell'osso e modificazioni del periostio non sono di solito evidenti nei 10-21 giorni seguenti l'infezione.

Scintigrafia ossea con Gallio

Il Gallio 67 citrato è una tecnica di medicina nucleare che oggi non è usata frequentemente a causa di rappresentazioni per immagini alternative e più accurate. Edelson, Armstrong, Lavery & Caicco (1996) stabilirono che la scintigrafia ossea con tecnezio è una prova costosa, non specifica per valutare la patologia ossea (es., osteomieliti).

TAC

La TAC può essere indicata nell'accertamento di un osso sospetto e nella patologia articolare non evidente sul piano radiologico (Frykberg et al., 2000; Lipsky, 1997).

Risonanza magnetica (MRN)

MRN ha una sensibilità e una specificità superiore (rispettivamente del 90 e del 95%) per la diagnosi di osteomielite. Se i semplici Raggi X non sono sufficienti la MRN può essere richiesta di conseguenza per confermare la diagnosi e determinare l'estensione dell'osteomielite.

Effettuare una coltura della ferita quando sono presenti i segni e i sintomi clinici d'infezione.

Tecnica semi-quantitativa semplice del tampone:

I risultati del tampone semi-quantitativo sono ugualmente attendibili con i risultati della biopsia quantitativa se la ferita è adeguatamente preparata.

- Usare cotone sterile collocato su un tampone con un mezzo di coltura predisposto e trasportare il sistema disponibile all'ospedale o ai laboratori di analisi. Gli infermieri dovrebbero impedire al tampone di gelarsi o di surriscaldarsi nella macchina prima di usarlo.
- Risciacquare completamente la ferita con soluzione salina (non batteriostatica).
- Non strofinare su pus, essudato, escara dura o tessuto necrotico.
- Ruotare la punta del tampone in un'area di 1 cm nel tessuto di granulazione pulito usando abbastanza pressione per rilasciare l'essudato dal tessuto per un periodo di 5 secondi. *Questo atto può essere doloroso, è bene avvertire il paziente della possibilità di sentire dolore e se possibile somministrare una pre-medicazione analgesica.*
- Rimuovere il tappo protettivo dal mezzo di coltura e inserire il cotone con l'apposito applicatore nel mezzo di coltura senza contaminazione.
- Trasportare al laboratorio a temperatura ambiente nelle 24 ore.

Molti laboratori che servono la comunità non offrono risultati quantitativi o report per grammo.

L'elevata pressione plantare è un importante fattore di rischio per le complicazioni al piede. La superficie plantare anteriore del piede, si è vista essere la localizzazione più comune per lo sviluppo di un'ulcera (ADA, 1999).

I rapporti pressori nella parte anteriore e posteriore del piede, aumentati nel diabetico con neuropatia severa indicano uno squilibrio nella distribuzione della pressione. La deformità in equinismo con severa neuropatia periferica può essere un importante fattore eziologico dell'ulcera (Caselli, Pham Giurini, Armstrong & Veves 2002). La riduzione plantare del tessuto molle e lo spessore delle teste metatarsali sono associati ad un'aumentata pressione nel piede e possono predire lo sviluppo di ulcere nel piede diabetico (Abouaesha, van Schie, Griffiths, Young & Boulton, 2001).

L'esame fisico di una persona con diabete dovrebbe includere la valutazione e l'intervento per le deformità del piede (Australian Centre for Diabetes Strategies, 2001; Royal Melbourne Hospital, 2002). Vi è l'evidenza significativa che con l'aumentato del numero delle deformità, vi siano maggiori ed aumentati rischi di pressioni plantari.

Le deformità possono essere rappresentate dalle seguenti:

Dita del piede a martello, dita del piede ad artiglio, deformità dell'alluce, piede piatto, piede cavo e artropatia di Charcot.



Figura 6.2. Dito del piede a Martello



Figura 6.3. Dito del piede ad Artiglio

L'articolazione di Charcot è una forma di neuroartropatia che si riscontra spesso nel piede diabetico. La degenerazione nervosa causata dal diabete diminuisce la sensibilità, produce atrofia muscolare e legamentosa con conseguente instabilità articolare.

Camminare su questa articolazione indebolita ed insensibile può essere molto dannoso per la struttura piede. Nello stadio acuto si riscontra infiammazione e riassorbimento osseo, il quale provoca la distruzione stessa dell'osso. Negli stadi più avanzati l'arco plantare cede e il piede può sviluppare un fondo dall'aspetto di sedia a dondolo.



Figura 6.4. Alluce Valgo medio o severo

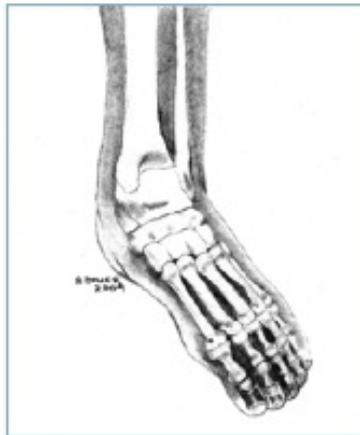


Figura 6.5. Piede piatto



Figura 6.6. Piede cavo

Una persona su 680 con diabete, sviluppa l'articolazione di Charcot, con un'incidenza del 9–12% in individui con documentata neuropatia diabetica periferica.

L'esame e l'uso di calzature ed apparecchiature esistenti dovrebbero essere valutati per aree di pressione e aderenza con il modo di calzare. Dovrebbe essere effettuata un'importante opera educativa.

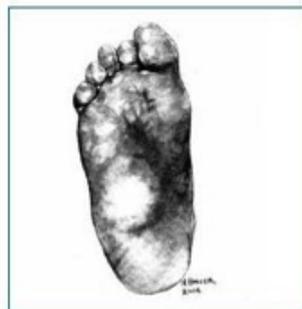
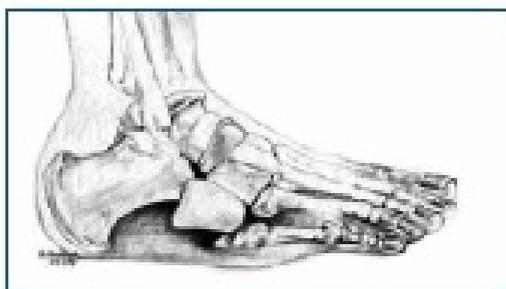


Figura 6.7. Piede di Charcot.

L'ulcerazione del piede è associata alla costante e ripetitiva pressione di scarpe strette sulle prominenze ossee, sul dorso delle dita del piede, nella zona mediale della prima testa metatarsale o sulla sede laterale del quinto metatarso.

Ulcera del piede. Gestione e risultati

Le *ulcere diabetiche* sono le complicanze tardive della malattia diabetica che si manifestano per aggravamento di un quadro di ischemia arterio-sclerotica (ulcera macroangiopatica) o come espressione clinica di una distrofia tissutale su base microangiopatica (ulcera microangiopatica).

Queste ulcere sono di origine multifattoriale, quindi richiedono un approccio sistematico. Devono essere valutati diversi aspetti etiopatogenetici. La malattia arteriosa periferica (PAD) è uno dei maggiori fattori che determinano l'esito delle ulcere diabetiche.

Le ulcere macroangiopatiche (Fig.1) sono morfologicamente assimilabili a quelle arteriosclerotiche, che spesso hanno evoluzione negativa e giungono fino all'amputazione. Le ulcere microangiopatiche, spesso sono multiple e colpiscono le dita, sono rappresentate da una vasta gamma di forme cliniche e variano da lesioni superficiali fino a gravi perdite di sostanza con esposizione di tessuti profondi (Figg.2, 3, 4). Questo tipo di lesioni sono prive di turbe vascolari dimostrabili con indagini flussimetriche come la misurazione dell'indice caviglia-braccio (ABI o Indice di Winsor), l'eco-color-doppler e la tensiometria transcutanea di O₂ e CO₂ (TcPO₂, TcPCO₂).

L'infezione è anch'essa uno dei principali fattori che determinano l'ulcera ed è presente in oltre il 50% dei pazienti. In particolare, la combinazione tra infezione e PAD è un importante fattore di rischio per l'amputazione del III° inferiore della gamba. Questa condizione deve essere considerata come un'emergenza medica in quanto molti pazienti con infezioni profonde dei piedi presentano pochi sintomi locali o sistemici ed hanno un'alta probabilità di amputazione. Necessita quindi di un'immediato trattamento anti-microbico. Nei soggetti con infezione profonda è spesso necessario un intervento chirurgico per garantire un adeguato drenaggio con rimozione del tessuto necrotico e, al fine di migliorare la guarigione, è spesso ripetuto il *debridement*.

Tabella 7.1. Modello di scheda di valutazione delle ulcere cutanee, Casa di Cura “Villa Fiorita” Aversa (Ce). Pagina 1 e a seguire.

**SERVIZIO DI DERMOCHIRURGIA, TRAPIANTI CUTANEI e
CURA DELLE FERITE DIFFICILI**
Responsabile: Dott. Alessandro CRISCI
SCHEDA di VALUTAZIONE INIZIALE della LESIONE

Data di valutazione: __/__/__;

Anagrafica:

Nome e cognome _____ Telefono _____

Data di nascita __/__/__ Luogo _____

Sesso M F Peso _____ Kg Altezza _____ cm

C.F. _____ Cod. Esenzione _____

STATO NUTRIZIONALE

Normale

Obeso

Cachettico

Disidratato

Da quanto tempo è presente l'ulcera: giorni _____ mesi _____ anni _____

Patologie concomitanti _____

EZIOLOGIA DELLA LESIONE
Grado della lesione

Ulcera ischemica

Ulcera venosa

Ulcera mista artero-venosa

Lesione da decubito

Ulcera vasculitica

Ulcera del piede diabetico

Altro

Patologia _____

Continua nella pagina seguente

*Continua dalla pagina precedente***Dolore:**

Presenza di dolore: SÍ
NO

Scala di misura VAS del Dolore

MIN 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MAX

PERIODICITÀ

Continuo
 Intermittente
 Peggior di giorno
 Peggior di notte
 Disturbo del sonno al cambio di medicazione

SENSORIALE:

Sordo
 Lancinante
 Pulsante
 Urente
 Acuto
 Crampiforme
 Tensivo
 Corrosivo
 Acuto come da scoppio

EMOZIONALE:

Angosciante
 Nascente
 Crudele
 Spaventoso

USO DI FARMACI:

SÍ
 NO
 Al bisogno
 Continuo
 Intermittente

TIPOLOGIA DI FARMACO E DOSAGGIO: _____

ULCERATIVE SCORE

OEDEMA	0= Intense;	1= Moderate;	2= Absent;
NECROSIS	0= Present;	1= Absent;	
MARGINS	0= Infiltrated;	2= Non Infiltrated;	
GRANULATION TISSUE	0= Absent;	1= Present;	2= Well Represented;
RE-EPITELIZATION	0= Absent;	1= Initial;	2= Evolute;

Continua nella pagina seguente

Continua dalla pagina precedente

INDICE GIORNALIERO di RIEPITELIZZAZIONE (IGR) =
$$\frac{EstT0(cm^2) - EstTX(cm^2)}{EstT0(cm^2)} / X$$

EstT0 (cm²)= Estensione dell'Area al Tempo 0;

EstTX (cm²)= Estensione dell'Area al Tempo X;

X= giorni dall'inizio della Terapia;

OTTIMO = IGR >= 0,037 Riparazione al 100% ;

BUONO = IGR > 0,019 Riparazione > del 50% ;

MEDIOCRE = IGR < 0,019 Riparazione < del 50% ;

INSUFFICIENTE = IGR < 0,004 Riparazione < del 10% ;

PEGGIORATO = IGR > -0,004 Estensione > del 10% ;

DIMENSIONI E APPARENZA DELL'ULCERA:

Dimensioni: Diametro trasversale e longitudinale _____ cm

Diametro longitudinale maggiore _____ cm

Dimensioni: Area _____ cm² (Sistema Calderm)

Profondità:

- Derma
- Muscolo
- Sottocute
- Tendini
- Fascia
- Osso

Fondo lesione:

- Necrotico
- Fibrinoso
- Granuleggiante
- Epitelizzazione
- Sottomucoso
- Ipercheratosico
- Flogosato/Eritematoso
- Ischemico

Cute perilesionale:

- Normale
- Macerata
- Atrofia bianca
- Eritema
- Estensione flogosi cm _____
- Lipodermatoscleroso
- Disidratata
- Eczematosa/Secca
- Altro _____

Continua nella pagina seguente

*Continua dalla pagina precedente***Presenza di essudato:**

- | | |
|---------|--------------------------|
| Elevato | <input type="checkbox"/> |
| Medio | <input type="checkbox"/> |
| Debole | <input type="checkbox"/> |
| Assente | <input type="checkbox"/> |

Tipologia essudato:

- | | |
|--------------|--------------------------|
| Sieroematico | <input type="checkbox"/> |
| Sieroso | <input type="checkbox"/> |
| Linforea | <input type="checkbox"/> |
| Purulento | <input type="checkbox"/> |

Odore:

- | | |
|----------|--------------------------|
| Nessuno | <input type="checkbox"/> |
| Moderato | <input type="checkbox"/> |

Incidenza nella vita di relazione

Nessuna 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impedisce la vita di relazione

Presenza di infezione:

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| Segni locali di infezione: | <input type="checkbox"/> |
| Flogosi | <input type="checkbox"/> |
| Dolore | <input type="checkbox"/> |
| Essudato | <input type="checkbox"/> |
| Nessuno | <input type="checkbox"/> |

Segni sistemici di infezione:

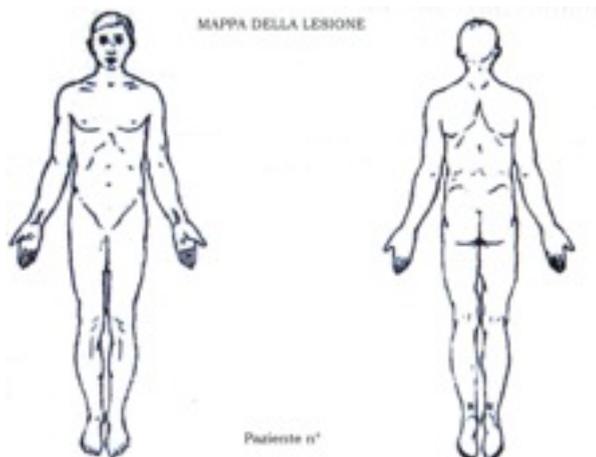
- | | |
|----|--------------------------|
| Sì | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

Biopsia:

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| Non eseguita | <input type="checkbox"/> |
| Eseguita | <input type="checkbox"/> |
| Positiva | <input type="checkbox"/> |
| Carica _____ germi _____ | |

Continua nella pagina seguente

Continua dalla pagina precedente



Tampone:

Positivo
Negativo

Terapia antibiotica:

Sì
No

Farmaco _____

Posologia _____

Data inizio terapia _____

IL MEDICO

Si conclude dalla pagina precedente.



Figura 7.1.



Figura 7.2.

Un'altra importante complicanza del soggetto diabetico è la neuropatia sensitiva che colpisce gli organi di senso del piede e le fibre nervose che inviano le sensazioni al cervello. La conseguenza più grave è la diminuzione della soglia del dolore fino alla completa insensibilità, quindi la neuropatia sensitiva è una patologia che consente ad un piccolo trauma di evolvere in lesione.

Il piede diabetico neuropatico può evolvere in quadri clinici di diversa gravità:

- ulcera neurotrofica, caratterizzata da secchezza della cute, anidrosi, turgidità delle vene, assenza di sensibilità;
- piede di Charcot, ossia la conseguenza estrema del coinvolgimento delle fibre neurovegetative con conseguente iperafflusso di sangue e progressivo riassorbimento delle lamelle

ossee. Ne consegue il sovvertimento della struttura ossea con progressiva demineralizzazione, indebolimento strutturale e disarticolazione (Fig.4).

- sclerosi di Monckeberg con calcificazione delle strutture arteriose dell'arto inferiore con maggiore predilezione dell'asse popliteo-tibiale (Fig.5).

Schematicamente possiamo, quindi, riassumere le caratteristiche peculiari che ci permettono di distinguere il piede ischemico da quello neuropatico (Tab. 2). Anche se la guarigione può essere raggiunta nella maggior parte dei pazienti, molti presentano ulcerazioni ricorrenti. In tutti i pazienti, la causa dell'ulcera dovrebbe essere accuratamente ricercata.



Figura 7.3.

Il tasso di recidiva delle ulcere neuropatiche e/o neuroischemiche varia tra il 17–81% entro due anni dalla guarigione. Pertanto, una volta verificatasi un'ulcera del piede diabetico, il paziente deve essere sottoposto ad un programma di cure preventive del piede e sorveglianza continua. Questo permetterà una riduzione delle amputazioni del 49–85%, con un tasso di guarigione dell'ulcera del 50–70% entro 20 settimane.

Nel tentativo di fornire ulteriori informazioni ed approfondire le conoscenze della patologia al fine di avere degli strumenti comuni e validati bisogna parlare delle classificazioni.

Le classificazioni delle ulcere del piede diabetico più note e diffuse sono:

- Classificazione secondo Wagner, la più usata dagli operatori, si basa sulle caratteristiche anatomico-funzionali delle lesioni e prende in considerazione i due fattori prognostici più importanti per questa patologia: infezione e arteriopatia (Tab.4);
- Classificazione dell'Università del Texas: Diabetics Classification System, considerata la più completa ed articolata. Le lesioni sono valutate a seconda della gravità (in gradi) e del momento patogenetico (in stadi), consentendo una più attendibile definizione clinica e al rischio di amputazione (Tab.5).



Figura 7.4. Ulcera neurodistrofica.



Figura 7.5. Rx-grafia con vasi arteriosi calcificati.

Tabella 7.2. Differenze tra piede ischemico e neuropatico.

Segni	Piede ischemico	Piede neuropatico
Aspetto	atrofico	deforme
Cute	distrofica	secca
Colore	pallido	discromico
Callosità	assenti	presenti
Dolore	presente	assente
Ulcerazioni	necrotiche (dita, tallone)	sopra tilomi
Edemi malleolari	assenti	possibili
Temperatura	ridotta	normale/aumentata
Polsi	assenti	presenti
Riflessi	presenti	ridotti/assenti
Sensibilità	indenne	compromessa
Ossa-Articolazioni	indenni	compromesse

Tabella 7.3. Scheda di valutazione iniziale del piede diabetico, Casa di Cura “Villa Fiorita” Aversa (Ce).

SERVIZIO DI DERMOCIRURGIA, TRAPIANTI CUTANEI e CURA DELLE FERITE DIFFICILI			
Responsabile: Dott. Alessandro CRISCI			
SCHEDA di VALUTAZIONE INIZIALE del PIEDE DIABETICO			
SCHEDA RACCOLTA DATI Sig. _____		letto _____	DATA _____
Criteria utili per la diagnosi			
NEUROPATIA		NO	SÍ
MOTORIA	possibilità di marcia sui talloni	SÍ	NO
	riflessi achillei normali	SÍ	NO
SENSITIVA	monofilamento	normale	NO
	soglia sensibilità vibratoria diapason graduato ¹	normale	NO
AUTONOMICA	frequenza cardiaca a riposo	≤100	>100 bpm
	deep-breathing ²	≤117	>117
	ipotensione ortostatica ³	<10	>30 mmHg
	hand grip ⁴	>16	<16 mmHg
	vene turgide del piede	NO	SÍ
	cute calda del piede	NO	SÍ
	riduzione annessi cutanei	NO	SÍ
	assenza di sudorazione arti inferiori	NO	SÍ
SOGLIA DI SENSIBILITÀ VIBRATORIA ⁵	ALLUCE (media di 3 valori) _____ normale		NO
DNI: (Diabetic Neuropathy Index) patologico se ≥2			
RIFLESSI ACHILLEI (0= presente; 0,5= con rinforzo; 1= assente)		SX	DX
SENSIBILITÀ VIBRATORIA CON DIAPASON ⁶ (0= presente; 0,5= ridotto; 1= assente)		SX	DX
ISPEZIONE (normale= 0; alterato ⁷ = 1)			
ULCERA (NO= 0; SÍ= 1)			
		TOTALE	_____/8

1. Diapason graduato normale se >6.
 2. Rapporto tra intervallo RR in inspirazione e espirazione, normale se ≤ 117.
 3. Differenza tra pressione sistolica in clinico e ortostatismo, normale <10 mmHg, borderline 11–29, alterato >30 mmHg.
 4. Contrazione al 30% dello sforzo massimo per 5 minuti, alterato se incremento pressorio <16 mmHg nel braccio controlaterale.
 5. Con biotesiometro alterato se >25.
 6. In alternativa al diapason utilizzare il biotesiometro calcolando il punteggio: VPT inferiore a 15= 0; VPT compreso tra 15 e 24,5= 0,5; VPT maggiore o uguale a 25= 1.
 7. Aspetto cute: cute secca/callosità/infezioni; unghie: distrofiche/micosi; deformità: alluce valgo/artropatia di Charcot/dita a martello/dita ad artiglio/dita sovrapposte/convessità mediale/teste metatarsali prominenti/piede piatto.

Continua nella pagina successiva

Continua dalla pagina precedente

VASCULOPATIA			NO	SÍ
CUTE FREDDA		dx	NO	SÍ
		sx	NO	SÍ
POLSI	a.PEDIDIA	dx	presente	NO
		sx	presente	NO
	a.TIBIALE POSTERIORE	dx	presente	NO
		sx	presente	NO

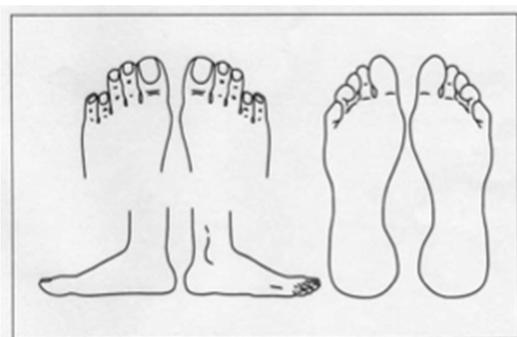
Esami strumentali _____

INFEZIONE	NO	SÍ
ASCESSO	NO	SÍ
FASCITE	NO	SÍ
SEGNI DI CELLULITE >2cm	NO	SÍ
OSTEOMIELITE	NO	SÍ

Esame colturale _____

Criteri utili per la classificazione dell'ulcera

Sede _____
 Margini _____
 Fondo _____



Continua nella pagina successiva

Continua dalla pagina precedente

CLASSIFICAZIONE TEXAS UNIVERSITY				
Livello	0	1	2	3
Grado				
A	lesioni pre e post ulcerazione epitelizzate	ulcere superficiali	ulcere interessanti tendini e capsule	ulcere interessanti ossa e/o articolazioni
B	infezione	infezione	infezione	infezione
C	ischemia	ischemia	ischemia	ischemia
D	infezione e ischemia	infezione e ischemia	infezione e ischemia	infezione e ischemia
Comorbilità				
STATO DI MALNUTRIZIONE CLINICA				
NO SÍ				
Peso Kg _____	altezza cm _____	BMI (normale 20–27) _____		
Albuminemia		>3.5	<3.5 g/dl	
Transferrinemia		>150	<150 mg/dl	
Prealbuminemia		>15	<15 mg/dl	
Conta linfocitaria		>1800	<1800 mm ³	
RETINOPATIA				
NO SÍ				
NON PROLIFERANTE		NO	SÍ	
MACULOPATIA		NO	SÍ	
PROLIFERANTE		NO	SÍ	
NEFROPATIA				
NO SÍ				
microalbuminuria		<20	>20 mg/dl	
rapporto A/C urinaria		<2	>2	
creatininemia		<1.3	>1.3 mg/dl	
Clearance creatinica calcolata (formula di Cockcroft)		normale	NO	
dialisi		NO	SÍ	
FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI				
NO SÍ				
IPERTRIGLICERIDEMIA		<170	>170 mg/dl o TRATTATA	
IPERCOLESTEROLEMIA TOTALE		<200	>200 mg/dl o TRATTATA	
IPERTENSIONE SISTOLICA		<130	>130 mmHg o TRATTATA	
MACROANGIOPATIA ALTRI DISTRETTI				
NO SÍ				
DISTRETTO CEREBRALE		ICTUS	NO	SÍ
		TIA	NO	SÍ
DISTRETTO CORONATICO		IMA	NO	SÍ
		ANGINA	NO	SÍ

Continua nella pagina successiva

Continua dalla pagina precedente

Esami strumentali _____

*Si conclude dalla pagina precedente.***Tabella 7.4.** Classificazione secondo Wagner.

Grado 0	Lesione peri-ulcerativa, cicatrice post-ulcerativa, presenza di deformità ossee
Grado 1	Ulcera superficiale senza interessamento del tessuto sottocutaneo
Grado 2	Penetrazione attraverso il tessuto sottocutaneo; potrebbe esserci esposizione di ossa, tendini, legamento o capsule articolari
Grado 3	Osteiti, ascessi oppure osteomieliti
Grado 4	Gangrena di un dito
Grado 5	Gangrena che richiede l'amputazione del piede

Tabella 7.5. Classificazione dell'Università del Texas.

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Stadio A	Zona non ulcerata o lesione completamente riepitelizzata.	Ulcera superficiale che non coinvolge tendini, capsule o ossa.	Ulcera penetrante in tendini o capsule.	Ulcera penetrante in ossa o articolazioni.
Stadio B	Con infezione	Con infezione	Con infezione	Con infezione
Stadio C	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia
Stadio D	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia

L'ossimetria transcutanea ($TcPO_2$) è l'esame accreditato internazionalmente per la valutazione della perfusione cutanea. Può essere misurata lungo tutta la superficie cutanea dell'arto inferiore, ma la sede di riferimento su cui basare le scelte terapeutiche è l'avampiede (Fig.6).

Tutti i diabetici con $ABI < 0,5$, dolori a riposo o lesioni cutanee dovrebbero eseguire la misurazione, con il duplice obiettivo di valutare il grado di compromissione della perfusione e le possibilità di guarigione delle lesioni. Una $TcPO_2 < 20-25$ mmHg conferma la severità dell'AOP e la criticità della perfusione cutanea.



Figura 7.6. Ossimetria transcutanea.

Il giudizio clinico può essere facilitato dalla contemporanea misura transcutanea dell'anidride carbonica ($TcPCO_2$). Il paziente diabetico può presentare lesioni cutanee agli arti inferiori di origine non ischemica (neuropatica o traumatica), con scarsa tendenza alla guarigione a causa della glicazione proteica, della carenza dei fattori di crescita e/o della presenza di infezione. L'ossimetria transcutanea, è indicata in tutti i casi di lesioni cutanee, anche in assenza di dolori a riposo, per confermare o escludere la natura ischemica della lesione, e per il monitoraggio nel tempo delle sue variazioni, specie dopo procedure di rivascolarizzazioni distali mediante angioplastica (PTA) e/o *by-pass*, per la valutazione dell'efficacia terapeutica.

La presenza di dolori a riposo che richieda regolare somministrazione di analgesici, con $TcPO_2 < 25$ mmHg, associati o meno a lesioni ischemiche cutanee, configura la diagnosi di Lesione Ischemica Cutanea (CLI).

La strategia terapeutica vascolare della CLI nel diabetico (piede diabetico ischemico) non differisce da quella della CLI non diabetica. La rivascolarizzazione, chirurgica o endovascolare, è l'opzione terapeutica primaria. La diagnosi, posta in base al quadro clinico ed ai risultati dell'Ecocolordoppler (ECD) e dell'ossimetria transcutanea, va approfondita mediante uno studio di *imaging* vascolare.

Test diagnostici

L'accessibilità a questi test può essere limitata ai centri specializzati.

Raggi X

I Raggi X sono utili in prima battuta come indagine per immagini, al fine d'identificare una possibile osteomielite, presenza di corpi estranei, gas nel tessuto, o anomalie ossee (Royal Melbourne Hospital, 2002).

Mappa pressoria

La mappa della pressione misura le pressioni arteriose nella stazione eretta e durante la deambulazione. Lavery e al (2003) identificarono alte pressioni plantari $65 N/cm^2$ come significativo fattore associato alla presenza di ulcerazioni del piede. Pham, Armstrong Harvey, Harkless, Giurini & Veves (2000) usando un F-scan su un sistema a stuoia scoprirono che le pressioni nel piede >6 kg/cm ponevano i pazienti a rischio di ulcerazioni del piede.

Identificazione dell'ulcera sull'arto inferiore

L'ubicazione dell'ulcera del piede è determinata dalla sede del trauma. In tre grandi studi prospettici, il 53% delle ulcere coinvolsero le dita del piede e il 22% la prima area metatarsale.

Misurazione della lunghezza ed ampiezza

La quantità di tessuto perso e il tipo di tessuto coinvolto sono fortemente legati al risultato. Ulcere grandi e profonde avranno quindi bisogno di più tempo per guarire. Inoltre ulcere con tendini ed ossa esposte sono suscettibili di infezioni e sono associate ad un ritardo di guarigione.

Una revisione sistematica ha valutato i trattamenti per le ulcere del piede diabetico calcolando lunghezza ed ampiezza (Margolis, Kantor & Berlin 2000). Quando la lunghezza e l'ampiezza dell'ulcera decresceva, la ferita fu classificata come in fase guarigione. È importante quando si misura una ferita utilizzare metodi costanti e riproducibili per il ricalcolo.

Questo metodo aumenterà l'affidabilità nel determinare il vero progresso della guarigione. Studi clinici hanno mostrato che una riduzione nell'area dell'ulcera (approssimativamente dal 20 al 40%) dopo 2-4 settimane di trattamento sono un buon fattore predittivo di guarigione.

Il nostro gruppo di lavoro ha messo a punto un software di misurazione delle lesioni cutanee chiamato Calcderm, il quale permette di misurare la superficie in cm² con una sovrastima del 2,25% e quindi di seguire l'evoluzione dell'ulcera (Figg.7, A, B, C, D) (Crisci et al. 2014).

Misurazione della profondità

La profondità della ferita è comunemente misurata e quantificata inserendo dolcemente un tampone sterile o uno specillo nella ferita. Trovato il punto più profondo mettere l'indice sul tampone a livello della cute. Tenere il seguente punto come misura di riferimento. La presenza o l'assenza di sottominature, uno spazio tra la cute pe-

rilesionale e il letto della ferita, e tunnellizzazioni possono essere determinate anche in questo modo. Se sono presenti tunnellizzazioni o sottominature, usare il sistema dell'“orologio” per documentarne l'ubicazione.

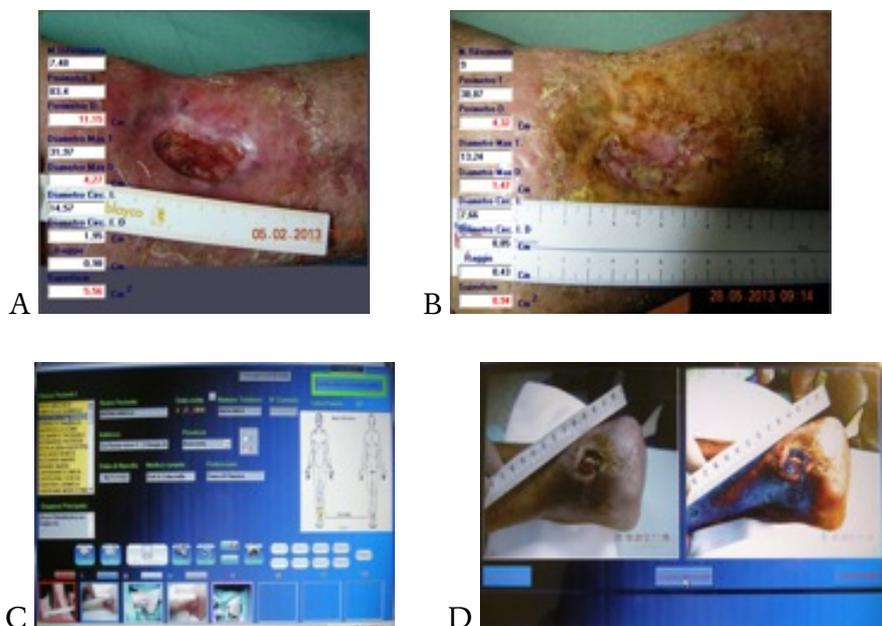


Figura 7.7. Sistema Calcderm.

Standardizzare la procedura di misurazione è cruciale per valutare se la ferita si sta muovendo nella direzione giusta. La misurazione della profondità è meno attendibile che il volume e l'aera (Schubert e Zander 1996). Questi autori hanno studiato per 10 settimane consecutive un gruppo di 11 pazienti anziani valutando l'idoneità di quattro diversi metodi per misurare le dimensioni di un'ulcera. Il primo era la misura del volume riempiendo la cavità della ferita con un gel; il secondo era una misura della zona, tracciando il confine della ferita delineato su una pellicola trasparente con un planimetro digitale; il terzo era la misura del perimetro, tracciando il confine della ferita su una pellicola utilizzando una penna digitale; il quarto era la misura della profondità della lesione utilizzando una sonda millimetrata. I metodi utilizzati per misurare la profondità e il perimetro erano meno

affidabili rispetto ai metodi utilizzati per la misurazione dell'area e del volume.

Tutte le ferite, specialmente quelle trattate con medicazioni che trattengono l'umidità, possono emettere odore. Le ferite necrotiche tendono ad avere odore più offensivo rispetto alle ferite pulite, mentre le ferite infettate da anaerobi tendono a produrre un odore distintivo, acre e putrido. Una valutazione descrittiva dell'odore può offrire importanti informazioni, come il cambio di odore può essere indicativo di una modifica dell'equilibrio batterico.

Osteomielite. Fare la diagnosi

È un argomento apparentemente difficile, che abbiamo tutti di fronte nella gestione di pazienti con ulcere del piede diabetico e con osteomielite sottostante (OM). Forse nessun altro argomento correlato al piede diabetico viene affrontato con tanta costernazione come questo. L'osteomielite (infezione dell'osso) si riferisce specificamente alla infezione dell'osso midollare in contrasto con l'osteite in cui il periostio o superficie corticale dell'osso si infetta attraverso una ferita penetrante o un'ulcera. Molto è stato scritto circa la diagnosi di OM nel corso degli anni e, soprattutto, ciò che complica le ulcere del piede diabetico (DFU). Considerando che l'osteomielite ematogena colpisce generalmente i bambini ed è rara, la stragrande maggioranza dei casi di OM ha origine dalla cosiddetta OM locale per contiguità, dove l'infezione si estende alle ossa da un adiacente focolaio infetto dei tessuti molli e complica il piede diabetico, nasce quindi, quasi sempre da una ferita penetrante contigua o da un'ulcera del piede.

L'OM è quindi più comune nei siti in cui è presente un'ulcerazione:

- le piccole ossa delle dita (falangi) direttamente o attraverso un'articolazione interfalangea ulcerata;
- le teste metatarsali, direttamente o tramite l'articolazione metatarso-falangea,
- il calcagno;
- il mesopiede è coinvolto meno frequentemente, e di solito nel contesto di una deformità a dondolo da neuro-artropatia di Charcot.

Ci sono diversi modi per classificare la OM, ma il modo più popolare nei circoli accademici è la classificazione Cierny-Mader che è una classificazione sia anatomica (diffuso, localizzato, ecc.), che delle

condizioni dell'ospite (salute, compromissioni cliniche, ecc). Noi classifichiamo la OM in acuta e cronica. Acuta quando è presente un quadro flogistico acuto con possibile isolamento dell'agente etiologico da una raccolta biotica. Cronica quando è presente una degenerazione osteomidollare con necrosi, flogosi cronica, isolamento di sequestro non vitale, in cui potenzialmente non è isolabile l'agente infettivo con frequenti fratture dei segmenti interessati. Anche se questo può essere utile per categorizzare l'infezione ossea, nei piedi di pazienti con diabete, osteomielite è di solito cronica e difficile da trattare in modo efficace. Quindi, la diagnosi precoce diventa un fattore fondamentale nella gestione del successo. Se si sospetta OM o abitualmente si fa uno sforzo per indagarne la presenza (o l'assenza), è più probabile rilevarla quando è effettivamente presente. In generale, le ulcere di maggior durata, profondità, o di grosse dimensioni hanno una probabilità maggiore di sviluppare OM. È sempre opportuno sospettare un'infezione ossea sotto ulcere indolenti e in modo particolare nei pazienti con malattia arteriosa periferica (PAD). Un'ulcera neuropatica di abbastanza recente insorgenza (diciamo quattro settimane di durata), che è superficiale, granuleggiante, e ben perfusa senza evidenza di infezione ha una relativamente bassa prevalenza di osteomielite (circa il 20%).

La RX-grafia è prontamente disponibile in tutto il mondo, poco costosa e può fornire informazioni essenziali al momento della visita del paziente. Cerchiamo corpi estranei, tumefazione dei tessuti molli, gas, fratture, ed erosioni o formazioni periostali di nuovo osso, questi ultimi due segni sono indicazioni suggestive per osteomielite nel piede infetto. Purtroppo, i raggi X sono molto insensibili alle OM, perché le modificazioni visibili sono spesso tardive e l'immagine bidimensionale non potrebbe accertare un focolaio di osteomielite sotto una testa metatarsale centrale o al calcagno fino a molto tardi nel corso della malattia. Tuttavia, quando i cambiamenti radiografici sono evidenti direttamente sotto l'ulcera con osso visibile alla sua base, la diagnosi diventa altamente probabile (Fig.1).

La RMN è attualmente considerata la più accurata modalità di *imaging* per accertare una OM sottostante, soprattutto quando si utilizzano sequenze speciali (soppressione di grasso) o mezzi di contrasto (gadolinio) (Figg.1, 2). Tuttavia, in presenza di alterazioni ossee sottostanti neuropatiche (artropatia di Charcot), la diagnosi di osteomielite diven-

ta più difficile è certamente meno accurata. La tomografia computerizzata (TAC), SPECT e PET/TAC sono anche interessanti modalità al riguardo, ma la queste ultime non sono ancora ampiamente disponibili e non sono presenti dati pubblicati sulla loro utilità nel piede diabetico.

La biopsia ossea rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di osteomielite: È una procedura invasiva, non sempre eseguibile in presenza di una severa vasculopatia, che perde la sua sensibilità qualora il frammento bioptico sia contaminato da tessuti superficiali infetti. Portata alla ribalta da Grayson nel 1995 il test PTB (*Probe-to-Bone*) è una semplice tecnica di valutazione clinica che ha prodotto un valore predittivo positivo del 89% (PPV) in pazienti ospedalizzati con infezioni del piede diabetico e una prevalenza di osteomielite nel 66%. Come dedotto in precedenza, l'utilità di questa prova è venuta sotto esame, soprattutto in ambito ambulatoriale, a causa della elevata prevalenza di osteomielite nella popolazione ricoverata in ospedale. Un altro studio che ha segnalato il test PTB in una popolazione prevalentemente ambulatoriale ha trovato un PPV molto più basso (del 57%) nei pazienti con ulcere del piede (cl clinicamente infette e non infette). La prevalenza di osteomielite nella loro coorte di ulcere del piede infette è stata del 20%. Purtroppo, la conferma di osteomielite è stata ottenuta solo dalla coltura ossea e non all'istopatologia.

Per anni, la mia più utile tecnica di esame clinico è stata il test *Probe-to-Bone* (PTB) (Figg. 1, 3).

Nonostante le questioni sollevate da questo studio, io continuo a sondare ogni ferita, specialmente ferite profonde, per accertare se una superficie dura da osso o granulosa può essere palpata con un corpo contundente sterile (anche la parte posteriore di un bastoncino applicatore).

Quando l'osso viene palpato, ritengo che il paziente abbia una osteomielite clinica o un'osteite e sarà necessario approfondire con le colture e le immagini per la conferma.

Anche se possono verificarsi dei falsi positivi, ritengo che siano abbastanza infrequenti. Diversi studi recenti hanno confermato l'utilità del test PTB nella diagnosi bioptica provata di osteomielite, il che indica un valore predittivo positivo del 95–97% (spesso in combinazione con la radiografia) in pazienti con ulcere del piede clinicamente infette.



Figura 8.1. Rx grafia di osteomielite della falange distale dell'alluce. RMN di osteite del calcagno.

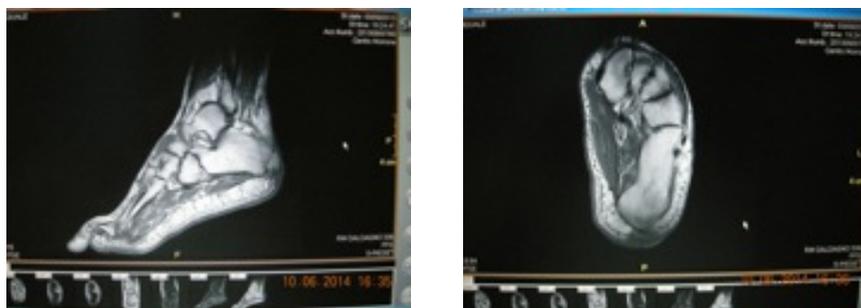


Figura 8.2. RMN di osteomielite per ulcera del calcagno.



Figura 8.3. *Probe-to-Bone* (PTB).

È interessante notare che gli stessi autori che hanno confutato il valore del test PTB nella popolazione con ulcera ambulatoriale, in uno studio successivo hanno riferito che il forte rischio indipendente per osteomielite è stato sostenuto da ferite che si estendono ad un osso sondato (PTB) con un rischio relativo di 23,1. Pertanto, mi sembra che la sonda di prova dell'osso è un test semplice, efficiente e affidabile che può essere fatto al capezzale del paziente per indicare la probabilità di osteomielite sottostante ulcere nel piede diabetico. In concerto con la manifestazione del caso, la diagnosi può quindi essere fatta prima e facilitarne il trattamento.

Obiettivi della terapia della osteomielite:

- eradicare l'infezione;
- restituire la funzionalità;
- prevenire recidive;
- la maggior parte dei casi di osteomielite delle ossa lunghe negli adulti richiede una combinazione di terapia medica e chirurgica per una efficace eradicazione dell'infezione.
- si ritiene che la sola terapia antibiotica non sia sufficiente per curare la maggior parte delle Osteomieliti.

L'OM è gestita al meglio da un team multidisciplinare, è inoltre necessaria una diagnosi accurata e un'appropriata terapia antibiotica, che miri il più possibile a colpire il microrganismo identificato ed è spesso necessario quindi ricorrere a *debridement* osseo ed a chirurgia ricostruttiva.

Malattia arteriosa periferica e diabete

Sarebbe un errore considerare il piede separato dal resto del corpo perché il piede diabetico è una manifestazione locale di una condizione sistemica. La malattia arteriosa periferica (PAD) che causa insufficienza arteriosa è il fattore più importante correlato all'esito di un'ulcera del piede diabetico. Nelle persone con diabete, l'arteriosclerosi e la sclerosi della media (sclerosi di Moenckeberg) sono le più comuni malattie arteriose.

È stato dimostrato 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 ed il perdurare di un trattamento inefficace in assenza di idonea rivascolarizzazione. La ricerca della vasculopatia periferica deve, perciò, essere fatta in tutti i soggetti diabetici con ulcera dei piedi.

La sclerosi della media è la calcificazione della tunica media, essa causa irrigidimento delle arterie senza invasione del lume delle arterie. Quindi la sclerosi mediale, che è frequentemente associata alla neuropatia, non provoca ischemia, ma rigidità delle arterie e può interferire gravemente solo con la misurazione indiretta della pressione arteriosa. Infine, la microangiopatia non dovrebbe essere considerata come la causa principale di una lesione cutanea. La prevalenza della PAD in soggetti con diabete è probabilmente elevata, e varia dal 10% al 40% a seconda della definizione utilizzata. In pazienti con ulcera del piede, circa il 50% presenta segni di PAD. Non vi sono lesioni arteriose periferiche specifiche del diabete, ma il modello di arteriosclerosi è un po' diverso, infatti esso è:

- più comune;
- colpisce individui più giovani;
- non vi è nessuna differenza nei due sessi;

- ha una progressione più veloce;
- è multisegmentale;
- è più distale (arterie aortoiliache meno frequentemente coinvolte);
- più aggressiva.

È necessario, a questo punto 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 progressivo aumento degli interventi di rivascolarizzazione distale.

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. La peculiarità clinica dell'arteriopatia ostruttiva nel diabetico è 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.

I vasi che costituiscono il circolo collaterale subiscono nel tempo delle modificazioni strutturali: la parete arteriosa si ispessisce in risposta all'aumento pressorio del flusso, aumentano le fibre muscolari e le cellule endoteliali mentre si distendono le fibre elastiche e collagene. Ne consegue che il calibro dei vasi collaterali aumenta ed essi diventano tortuosi. Non va dimenticato che, per quanto sviluppato il circolo collaterale possa essere, esso non riesce mai a compensare completamente la lesione del vaso principale.

Bisogna, inoltre, ricordare che il circolo collaterale si sviluppa e mantiene la sua funzione fin quando permane l'ostacolo nel vaso principale; una volta trattata la lesione causale esso torna a svolgere le sue funzioni originali.

Diversi fattori entrano in gioco nello sviluppo del circolo collaterale:

Fattori emodinamici: l'ostruzione di un segmento arterioso provoca la caduta della pressione a valle dell'ostacolo e la contemporanea diminuzione delle resistenze periferiche accentua tale gradiente pressorio. Dato che il flusso tende a dirigersi verso i territori a minore resistenza, l'unica via percorribile per superare l'ostacolo costituito dall'ostruzione è quella dei rami collaterali che collegano il vaso a

monte dell'ostruzione con il territorio a valle, nel quale le resistenze sono ridotte.

Fattori metabolici: nel territorio ischemico prevale un metabolismo di tipo anaerobico che dà luogo alla produzione di metaboliti ad azione prevalentemente vasodilatatrice; questo mantiene il gradiente pressorio.

Fattori nervosi: la risposta ad una ostruzione può essere inizialmente una vasocostrizione da ipertono simpatico. Ad essa fa sempre seguito una vasodilatazione da riduzione del tono simpatico che si protrae più a lungo nel tempo e che contribuisce alla riduzione delle resistenze (Petrassi et al. 2007).

La presenza di PAD, in persone con diabete, è legata all'età avanzata, HbA_{1c}, al fumo e all'ipertensione. Sulla base di studi su persone senza diabete, la dislipidemia e l'insufficienza renale allo stadio terminale probabilmente sono anch'essi fattori di rischio. Nei pazienti con diabete, per ogni 1% di aumento di HbA_{1c} vi è un corrispondente aumento del 26% di rischio di PAD. L'accumulo di colesterolo all'interno della parete vasale è il fattore principale di aterogenesi. Durante questo processo inizialmente si formano le placche, queste possono ulcerarsi con conseguente trombosi. Esso restringe ed occlude le arterie, riducendo il flusso di sangue e la pressione di perfusione nei tessuti periferici. Il processo è in gran parte segmentale, lasciando aperti ed accessibili per la ricostruzione vascolare segmenti distali, per esempio delle arterie crurali o pedicie. La PAD può essere considerata come un segno di malattia arteriosclerotica generale. Pertanto, il cuore e le carotidi dovrebbero essere esaminate anch'esse nei pazienti con PAD. Non è chiaro perché le persone con diabete sono più inclini a sviluppare la malattia vascolare arteriosclerotica, ma è probabile che i cambiamenti delle lipoproteine circolanti si traducano in un profilo lipidico più aterogenico, con basso HDL-colesterolo ed elevata presenza di trigliceridi. All'interno della popolazione diabetica, la nefropatia è un marker di malattia vascolare generalizzata, ed è probabile che queste persone siano più inclini a sviluppare la PAD.

La distribuzione anatomica delle lesioni arteriose degli arti inferiori è differente tra la popolazione diabetica e quella non diabetica. Nel soggetto diabetico l'arteriopatia periferica coinvolge più comunemente i vasi al disotto del ginocchio, le arterie tibiali e la peroniera, è simmetrica e multisegmentale e le stenosi possono interessare anche i

vasi collaterali. Anche la severità della lesione arteriosa è differente tra le due popolazioni, infatti il soggetto diabetico presenta un maggior numero di steno-ostruzioni a livello della femorale profonda, poplitea, peroniera, tibiale anteriore e posteriore fino ad interessare le arterie plantari del piede. La caratterizzazione della tipologia e dell'estensione delle lesioni arteriose è fondamentale per definire la prognosi clinica. Infatti un coinvolgimento dei vasi infrapoplitei si associa, nel soggetto diabetico, ad un elevato rischio di amputazione maggiore se non sottoposti a rivascolarizzazione distale. Quando i vasi collaterali compensano l'occlusione arteriosa, possono non esserci sintomi a riposo, ma quando la domanda di flusso di sangue aumenta, per esempio durante la deambulazione, si può verificare una situazione di *claudicatio intermittens*, presente in meno del 25% delle persone con PAD e diabete. Sintomi dello stadio terminale sono il dolore a riposo e ulcerazione/gangrena. Nei pazienti con diabete lo stato vascolare dovrebbe essere esaminato su base annua, con particolare attenzione a:

- storia di *claudicatio intermittens* o dolore a riposo ischemico, che dovrebbero essere distinti dal dolore causato da una neuropatia periferica;
- è obbligatoria la palpazione delle arterie tibiale posteriore e dorsale del piede (Fig. 1). L'individuazione delle pulsazioni del piede attraverso la palpazione è condizionata dalla temperatura ambiente e dall'abilità dell'esaminatore. Se la pulsazione è assente devono essere esaminate le pulsazioni poplitee e femorali. L'arteria dorsale del piede può essere assente. *Se le arterie dei piedi pulsano la malattia vascolare è improbabile.*

Quando le pulsazioni ai piedi sono assenti in un paziente asintomatico, la pressione alla caviglia dovrebbe essere misurata con un dispositivo ad ultrasuoni portatile tipo doppler. Un indice di pressione caviglia/braccio (ABI) al di sotto di 0,9 indica una malattia occlusiva arteriosa. Potenziali segni di ischemia critica sono: pallore dei piedi a seguito di sollevamento, rossore non da sfregamento, ulcerazione, necrosi cutanea o gangrena. L'ischemia critica indica un rischio di amputazione di una parte maggiore dell'arto, se non si procede ad una rivascolarizzazione. L'ischemia critica cronica è attualmente definita

da uno dei due seguenti criteri: persistente dolore ischemico a riposo che necessita di terapia analgesica regolare per più di due settimane; ulcerazione o gangrena del piede o delle dita, entrambe associate ad una pressione sistolica alla caviglia <50 mmHg o a un dito del piede $<30-50$ mmHg. Studi su pazienti diabetici con ulcere del piede suggeriscono però che questi *cut-off* di pressione sono troppo bassi o inesatti. Tenuto conto delle incertezze dell'anamnesi e degli esami clinici, sono spesso necessarie misurazioni più obiettive della perfusione cutanea. Le tecniche comunemente utilizzate comprendono la pressione alla caviglia, la pressione all'alluce (meno frequentemente), la misurazione della pressione transcutanea di ossigeno (TcPO²). Questi test vascolari non invasivi possono essere utilizzati per:

- la diagnosi e la quantificazione della PAD;
- la previsione della guarigione di ulcere del piede diabetico;
- il *follow-up* ed il controllo del trattamento.

La pressione alla caviglia può essere falsamente elevata (a causa della sclerosi della media), ed un ABI superiore a 1,2 è inattendibile. Si suggerisce, in questa situazione, che la pressione alla caviglia possa essere misurata con il *pole-test* che registra la scomparsa del segnale doppler quando la gamba è sollevata. Tuttavia, la pressione alla caviglia non è un accurato fattore predittivo di cicatrizzazione delle ulcere. In un paziente con un'ulcera che tende a non guarire, dovrebbe essere sempre presa in considerazione la malattia vascolare per cui devono essere eseguite ripetute valutazioni e si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un'angiografia in presenza di un'ulcera cronica che non tende a guarire dopo 6 settimane di trattamento ottimale.

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 ulcere ischemiche sono dolenti, con fondo torpido e spesso infetto. Sul tallone, il punto di partenza di una necrosi calcaneare può essere un'iniziale fissurazione (ragade) trascurata o qualsiasi evento traumatico sub-clinico.

Nel diabetico è frequente la necrosi parcellare di un dito, senza compromissioni prossimali del trofismo. Se non vi è sovrapposizione infettiva, la gangrena è di tipo secco, con mummificazione dei tessuti, che appaiono di colore nerastro, compatti e duri, essiccati, senza segni di flogosi dei tessuti sani adiacenti, che appaiono nettamente demarcati dal tessuto necrotico.

La sovrainfezione batterica porta al quadro di gangrena umida. In questo caso, all'esplorazione, si ritrovano secrezioni sieropurulente o franche colliquazioni purulente di una parte più o meno estesa dei tessuti molli del piede, associate a osteomielite, specie delle articolazioni metatarso-falangee e del segmento distale dei metatarsi. I germi che s'impiantano sulla necrosi possono rapidamente estendersi al resto dell'arto e, in particolare se anaerobi, provocare una rapida diffusione dell'infezione, a volte con i caratteri della gangrena gassosa, che minaccia la vitalità dell'arto e la sopravvivenza stessa del paziente.

In passato l'attenzione nei pazienti diabetici era rivolta maggiormente alla microangiopatia diabetica per la quale si riteneva impossibile apportare miglioramenti alla vascolarizzazione del piede diabetico attraverso interventi chirurgici di rivascolarizzazione o terapie distruttive endovascolari per la presenza di lesioni occlusive diffuse a carico del microcircolo del piede. Successivamente si è dimostrata la presenza di anomalie del microcircolo di natura non occlusiva come l'ispessimento e le calcificazioni a livello della membrana vasale che non consentirebbero il passaggio dell'ossigeno. La presenza di una macroangiopatia con riduzione della perfusione ematica al piede sarebbe la vera responsabile del "piede diabetico vascolare" caratterizzato da una condizione d'ischemia cronica del piede che presenta una spiccata suscettibilità all'ulcerazione e alle infezioni. L'arteriopatia diabetica, contrariamente a quanto accade nei soggetti aterosclerotici, è caratteristicamente localizzata a livello delle arterie tibiali, che appaiono fortemente sclerotiche e calcifiche, spesso associata a pervietà dei vasi a monte.

Le lesioni trofiche sono caratteristicamente localizzate a livello metatarsale, lateralmente e negli spazi interdigitali, o a livello del tallone e sono in genere profonde con fondo sanioso.

Sono da differenziare dalle ulcere neuropatiche che sono caratteristicamente localizzate a livello plantare in corrispondenza delle teste metatarsali con aspetto ipercheratosico e con bordi irregolari e sottominati.

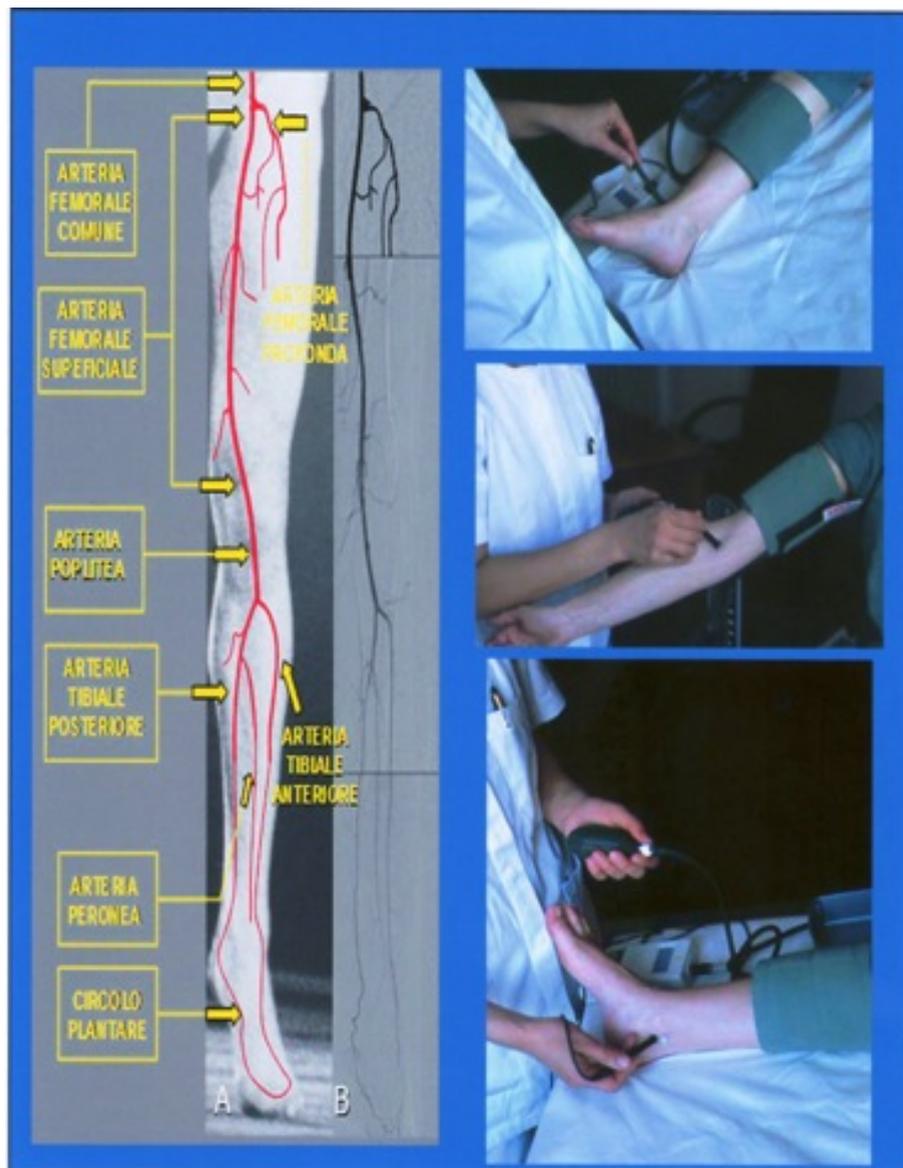


Figura 9.1. Anatomia delle arterie degli arti inferiori e misurazione ABI.

L'indice di Winsor non è ritenuto attendibile nel diabetico o in qualunque altro paziente con calcificazioni parietali, perché le arterie non sono comprimibili dallo sfigmomanometro: il flusso distale è apprezzato

come rumore continuo. L'*arteriografia digitalizzata* è l'esame che, dal punto di vista anatomico, fornisce il maggior numero di dettagli circa la sede e l'estensione della malattia, la presenza e la validità del circolo collaterale e lo stato dell'arto. L'esame è invasivo poiché consiste nella somministrazione di mezzo di contrasto iodato nelle arterie mediante posizionamento di cateteri intraarteriosi con tecnica di Seldinger. La sua invasività comporta un rischio di complicanze più o meno gravi che vanno dalla formazione di lesioni arteriose nel sito di introduzione dei cateteri o in distretti lontani, alla tossicità renale da mezzo di contrasto. La via d'accesso preferenziale è inguinale (femorale comune); in alternativa si può accedere per via trans-omerale o transascellare.

Quest'ultima comporta maggiori difficoltà perché l'arteria ascellare è più mobile e più profonda e vi è un maggior rischio di complicanze neurologiche a carico del plesso brachiale in caso di ematoma ascellare. La visualizzazione delle immagini oggi avviene mediante tecnica digitalizzata, con sottrazione delle immagini di fondo. La grande evoluzione delle tecniche diagnostiche non invasive sta mettendo in discussione il ruolo di tecnica diagnostica di scelta sinora ricoperto dall'angiografia, soprattutto nella valutazione di quadri di arteriopatia localizzata con dimostrazione di un valido circolo arterioso a monte e a valle. Soprattutto se il diabete è scompensato, il piede è facilmente preda di processi infettivi ad esordio insidioso e andamento piuttosto lento, che obbligano a frequenti ospedalizzazioni (1/5 dei diabetici viene ricoverato per patologia podalica).

Secondo la classificazione TASC, le stenosi singole di lunghezza inferiore a 3 cm, che non interessano il tratto prossimale della femorale superficiale e la parte distale dell'arteria poplitea sono considerate lesioni di tipo A. Le stenosi di 3-5 cm di lunghezza, le stenosi fortemente calcifiche, le lesioni multiple (ciascuna massimo 3 cm) e le lesioni con *run-off* tibiale insufficiente (queste raramente soddisfano i criteri della claudicatio lieve o moderata) sono considerate lesioni di tipo B. Le stenosi o le occlusioni più lunghe di 5 cm e le lesioni multiple di media lunghezza (3-5 cm) sono comprese nelle lesioni di tipo C.

Le occlusioni di tutta la femorale comune, della femorale superficiale e le occlusioni poplitee sono classificate come lesioni di tipo D.

Se la probabilità di guarigione è ritenuta troppo bassa o se il paziente ha un dolore ischemico a riposo persistente, si dovrebbe sempre considerare la rivascolarizzazione. Una seconda indicazione al ricorso

alla rivascolarizzazione può essere la *claudicatio intermittens*. In tutti questi casi, l'albero arterioso dell'arto inferiore, comprese le arterie del piede, deve essere visualizzato. Nella maggior parte delle strutture, l'arteriografia degli arti inferiori viene eseguita utilizzando la tecnica di Seldinger con – o senza angiografia digitale. Se ci sono segni di malattia vascolare più prossimale, l'esame può essere limitato ad una gamba, con la puntura dell'arteria femorale per limitare la quantità di mezzo di contrasto. L'arteriografia può essere sostituita o integrata da angio-RMN (MRA), da angio-TAC o con esami ecocolor Doppler. Per evitare la nefropatia da contrasto, un'adeguata idratazione e il controllo della glicemia sono obbligatori prima, durante e dopo l'angiografia. Per la prevenzione dei danni da mezzo di contrasto iodato si può utilizzare la *n*-acetil-cisteina per os (600 mg ogni 12 ore, il giorno precedente ed il giorno dell'esame).

L'angio-RMN sta acquisendo sempre più un ruolo importante nella diagnostica pre-rivascolarizzazione anche grazie alle bobine di nuova generazione che, grazie all'ampia panoramicità ottenibile, consentono di estendere lo studio dal circolo intracranico all'arcata plantare, utilizzando peraltro mezzi di contrasto che non hanno nefrotossicità. Le performance in termini di sensibilità e specificità della RM nella maggior parte dei distretti vascolari sono estremamente elevate, fino a valori sovrapponibili all'angiografia standard a livello del distretto aorto iliaco, degli assi femoro-poplitei, 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 (calcifica, lipidica o fibrosa) che determina la steno-ostruzione, 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).

La ricostruzione arteriosa può essere effettuata mediante procedure aperte, come un *by-pass* o, più raramente, attraverso una tromboendarteriectomia o una procedura endovascolare – come la dilatazione con il palloncino (angioplastica transluminale percutanea) o una ricanalizzazione endovascolare. In generale, quando una rivascolarizzazione endovascolare e procedure aperte o *by-pass* di una specifica lesione danno risultati equivalenti, le tecniche endovascolari dovrebbero essere utilizzate per prime dato il loro più basso rischio e costo. Le procedure endovascolari sono riservate alle lesioni arteriose prossi-

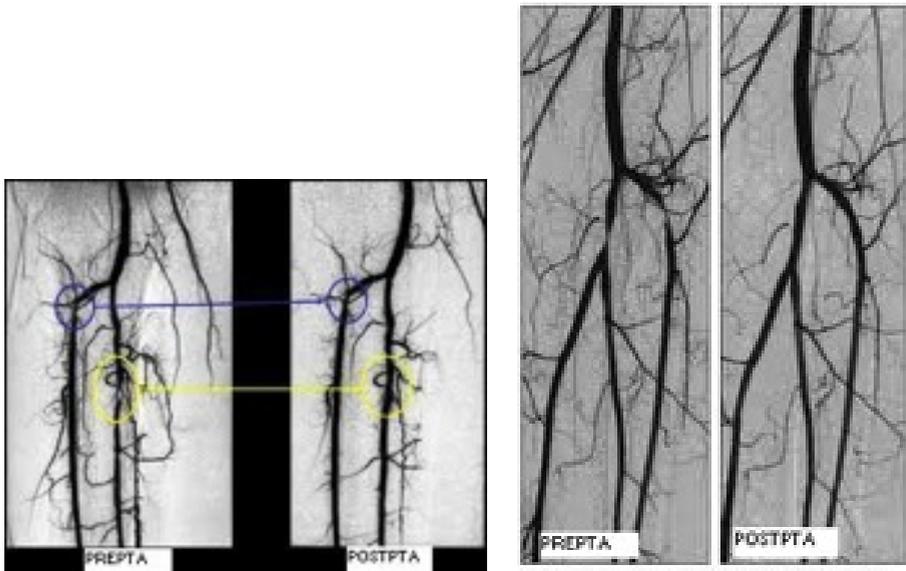


Figura 9.2. Arteriografie in pazienti con arteriopatia cronica ostruttiva degli arti inferiori prima e dopo PTA.

mali corte e gli interventi chirurgici di *by-pass* sono di solito indicati per ampie occlusioni distali. Tuttavia, le tecniche endovascolari possono essere utilizzate anche su lesioni lunghe nella parte distale della gamba, con buone percentuali di guarigione per ulcere (neuro-) ischemiche. Se viene eseguito un intervento chirurgico di *by-pass*, l'uso della grande vena safena è preferibile al materiale sintetico.

Una procedura di rivascularizzazione è tecnicamente possibile nella maggior parte dei pazienti affetti da ischemia critica. Poiché sono stati pubblicati eccellenti risultati sulla ricostruzione distale nei pazienti con diabete, dovrebbe essere stimolato un approccio più aggressivo nelle procedure di rivascularizzazione. Ogni volta che si considera un'amputazione maggiore, andrebbe sempre considerata prima la possibilità di rivascularizzazione (Fig.2).

La morbilità cardiovascolare e la mortalità sono nettamente aumentate nei pazienti con PAD. Il trattamento delle ulcere neuroischemiche non dovrebbe essere concentrato esclusivamente ai piedi, ma dovrebbe anche porsi l'obiettivo di aumentarne la sopravvivenza. Nei pazienti con diabete, è stato dimostrato che smettendo di fumare diminuisce il rischio di sviluppare *claudicatio intermittens* e diminuisce il conseguente rischio

di amputazione. Inoltre, i tassi di pervietà per la ricostruzione vascolare sono più elevati e il rischio di morte è più basso. I pazienti con PAD devono essere trattati con basse dosi di aspirina per ridurre la comorbidità vascolare. Programmi di passeggiate hanno dimostrato di migliorare la *claudicatio intermittens* nei pazienti diabetici. Calzature corrette sono essenziali, e la funzione cardiaca dovrebbe essere valutata prima di iniziare un programma di cammino. Tale programma non deve essere iniziato in caso di ulcerazione o gangrena.

Nel trattamento della Arteriopatia Ostruttiva degli Arti Inferiori nei pazienti diabetici la terapia medica con prostanoide, intesa come infusione endovena di analogo stabile della prostaciclina (PGI²) Iloprost/Alprostar per 3–4 settimane non rappresenta una alternativa alla rivascolarizzazione chirurgica, essa infatti assume rilevanza nell'alleviare il dolore nell'attesa di rivascolarizzazione chirurgica, nel migliorare la perfusione post-rivascolarizzazione e nel migliorare la qualità di vita.

In pazienti diabetici con età > 50anni asintomatici per PAD attuare la prevenzione primaria utilizzando monoterapia giornaliera con aspirina (75–100mg) 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 (75–100mg/ die) o clopidogrel (75 mg/ die);
sconsigliati la pentossifillina, gli eparinoidi e i prostanoidei.
- CLI ovvero PAD sintomatica ed ischemia critica/ dolore a riposo/lesioni ischemiche in attesa di rivascolarizzazione aspirina (75–100 mg/ die) o clopidogrel (75 mg/ die);
- Prima e dopo rivascolarizzazione percutanea (PTA) doppia antiaggregazione con aspirina (75–100 mg/ die) e clopidogrel (75 mg/ die) per 1 mese ed a seguire singola antiaggregazione a lungo termine;
- Dopo *by-pass* doppia antiaggregazione con aspirina (75–100 mg/ die) e clopidogrel (75 mg/ die) per 1 anno piuttosto che singola antiaggregazione e anticoagulante.

Una quota di pazienti diabetici, fortunatamente sempre più piccola, presenta un quadro di ischemia critica non rivascolarizzabile.

La loro prognosi ad un anno risulta essere particolarmente severa. Di qui la necessità di individuare nuove strategie di cura. Tra queste è stata recentemente proposta la rivascolarizzazione “non chirurgica” con l’utilizzo di cellule staminali, che però necessita, prima che entri a far parte del bagaglio terapeutico della PAD, di ulteriori esperienze cliniche per confermarne l’efficacia.

Nel momento in cui ci si trova davanti ad una lesione ulcerativa in un paziente diabetico con vasculopatia periferica bisogna innanzitutto valutare l’utilità di un intervento di rivascolarizzazione ed 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 ed infine le condizioni generali 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 l’ossimetria transcutanea e la valutazione della pressione all’alluce possono essere di aiuto in quanto registrano, al di là di stenosi, ostruzioni, circoli collaterali, con una certa precisione se il flusso ematico distale è sufficiente a garantire la riparazione tissutale.

Faglia, in una popolazione esclusivamente diabetica, 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 ad 85% in caso di mancata rivascolarizzazione, 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 l’indicazione ad una rivascolarizzazione può essere presa in considerazione laddove la perdita di tessuto è significativa ed in qualche maniera si vuole velocizzare la riparazione o laddove è presente una osteomielite che si vuole trattare in maniera conservativa.

Il coinvolgimento dell’albero vascolare è un elemento in grado di condizionare significativamente sia la scelta di effettuare una rivascola-

rizzazione sia la modalità con cui effettuarla. Sarà importante valutare la condizione delle arterie iliache e femorali comuni per poter definire il tipo di intervento. 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 endo luminale o chirurgica con *by-pass* la rivascolarizzazione deve permettere la ricostituzione di un flusso diretto fino alla pedidia e/o alla arcata plantare.

Per quel che concerne la diagnostica non bisogna mai sottoporre un paziente diabetico ad una rivascolarizzazione distale se non è stato almeno sottoposto ad una valutazione cardiologica (stato emodinamico ed eventuale studio della riserva coronarica) ed ad un ecodoppler dei tronchi sovraortici (ricerca di placche emodinamicamente significative nel territorio della carotide interna).

È evidente che, se il paziente dovesse avere in questi distretti una condizione meritevole di intervento, tale intervento avrebbe la priorità. 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 ad una percentuale del 77%. L'insufficienza renale predice in maniera indipendente la mancata guarigione di ulcere ischemiche e neuroischemiche e l'amputazione maggiore.

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

È indicato un intervento di rivascolarizzazione nei pazienti in cui è stata diagnosticata una arteriopatia ostruttiva cronica ed in cui siano presenti i seguenti quadri clinici:

- presenza di *claudicatio* invalidante e/o dolore a riposo
- presenza di lesione trofica in presenza di 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.

Se da un lato la rivascolarizzazione chirurgica garantisce una pervietà a distanza dei bypass migliore di quella dell'angioplastica, gravata da elevate percentuali di restenosi, dall'altro l'angioplastica è proponibile anche in pazienti che non possono essere candidati al bypass a causa delle pesanti comorbilità, 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".

Molti pazienti affetti da ischemia critica sono pazienti anziani con elevata comorbilità ed elevato rischio operatorio, in questi casi una procedura di rivascolarizzazione chirurgica non è proponibile, mentre una procedura percutanea, ridotta tecnicamente alla minima invasività possibile, può ancora essere considerata al fine comunque di migliorare la qualità di vita. La procedura di angioplastica non necessita di anestesia generale e può essere effettuata con modeste controindicazioni in soggetti cardiopatici e nefropatici con elevato rischio chirurgico-anestesiologico.

L'angioplastica può essere facilmente ripetuta in caso di restenosi-riocclusione o essere effettuata dopo fallimento di bypass.

È pertanto imperativo che la procedura di rivascolarizzazione percutanea venga eseguita da operatori esperti in grado pertanto di identificare correttamente e di rispettare tecnicamente le cosiddette "landing zones" per eventuali bypass distali di salvataggio da effettuarsi in caso di fallimento 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 impossibile sia dal punto di vista chirurgico che percutaneo.

La rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass va effettuata dopo adeguato *imaging* dell'albero vascolare (ecocolordoppler angio-TC, angio RMN o angiografia) considerando una serie di importanti variabili che ne condizionano il successo e le complicanze come riportato nella *flow chart* allegata (Fig.3).

In primo luogo vanno valutati 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, comorbilità, aspettativa di vita.

Mentre la rivascolarizzazione percutanea può essere proposta sostanzialmente in ogni tipo di lesione del piede (Fig.4), 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.

Le lesioni femoro-poplitee più adatte al trattamento endovascolare appartengono ai gruppi TASC A e B. Il trattamento endovascolare delle occlusioni femoro-poplitee può essere difficile, soprattutto per quelle di recente insorgenza.

La semplice PTA può causare l'embolizzazione distale dei residui trombotici, evento che può aggravare i sintomi o determinare una condizione di arto a rischio.

Il gruppo di lavoro TASC ha mostrato che, su un totale di 1469 procedure endovascolari effettuate sul segmento femoro-popliteo, il successo tecnico è stato ottenuto nel 90% dei casi, le complicanze si sono avute nel 4,3% e la pervietà a 3 anni è stata del 51%.

La rivascolarizzazione "completa" è migliore della rivascolarizzazione parziale, il salvataggio d'arto ad un anno è stato 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. 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. La rivascolarizzazione della "wound related artery" si associa a percentuali migliori di salvataggio d'arto che non quella di arterie dirette ad altri angiosomi.

I criteri per definire il successo di un intervento di rivascolarizzazione sono i seguenti:

- Criteri puramente emodinamici includono il "successo tecnico" definito dalla avvenuta rivascolarizzazione diretta di almeno uno dei vasi di gamba fino al piede o la "patency" primaria e secondaria che indica la persistente pervietà del vaso o del *by-pass* in prima o seconda istanza.

- Criteri perfusionali includono l'ossimetria transcutanea come delta pre e post rivascolarizzazione e come valore assoluto nel *follow-up* ad un mese ed oltre. 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 può essere utile ripetere l'esame dopo qualche giorno, prima di considerare la rivascolarizzazione effettuata come inefficace, perché è stato visto che la TcPO₂ tende progressivamente a salire nell'arco di un mese dalla rivascolarizzazione in caso di intervento efficace, mentre si mantiene bassa in caso di rivascolarizzazione inefficace.
- Criteri di esiti clinici che includono sempre il "salvataggio d'arto" cioè pazienti che hanno evitato l'amputazione maggiore a carico della gamba o della coscia, con la "guarigione della lesione" e quindi chiusura completa delle lesioni cutanee, anche se avvenuta dopo "amputazione minore" a carico delle dita e dell'avampiede.

Gli esiti clinici permettono meglio degli altri di confrontare le casistiche in quanto parametri confrontabili.

Dal punto di vista pratico ed alla luce del ruolo che riveste la rivascolarizzazione nel salvataggio d'arto del paziente diabetico affetto da arteriopatia ostruttiva cronica è estremamente importante seguire l'arteriopatia ostruttiva dopo il trattamento.

Data la frequente coesistenza di una cardiopatia ischemica e della malattia diabetica, si può rendere utile un controllo cardiologico e diabetologico; infatti l'intervento chirurgico può scompensare l'equilibrio glicemico e rendere necessario un momentaneo cambiamento della terapia precedentemente praticata. Nell'immediato post-operatorio il trattamento anticoagulante per via iniettiva viene preferito a quello antiaggregante per l'istantanea risposta farmacologica e per un minor rischio di sanguinamento in caso di reintervento. La scelta tra eparina standard (non frazionata) ed eparina a basso peso molecolare (frazionata) è controversa; il vantaggio nell'utilizzo di quella standard è quello di poter monitorizzare in maniera precisa i suoi effetti sulla coagulazione (PTT) (Petrassi et al. 2007).

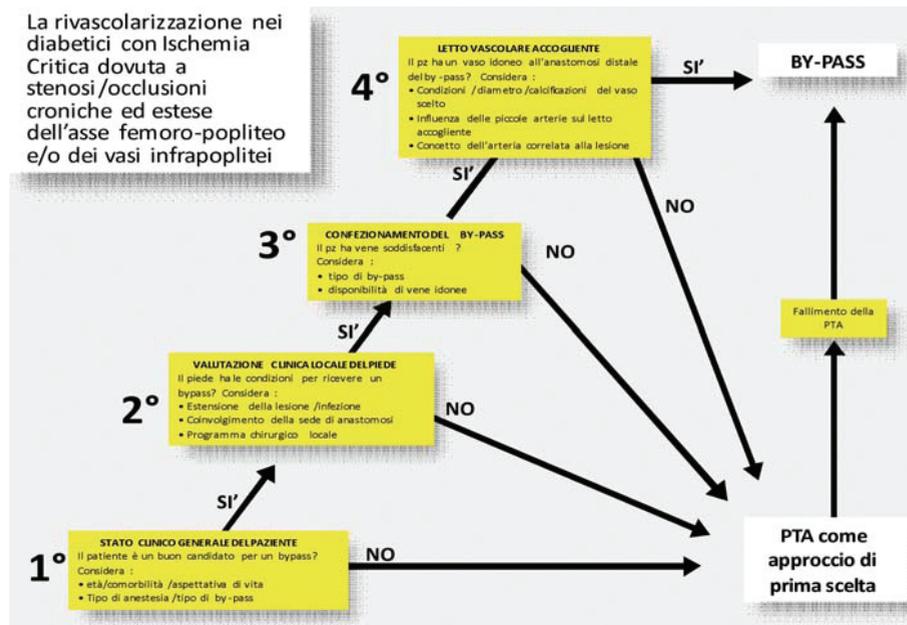


Figura 9.3. PTA = rivascularizzazione percutanea.

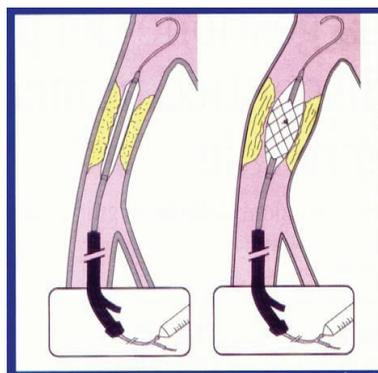


Figura 9.4. Schema di intervento di Angioplastica Percutanea Transluminale (PTA) con eventuale posizionamento di STENT.

Il *follow up* deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi almeno rispettando il seguente schema di controllo: dopo 1, 6, 12 mesi dal trattamento e successivamente ogni 12 mesi. La comparsa di una recidiva (restenosi) in sede di trattamento non impone sempre il retrattamento; tale scelta terapeutica va considerata

nel paziente con recidiva della sintomatologia clinica o nei pazienti in cui vi è una sospensione del processo di guarigione delle lesioni trofiche.

La cura dell'ulcera plantare

La cura dell'ulcera plantare prevede che sia curata l'ulcera ed eliminata la causa, nel nostro caso l'iperpressione. Il primo passo sarà quindi il cosiddetto *debridement* dell'ulcera che consiste nell'eliminare tutti i tessuti non vitali fino ad arrivare a tessuti ben sanguinanti. Spesso questo approccio è mal compreso e quindi mal accettato dal paziente: infatti l'ipercheratosi può mostrare solo una piccola ulcerazione e la manovra di *debridement* evidenzia l'ulcera sottostante che ha una dimensione molto più vasta. Questa manovra è tuttavia indispensabile: l'ipercheratosi non è un tessuto vitale capace di rigenerare cellule viventi e tende anzi a soffocare il tessuto vitale sottostante. Se non si elimina l'ipercheratosi non si avrà mai la guarigione dell'ulcera. In via sperimentale sono stati valutati gli effetti sulla guarigione di una ferita di un irraggiamento laser in ratti diabetici (Ma et al. 2011) utilizzando un laser semiconduttore a 630 nm con irradiazione a $3,6 \text{ J/cm}^2$ (LISL).

Questo dovrebbe promuovere la contrazione della ferita, la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di collagene, alterare l'espressione di β FGF e TGF- β I, quindi ridurre la reazione infiammatoria nelle fasi iniziali e centrali del processo di guarigione delle ferite di ratti maschi Wistar con diabete STZ-indotto. Il processo di cicatrizzazione mostra caratteristiche tipiche della malattia auto-limitata e la terapia laser non dimostra ridurre il tempo di cicatrizzazione. Ma il *debridement* è solo il primo passo verso la cura! Infatti se realizzassimo un bellissimo *debridement* ed una splendida medicazione ma rimettessimo il piede medicato in una scarpa qualsiasi, non avremo eliminato la causa che ha prodotto l'ulcera, e cioè l'iperpressione, che continuerà ad offendere l'ulcera anche se medicata.

Un passo indispensabile sarà quindi lo scarico del piede. Il riposo a letto o l'uso della carrozzella sono difficilmente compatibili con il lungo tempo necessario a guarire l'ulcera: basti pensare alla necessità

di alzarsi di notte e prendere la carrozzella per andare in bagno. La terapia ottimale, in termini medici “gold standard”, è un apparecchio che scarica completamente il piede pur permettendo una relativa mobilità.

È stato merito della scuola italiana aver individuato materiali a rigidità modulabile in grado di adeguarsi entro certi limiti alle normali variazioni della circonferenza del piede e della gamba.

L'uso di questi apparecchi consente una guarigione dell'ulcera plantare in percentuale molto elevata e i tempi relativamente brevi. Nei soggetti in cui è controindicato l'uso di questi apparecchi di scarico (vene varicose, instabilità posturale, ulcera o amputazione pregressa dell'altro arto, cecità) può essere usata una scarpa preformata con un plantare convenientemente scavato in corrispondenza della zona ulcerata. Deve essere chiaro comunque che con l'uno e con l'altro la deambulazione deve essere limitata il più possibile.

Scarpe e scarico per il piede diabetico

L'elemento centrale per la guarigione della ferita è la riduzione e la redistribuzione della pressione, nota anche come "scarico", in modo che si ottimizzi l'aderenza alla terapia.

L'effetto di calzature per la prevenzione delle ulcere è pensato in relazione al modellamento di un plantare preformato collocato all'interno di una scarpa o sandalo e su ulteriori interventi individualizzati (come barre e olive metatarsali). Tali plantari possono alleviare la pressione nella parte di appoggio o trasferire il carico ad altre zone del piede (Fig.1).

Pazienti con ulcere randomizzati per ricevere sia il trattamento conservativo consistente nell'alleviare il peso portante e regolare medicazione, o l'escissione chirurgica delle ulcere, eventuale *debridement* e rimozione dei segmenti ossei sottostanti la lesione e la sutura chirurgica della ferita. Dopo la guarigione delle ulcere, i risultati hanno mostrato una significativa riduzione della recidiva durante 6 mesi di *follow-up* nel gruppo chirurgico: 14% (3/21 pazienti), rispetto al 41% (8/19 pazienti) nel gruppo di trattamento conservativo ($P < 0,01$).

Vi sono indicazioni che calzature terapeutiche possono ridurre la recidiva di ulcera rispetto a calzature standard, anche se uno degli studi esaminati non ha rilevato alcun effetto. L'allungamento del tendine di Achille e una combinazione di escissione chirurgica, *debridement* e rimozione di segmenti ossei, sembra ridurre il rischio di recidiva nei pazienti diabetici con ulcerazione plantare neuropatica dell'avampiede rispetto al trattamento conservativo di scarico. L'artroplastica dell'articolazione metatarso-falangea e la resezione della testa metatarsale (MTH) possono ridurre il rischio di recidiva rispetto al trattamento conservativo di scarico in pazienti con ulcerazione plantare neuropatica dolorosa.

Dalle prove disponibili si consiglia l'uso di calzature terapeutiche per la prevenzione delle recidive delle ulcere del piede diabetico. Tuttavia, vi è un'ampia gamma di interventi e le condizioni di controllo negli studi effettuati e la mancanza di standardizzazione ci impedisce di fare chiare raccomandazioni per quanto riguarda la progettazione ottimale di calzature per prevenire il ripetersi dell'ulcera. In alcuni pazienti selezionati con cura alcune tecniche chirurgiche di scarico come l'allungamento del tendine di Achille, l'escissione chirurgica, artroplastica comune e la resezione MTH, possono infatti essere presi in considerazione per la prevenzione delle recidive delle ulcere del piede diabetico.

Studi prospettici e retrospettivi, prevalentemente studi epidemiologici, hanno valutato le percentuali di guarigione e il tempo di guarigione dei pazienti con ingessatura a contatto totale (TCC) (Fig.2), gambaletti in vetroresina, stivali *scotch-cast*, copertura a finestra, e stecche personalizzate. Tra il 73 e il 100% delle ferite sono risultate guarite in studi di TCCs con tempi di guarigione variabili tra 30 e 63 giorni (Birke et al., Sinacore et al.). In uno studio retrospettivo su scarpe in vetroresina si riporta il 91% dei soggetti guariti in una media di 34 giorni.

Sembra che un TCC guarisca con una maggiore percentuale e più rapidamente le ulcere neuropatiche plantari rispetto all'uso di apparati rimovibili come plantare per la deambulazione (RW), scarpe da scarico (p.e. mezze-scarpe) e calzature terapeutiche (Fig.1). Sulla base delle prove disponibili, calzature come mezze-scarpe, scarpe per lo scarico, scarpe con rilievi o extra-profondità, scarpe con suola plastozote sembrano essere meno efficaci rispetto al TCC per la guarigione delle ulcere neuropatiche plantari. L'uso di prodotti schiumogeni nelle scarpe post-operatorie, scarpe da guarigione o di immobilizzatore nel trattamento di ulcere neuropatiche plantari anteriori sembra portare a una riduzione del tempo di guarigione, quando confrontato con scarpe da scarico anteriore e comparabile alle percentuali di guarigione e dei tempi di guarigione rispetto del trattamento TCC. Non è chiaro se questo effetto può essere attribuito esclusivamente all'uso degli schiumogeni o al potenziale (ulteriore) effetto del tipo di scarpa in cui è stato testato.

Una preponderanza di evidenze suggerisce quindi che concentrarsi principalmente sull'alleggerimento della pressione è un'importante essenziale componente di successo, coerente e prevedibile guarigione per la maggior parte delle ferite del piede diabetico neuropatico. A

causa del suo effetto sulla riduzione della pressione e l'adesione alla terapia, si raccomanda di considerare l'uso di un TCC nel trattamento di ulcere plantari neuropatiche, non infette, non ischemiche del piede diabetico.



Figura 11.1. Scarpe per piede diabetico.

Diversi studi hanno dettagliato l'effetto di vari interventi chirurgici di scarico della pressione plantare, suggerendo che l'allungamento del tendine di Achille (Fig.3) e MTH riducono la pressione nella parte anteriore.

Inoltre, la rimozione regolare del callo può avere un effetto benefico sulla riduzione della pressione plantare, mentre la presenza di callo è associata ad un rischio relativo di 11 per lo sviluppo di un'ulcera plantare.

Tuttavia, resezioni MTH o amputazioni trans-metatarsali possono causare un aumento di pressione in altre zone del piede.

Apparecchi a contatto totale, quindi, sono molto efficaci nel ridurre la pressione plantare nei siti di ulcerazione e con alti picchi di pressione nel piede diabetico neuropatico.

Inoltre, l'allungamento del tendine di Achille sembra ridurre la pressione nei pazienti diabetici con ulcere neuropatiche plantari anteriori nell'immediato periodo post-operatorio, ma questa riduzione della pressione non persiste nel tempo, la resezione MTH sembra ridurre la pressione in ulcere neuropatiche in pazienti diabetici nell'immediato periodo post-operatorio, ma questo può causare un aumento



Figura 11.2. Confezionamento ingessatura a contatto totale (TCC).

di pressione in altre zone del piede, infine, la regolare rimozione del callo sembra avere un effetto benefico sulla riduzione della pressione plantare del piede diabetico neuropatico.



Figura 11.3. Allungamento a zeta del tendine di Achille.

L'efficacia degli interventi per migliorare la guarigione delle ulcere

Le ulcere del piede nel diabetico sono fonte di grandi sofferenze e costi. Solo i due terzi probabilmente guarirà e il tempo medio di guarigione di tutte le ulcere è approssimativamente di circa 6 mesi. Fino al 28% può portare a una qualche forma di amputazione. La sua gestione si basa sui semplici principi dell'eliminazione dell'infezione, del *debridement*, della pulizia, la selezione di medicazioni che lascino il letto della ferita umido e una protezione dai traumi. Un gran numero di differenti agenti ed interventi sono stati proposti per accelerare il processo di guarigione e alcuni sono stati sottoposti a trials clinici. Yan H. et al. hanno studiato recentemente (2013) l'effetto dei polifenoli della buccia di melograno (PPP gel) sulle ulcere sperimentali in ratti diabetici accelerandone la guarigione.

In un esame preliminare, non sistematico, effettuato da questo gruppo, abbiamo rilevato anche piccole evidenze che sostenessero la scelta di un determinato agente o intervento.

Il ruolo centrale del *debridement* chirurgico nella guarigione delle ulcere del piede diabetico è ampiamente riconosciuto. La motivazione risiede nella rimozione necrotica, nel letto della ferita del tessuto devitalizzato anche del bordo che inibisce la guarigione per seconda intenzione.

Il termine *debridement* si riferisce, infatti, alla rimozione dei detriti dalla superficie del tessuto colliquato e materiali infetti con lo scopo di lasciare un tessuto pulito e vitale che può guarire di seconda intenzione. Questo processo può essere ottenuto con metodo chirurgico (*debridement* di precisione), biologico (larve), biochimico (enzimi) o chimico (antisettici).

Il razionale per la resezione di un'ulcera cronica e del suo letto è che una ferita cronica sarà sostituita da una ferita acuta che procederà

verso la guarigione più rapidamente. Inoltre, se il processo di resezione comprende la rimozione del tessuto osseo sottostante l'ulcera in una zona sottoposta a carico pressorio anomalo (ad esempio sotto le zone metatarsali), la guarigione potrà essere favorita dalla diminuzione di carico che ne consegue. Vi è la prova che una completa escissione di ulcere plantari neuropatiche e di una completa rimozione di tutto il letto ulceroso ed eventualmente ogni prominente ossea sottostante, è associata a più rapida guarigione delle ferite con un minor numero di recidive. Ciò è particolarmente vero per le ulcere sotto l'alluce, piuttosto che per la articolazione metatarsofalangea del 5° raggio. La prova è così evidente che una estesa resezione precoce potrebbe essere presa in considerazione più spesso nella gestione di questi tipi di ulcere.

Le prove di tre studi e di uno studio di coorte suggeriscono che il Fattore di Crescita Epidermico (EGF) può accelerare la guarigione, in particolare nel piede neuropatico ulcerato, e ulteriori studi randomizzati sono urgentemente necessari per stabilire l'efficacia e il rapporto costi-benefici, del EGF nell'uso routinario. L'effetto del Fattore stimolante colonie di granulociti (G-CSF) è stato studiato principalmente per determinare se il suo utilizzo può contribuire a debellare l'infezione, e non vi è stato alcun effetto osservato sulla guarigione delle ulcere. La guarigione delle ulcere è stata, tuttavia, un esito secondario e gli studi pubblicati possono essere stati troppo piccoli o troppo a breve termine per dimostrarne l'efficacia. Nonostante questo una piccola meta-analisi ha suggerito che l'uso di G-CSF può essere associato ad una ridotta incidenza delle amputazioni maggiori in arti a rischio infetti (Cruciani et al.). Ulteriori validi studi, in cieco, sono necessari prima che il potenziale ruolo di G-CSF possa essere stabilito.

Prodotti della bioingegneria cutanea, innesti cutanei e trapianti di cute da cadavere (Fimiani et al. 2005, Crisci et al. 2013) (Figg. 1) possono esercitare parte dei loro effetti attraverso il rilascio di citochine e fattori di crescita e, anche se ampiamente utilizzate in alcuni settori, il loro ruolo non è stato chiaramente stabilito nella pratica clinica.

Un certo numero di studi ha recentemente riportato la gestione con successo in grandi difetti tissutali nei pazienti con ulcere diabetiche del piede con innesti microchirurgici (Tsourdi et al. 2013). Il processo di assunzione dell'innesto viene definito come l'adesione della pelle innestata alla zona ricevente ferita e la sua successiva vascolarizzazio-

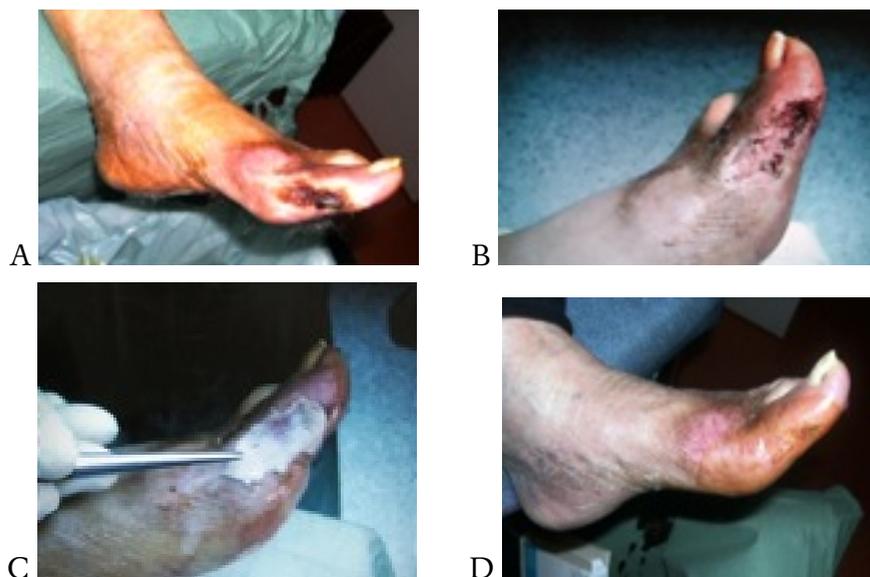


Figura 12.1. A: ulcera diabetica; B: dopo debridement chirurgico; C: trapianto cutaneo da cadavere; D: risultato finale.

ne. Questo processo è identico a quello della guarigione delle ferite. Dopo una fase iniziale della procedura di innesto della pelle in cui si verifica una massiccia infiammazione, inizia dopo 24/48 ore la sua rivascolarizzazione. Inizialmente l'innesto è pallido e biancastro, ma successivamente assume un colore roseo che indica l'attecchimento al letto dell'ulcera. Oltre alla compatibilità immunitaria, le condizioni di base per l'assunzione dell'innesto comprendono la possibilità per la neoangiogenesi di una buona aderenza dell'innesto e l'immobilizzazione accurata del trapianto. Un innesto può essere posizionato solo in dermi vitali esposti, capaci di produrre tessuto di granulazione.

L'area ricevente non deve essere contaminata o eccessivamente essudativa ed è necessaria un'accurata emostasi. In realtà, qualsiasi accumulo di essudato o di sangue sotto l'innesto mette a repentaglio la sua sopravvivenza in quanto impedisce l'adesione e la penetrazione di nuovi capillari. Negli ultimi anni molta attenzione è stata rivolta all'uso di equivalenti tissutali della pelle umana. I primi sostituti cutanei ingegnerizzati sono stati prodotti a base di matrici costituite da reticoli di collagene e glicosaminoglicani. La matrice subisce degradazione

mentre le cellule dell'ospite simultaneamente invadono e proliferano all'interno di esso. Le matrici acellulari possono essere di derivazione animale o umana, in cui tutte le cellule vengono rimosse durante il processo produttivo, oppure sintetiche o composite, nelle quali le cellule sono assenti sin dall'inizio. Queste matrici o impalcature tissutali garantiscono la formazione di una struttura di collagene per il rimodellamento tissutale, mentre la rimozione delle cellule vitali ha lo scopo di ridurre al minimo o di prevenire risposte infiammatorie o immunostimolanti (Nataraj C. et al., 2007).

I prodotti di ingegneria tissutale possono essere cellulari (contenenti cellule viventi) o acellulari (inerti biologicamente) e provenire da:

- Tessuti biologici:
 - animali (ad esempio, equini/bovini/suini)
 - umani (ad esempio, cute da cadavere)
 - piante (contenenti ad esempio cellulosa/collagene ossidati e rigenerati)
- Materiali sintetici
- Materiali compositi (contenenti due o più composti che possono essere di natura biologica o sintetica).

Mentre la maggior parte delle medicazioni necessitano di un cambio frequente, le matrici sono in grado di produrre un supporto per la riparazione del tessuto e quindi devono rimanere a contatto con la ferita per un periodo di tempo sufficiente.

I prodotti di origine umana, cioè provenienti dalla cute di un donatore cadavere (allograft), vengono sottoposti a diversi processi per rimuovere le cellule e disattivare o distruggere i patogeni (Fimiani, Pianigiani et al., 2005).

Il processo di stabilizzazione del collagene (*crosslinking*) comporta la creazione di legami tra i singoli filamenti di collagene. Questo processo inibisce la degradazione del collagene da parte delle proteasi (metalloproteasi di matrice [MMPs]) e prolunga la durata della sua presenza nella ferita (Nataraj C. et al., 2007). La natura dei legami di *crosslinking* varia in base ai processi impiegati. Alcune metodiche tradizionali che utilizzano processi chimici (aldeidi) o meccanici, il

calore o la radiazione possono consentire solo uno scarso controllo sul grado di *crosslinking*.

Questi processi possono produrre legami molto corti e rigidi che possono inibire la migrazione cellulare e la rigenerazione vascolare, mentre i residui chimici del prodotto possono indurre una risposta infiammatoria che causa un rapido riassorbimento della matrice (Nataraj C. et al., 2007).

Il tipo di *crosslinking* può pertanto avere un effetto diretto sulla durata del prodotto nella ferita e sull'esito del trattamento (Mulder G., Lee D.K., 2009). In uno studio di casistica pubblicato, è stato evidenziato che uno xenotrapianto stabilizzato può resistere all'attività enzimatica in un paziente con un'ulcera cronica, e un alto livello di infezione ed infiammazione (Mulder G., Lee D.K., 2009). In confronto, i prodotti senza *crosslinking* possono essere degradati più velocemente dalle proteasi e rimpiazzati da tessuto cicatriziale (Nataraj C. et al., 2007).

Tuttavia è stato dimostrato che alcuni prodotti di prossima generazione sono in grado di indurre, una volta impiantati, una rapida rivascolarizzazione senza formazione di tessuto cicatriziale ed una bassa risposta infiammatoria o immunologica, pur essendo privi di *crosslinking* (Sandor M., et al. 2008).

Dai dati della letteratura emerge che le ferite croniche o difficili da cicatrizzare sono caratterizzate da una ECM distrutta o danneggiata, che non è in grado di contribuire al processo di cicatrizzazione della ferita. Le strategie terapeutiche studiate per sostituire la ECM assente o alterata possono portare un beneficio clinico (Gibson et al. 2009). Di conseguenza, c'è un rinnovato interesse sui prodotti avanzati a base di collagene per la cura delle ferite.

Nelle ferite croniche, è presente un eccesso di MMP ed una ridotta attività dei fattori di crescita. Queste due circostanze provocano la degradazione della ECM. Per la cicatrizzazione delle ferite, è necessario regolare il bilancio tra attività proteasica e attività dei fattori di crescita (Gibson et al. 2009).

La ricerca ha dimostrato che l'applicazione topica di prodotti a base di collagene può favorire il processo di cicatrizzazione della ferita legandosi ed inattivando le proteasi dannose, e stimolando al tempo stesso l'angiogenesi e la formazione di tessuto di granulazione (Cullen et al. 2002).

La matrice acellulare può:

- agire da sostegno e supporto per la crescita cellulare e la formazione di tessuto di granulazione (Brown–Etris et al. 2002);
- avere recettori che consentono l'attacco dei fibroblasti alla struttura di sostegno (Voytik–Harbin et al. 1997);
- stimolare l'angiogenesi (Hodde et al. 2001);
- agire come un chemioattrattore per le cellule endoteliali (Li et al. 2004);
- trattenere e proteggere i fattori di crescita (Hodde et al. 2001).

Quando è usata come impianto, la matrice acellulare sembra completamente incorporata nella ferita. Invece, quando è usata in una ferita cronica, la matrice viene alla fine rimossa e non è pienamente incorporata. Quale sia il ruolo delle matrici acellulari nelle ferite croniche non è ancora del tutto chiaro. È stato suggerito che esse agiscano come copertura biologica che modula l'ambiente della ferita per favorire la normale cicatrizzazione della ferita (Wieglandi et al., 2008, Mulder G., Lee D.K., 2009).

Sono stati eseguiti numerosi studi in pazienti con ulcere diabetiche e degli arti inferiori (piede, caviglia o gamba) utilizzando collagene suino derivato dalla sottomucosa del piccolo intestino (SIS) ed una matrice dermica di derivazione umana.

Una casistica prospettica più recente ha valutato l'uso del pericardio equino nelle ulcere neuropatiche del piede diabetico (DFU) (Fleischli et al., 2009).

Questi studi sembrano indicare che le matrici acellulari possono favorire il processo di cicatrizzazione della ferita rispetto ai trattamenti tradizionali. Non sono disponibili tuttavia studi di ampie dimensioni ed è difficile fare confronti diretti fra questi risultati. Tutti gli studi hanno mostrato che questi prodotti sono sicuri ed in grado di ottenere la chiusura completa della ferita, sia nelle ferite parziali che in quelle a tutto spessore, comprese quelle con esposizione di ossa e/o di tendini. Inoltre, possono essere impiegati con innesti cutanei a spessore parziale, che permettono la chiusura completa delle ferite profonde (Silverstein G., 2006). Sono necessari studi a lungo termine per valutare la qualità del tessuto rigenerato e la percentuale di ri-ulcerazione in tutti i tipi di ferita (Brigido et al., 2004).

Prima dell'applicazione, la rimozione chirurgica appropriata del tessuto non vitale è di fondamentale importanza per la cicatrizzazione ottimale della ferita.

Nel caso di ferite profonde, irregolari o che presentano tunnelizzazioni o sottominature, in queste ultime può essere applicata una matrice tissutale fluida (micronizzata) mediante una siringa (Brigido et al., 2009).

Utilizzando una matrice laminare, questa deve essere tagliata nelle esatte dimensioni, in modo tale che possa sovrapporsi ai margini della ferita. Inoltre, la NPWT può essere usata in associazione ad una matrice acellulare per favorire la cicatrizzazione nella gestione delle ulcere del piede diabetico non cicatrizzanti (Randall et al. 2008). È anche necessario un appropriato scarico della sede interessata per ottenere la cicatrizzazione della ferita (Reyzelman et al. 2009).

Diagnosi e trattamento del piede diabetico infetto

L'infezione è definita come l'invasione e la moltiplicazione di microrganismi nei tessuti del corpo associata con la distruzione di tessuto o con una risposta infiammatoria. L'infezione del piede nei pazienti diabetici di solito inizia in un zona di trauma cutaneo o di ulcerazione della pelle. Mentre la maggior parte resta superficiale alcune si diffondono per contiguità al tessuto sottocutaneo, compresi muscoli, articolazioni e ossa.

Poiché tutte le ferite della pelle ospitano microrganismi (compresi i potenziali patogeni) l'infezione deve essere diagnosticata clinicamente, piuttosto che microbiologicamente. Una volta che l'infezione è stata diagnosticata, la microbiologia è essenziale per determinare l'agente eziologico. La presenza di segni di infezione sistemica (ad esempio febbre, brividi, leucocitosi, elevati livelli di markers infiammatori), o le secrezioni purulente (pus), o due o più segni locali o sintomi di infiammazione (per esempio arrossamento, calore, indurimento, dolore o fluttuazione) suggeriscono che la ferita è infetta. In aggiunta, la presenza di cellulite, gangrena, necrosi o un odore fetido implica infezione, come l'incapacità di guarire dopo un altro trattamento appropriato della ferita.

Molti pazienti non riferiscono di dolore e più della metà, compresi quelli con infezioni gravi, non hanno febbre, non mostrano un aumento dei globuli bianchi, e non hanno un elevato tasso di sedimentazione eritrocitaria o proteina C-reattiva.

Ogni volta che si è in presenza di infezione è opportuno perseguirla metodicamente e aggressivamente visto che tali infezioni possono peggiorare rapidamente. Tutte le ferite devono essere attentamente controllate, palpate, e sondate; esami di *imaging* e di laboratorio possono essere opportuni. Le infezioni più spesso coinvolgono la parte anteriore dei piedi, in particolare le teste metatarsali e la superficie

plantare. Non è possibile valutare l'entità della ferita fino a quando non è stata sbrigliata.

Mentre le infezioni lievi sono trattate in modo relativamente facile, un'infezione media può essere una minaccia per l'arto e una grave può essere una minaccia per la vita.

Selezionare una terapia antimicrobica appropriata per le infezioni del piede diabetico di solito richiede la conoscenza dei probabili agenti eziologici. Infezioni acute in pazienti precedentemente non trattati sono in genere causati da cocchi aerobi gram-positivi (definite infezioni monomicrobiche), ma le ferite profonde o croniche possono sviluppare una flora più complessa, compresi i gram-negativi e batteri anaerobici.

Una piccola asportazione di tessuto, o un raschiamento con un bisturi, dalla base di un'ulcera sbrigliata in genere fornisce risultati più precisi di un tampone sulle ferite. In talune circostanze il tampone può essere l'unico metodo a disposizione: in queste situazioni si dovrebbe ottenere solo dopo un *debridement* delicato e la pulizia della ferita.

Lo stafilococco aureo è il patogeno più frequentemente isolato e virulento in caso di infezioni del piede diabetico, anche quando non è l'unico è di solito un componente di un'infezione mista. Anche gli streptococchi (beta-emolitici dei vari gruppi e altri) sono importanti agenti patogeni. Infezioni in pazienti ricoverati in ospedale sono spesso causati da 3-5 specie batteriche, tra cui sia aerobi sia anaerobi. Le specie *Pseudomonas* sono spesso isolate da ferite che sono stati trattati con tamponi medicati o idroterapia. Le specie anaerobiche sono più frequenti nelle ferite con necrosi ischemica, o quelle che intaccano tessuti profondi. I patogeni anaerobi sono raramente gli unici e il più delle volte fanno parte di una infezione mista con aerobici.

Una crescente preoccupazione deriva dall'osservazione che microrganismi multiresistenti e stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) sono più frequentemente isolati in pazienti che hanno recentemente ricevuto una terapia antibiotica; sono spesso (ma non sempre) acquisiti durante precedenti ricoveri o presso le strutture di assistenza cronica (ad esempio case di cura) e possono preannunciare un esito infausto. I funghi sono comunemente presenti in ferite dei piedi sia infette sia non infette, ma sono raramente patogeni che necessitano di terapia.

Le infezioni ossee (osteomielite) del piede si determinano, in genere, dal passaggio dei patogeni dai tessuti contigui attraverso la cute

che sovrasta i tessuti molli. La distruzione ossea causata da neuroartropatia (malattia di Charcot) può essere difficile da distinguere da un'infezione ossea.

Le colture ossee rivelano generalmente un minor numero di patogeni isolati rispetto a quelli isolati dai tessuti molli sovrastanti.

La biopsia ossea è il "gold standard" diagnostico. Anche se la procedura espone teoricamente ad alcuni rischi, tra cui una possibile futura infezione, e si possono avere falsi-negativi, è generalmente molto sicura ed in grado di fornire informazioni utili in casi complessi. Anche se molti sono i casi di osteomielite monomicrobica, studi microbiologici di osteomielite del piede diabetico suggeriscono che la maggior parte dei casi sono polimicrobici; *S. aureo* è l'agente più comunemente isolato (~50%), lo *S. epidermidis* (~25%), gli streptococchi (~30%) ed Enterobatteri (~40%) sono anche essi frequentemente isolati.

I pazienti con una grave infezione dovrebbero di norma essere ricoverati in ospedale per eventuali interventi chirurgici, idratazione e controllo degli scompensi metabolici. La chirurgia è la pietra miliare del trattamento acuto delle infezioni profonde dei tessuti molli o di un ascesso accompagnato da una sindrome compartimentale o necrosi.

Un'infezione profonda in un arto ischemico è un'emergenza medica. Allo stesso modo, l'infezione accompagnata da sintomi sistemici come la sepsi, o locali come bolle, ecchimosi, dolore intenso, o inspiegabile insensibilità, richiede anch'essa interventi chirurgici esplorativi. In ogni paziente dovrebbe essere valutata attentamente la necessità di un intervento chirurgico, che va da un *debridement* minore o a un drenaggio fino ad ampie resezioni o all'amputazione.

In un piede ischemico, si dovrebbe procedere ad un drenaggio e una terapia antibiotica il più presto possibile. Una volta che l'infezione è stata aggredita, può essere considerata la rivascolarizzazione. I dati disponibili suggeriscono che circa il 40%–60% dei pazienti diabetici che sono trattati per un'ulcera al piede riceve una terapia antibiotica.

Il concetto che riducendo il "carico biologico" delle ulcere cutanee clinicamente non infette con la terapia antimicrobica possa migliorare la guarigione, è plausibile e sostenuto da alcuni dati sperimentali sugli animali e da studi su gravi ferite, ustioni e innesti di pelle. Come questo sia applicabile a ulcere croniche deve ancora essere dimostrato. Non c'è dubbio però che le ulcere infette del piede diabetico richiedano una terapia antibiotica (Tab.I).

Tabella 13.1. I vari tipi di antibiotici e il loro effetto.

Denominazione	Origine	Meccanismo d'azione	Attività
Amikacina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram-
Acido azelaico	Sintetico	Inibizione sintesi proteica	Gram+
Bacitracina	Bacillus subtilis	Inibizione della parete cellulare	Gram+
Cloramfenicolo	Streptomyces venezuelae	Inibizione dell'unità ribosomiale 50S	Gram±
Clindamicina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 50S	Gram±
Eritromicina	Saccharopolysp. erythraea	Inibizione dell'unità ribosomiale 50S	Gram±
Acido fusidico	Fusidium coccineum	Interferenza con EF-G *	Gram+
Gentamicina	Micromonosp. purpurea	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram-
Gramicidina	Bacillus brevis	Permeabilità della parete cellulare	Gram+
Menafide acetato	Sintetico	Inibizione enzimatica	Gram±
Meclociclina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram±
Metronidazolo	Sintetico	Inibizione della sintesi di DNA	Anaerobi
Mupirocina	Pseudomonas fluorescens	Inibizione di RNA trasfer	Gram+
Nadifloxacina	Semisintetico	Inibizione enzimatica	Gram±
Neomicina	Streptomyces fradiae	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram-
Polymyxina B	Bacillus polymyxa	Detergente	Gram-
Retapamulina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 50S	Gram+
Rifamixina	Semisintetico	Inibizione della sintesi di RNA	A largo spettro
Tetraciclina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram±

Per far sì che un antibiotico raggiunga una concentrazione ottimale nel sito di infezione è prima necessario ottenerne adeguati livelli sierici. Antibiotici per via parenterale (di solito per via endovenosa, ma anche intramuscolare) sono indicati per i pazienti che sono sistematicamente malati, che presentano una compromissione sistemica, che hanno un'infezione severa, che non sono in grado di tollerare gli agenti orali, o per i pazienti dei quali si conosce o si sospetta che siano colpiti da agenti patogeni che non sono sensibili a trattamenti per via orale. Dopo che il paziente si è stabilizzato e l'infezione risponde chiaramente alla terapia, nella maggior parte dei pazienti si può passare alla terapia orale.

La preoccupazione principale è la biodisponibilità di agenti somministrati per via orale. L'assorbimento gastrointestinale di antibiotici per via orale, sebbene variabile, è sufficiente per molti patogeni. La malattia vascolare periferica può precludere il raggiungimento nei tessuti infetti delle concentrazioni terapeutiche di antibiotici, anche se i livelli sierici sono adeguati.

Un recente grande studio randomizzato ha dimostrato che la terapia topica (con un antibiotico peptidico sperimentale, pexiganan acetato) potrebbe essere efficace quanto una terapia orale (con Ofloxacina) per ulcere mediamente infette (Lipsky et al. 1997). Sulfadiazina, neomicina, polimixina B, gentamicina, metronidazolo e mupirocina sono stati utilizzati per le infezioni dei tessuti molli in altri siti.

Poiché gli studi comparativi sulla malattia del piede diabetico e sui diversi agenti sono carenti, non può essere espressa una raccomandazione generale. In teoria, i vantaggi della terapia antibiotica locale comprendono alte concentrazioni di farmaco, evitando effetti avversi sistemici e la possibilità di utilizzare nuovi agenti che non sono disponibili per uso sistemico.

Quando la coltura e i risultati della sensibilità agli antibiotici sono disponibili è d'obbligo prendere in considerazione terapie mirate. Agenti a spettro stretto vengono preferiti, ma è importante valutare in che modo l'infezione risponde alla terapia empirica. Molti agenti, per esempio quelli penicillinoresistenti (ad esempio, dicloxacillina, nafcillina), cefazolina e vancomicina, e in alcuni paesi rifampicina, acido fusidico e pristinamicina sono stati utilizzati in queste infezioni per decenni. Con i nuovi agenti sono importanti considerazioni teoriche e farmacocinetiche, ma la prova di efficacia di un antibiotico è

la sperimentazione clinica. Gli agenti che hanno dimostrato efficacia clinica, da soli o in combinazione, in studi prospettici sulle infezioni del piede diabetico sono i seguenti:

- cefalosporine (cefalexina orale; cefoxitina e ceftizoxime parenterale);
- congeneri inibitori della penicillina/ β -lattamasi (amoxicillina/clavulanico per via orale; ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam, e ticarcillina/clavulanato parenterale);
- fluorochinoloni (ciprofloxacina per via orale e parenterale; ofloxacina per via orale e parenterale; levofloxacina per via orale e parenterale);
- altri agenti:
 - clindamicina (per via orale e parenterale);
 - imipenem/cilastatina (per via parenterale);
 - amdinocillina (per via parenterale);
 - linezolid (per via orale e parenterale).

Per le infezioni da lievi a moderate 1–2 settimane di terapia sono state ritenute efficaci (Lipsky et al. 1990), mentre per il trattamento delle infezioni più gravi di solito è stato prescritto un periodo di 2–4 settimane.

La mupirocina è attiva nei confronti di infezioni sostenute da germi gram-positivi, compresi MRSA. Il suo impiego è limitato a 10 giorni e non deve essere utilizzata nella profilassi delle infezioni.

Una più lunga durata può essere necessaria per i pazienti immunocompromessi, scarsamente perfusi, con ferite profonde di grandi dimensioni o necrotiche, con osteomielite. Un adeguato *debridement*, una resezione o una rimozione di tessuti infetti possono ridurre la durata della terapia necessaria. In quei pochi pazienti con infezioni del piede diabetico che sviluppano batteriemia, è prudente effettuare una terapia per un periodo minimo di due settimane. La terapia antibiotica può essere interrotta quando in generale tutti i segni e i sintomi di infezione sono risolti, anche se la ferita non è ancora completamente cicatrizzata. In alcuni casi di infezione estesa, e di ampie zone di gangrena o tessuto necrotico scarsamente vascolarizzati è necessaria una terapia più prolungata. Alcuni pazienti che non possono, o non vogliono, essere sottoposti a resezione chirurgica, o che hanno un

corpo estraneo impiantato nel sito di infezione, possono richiedere una terapia antibiotica prolungata o intermittente.

È difficile sapere quando un'osteomielite è completamente risolta; utili elementi di prova comprendono una diminuzione del tasso di sedimentazione eritrocitaria o proteina C-reattiva, se queste erano elevate, la ricostituzione del tessuto osseo precedentemente distrutto su radiografia o la perdita di una captazione precedentemente elevata alla scintigrafia con leucociti. I fattori che predicono la guarigione includono l'assenza di osso esposto, un polso popliteo palpabile, una pressione all'alluce del piede >45 mm/Hg o una pressione alla caviglia >80 mm/Hg, una conta periferica dei globuli bianchi $<12000/\text{mm}^2$ ed una tensione transcutanea di ossigeno >40 mmHg.

La gestione dell'osteomielite nel piede diabetico

L'osteomielite è una condizione comune nel piede diabetico, che aumenta notevolmente il rischio di amputazione dell'arto inferiore. Il trattamento richiede spesso una prolungata terapia antibiotica, continui trattamenti podologici e uno o più interventi chirurgici. Diversi studi suggeriscono che l'osteomielite è presente in circa il 20% dei pazienti diabetici che si presentano con un piede infetto, ma può anche essere presente in alcuni pazienti in ulcere senza evidenza clinica di infiammazione.

L'osteomielite è quindi più comune nei siti in cui l'ulcerazione è più presente:

- le piccole ossa delle dita dei piedi (p.es. le falangi) direttamente o attraverso una articolazione interfalangea ulcerata che conduce all'artrite settica cronica e all'osteomielite;
- le teste metatarsali, direttamente o tramite l'articolazione metatarso-falangea;
- il calcagno;
- il mesopiede è coinvolto meno frequentemente, e di solito nel contesto di una deformità a dondolo da neuro artropatia di Charcot che conduce all'ulcerazione plantare.

L'osteomielite inizia quando i tessuti periostali che ricoprono e vascolarizzano la superficie dell'osso, sono compromessi da ulcerazioni o infezioni. La perdita di una barriera anatomica e fisiologica all'accesso dei microrganismi, e la devitalizzazione della corticale superficiale forniscono un ambiente favorevole per l'insorgenza di infezione nell'osso sottostante l'ulcera o adiacente ad un focolaio di tessuti molli infetti. Ferite da puntura possono inoculare direttamente agenti patogeni nell'osso o nelle articolazioni.

I microrganismi responsabili sono simili a quelli isolati da infezioni complicate della pelle o delle strutture cutanee. Così, cocchi aerobi Gram-positivi sono i patogeni predominanti, soprattutto in pazienti affetti da infezioni relativamente recenti e non ancora trattati con antibiotici. Gli stafilococchi, in particolare lo *Staphylococcus aureus*, ma anche le specie coagulasi-negative, sono quelli più frequentemente isolati. Il MRSA è sempre più riportato come causa di osteomielite del piede diabetico. Molti casi sono polimicrobici, in particolare quelli che si verificano in ferite cronicamente infette o in arti ischemici.

L'estensione di un'infezione attraverso il sistema Haversiano porta successivamente al coinvolgimento della sostanza midollare e dell'osso spugnoso in cui l'infezione può diffondersi rapidamente. Seguendo il tragitto dell'infezione sotto il periostio si arriva alla rimozione periostale, conseguente alla morte dell'osso, e ciò induce una reazione periostale con formazione di nuovo osso (l'involucro).

La presentazione clinica di un'osteomielite nel piede diabetico può quindi presentarsi con un discreto numero di importanti varianti in base a:

- il sito di infezione;
- l'estensione del tessuto osseo che è stato infettato;
- l'estensione del tessuto osseo che è morto;
- l'estensione dell'infezione dei tessuti molli di accompagnamento inclusa la presenza o l'assenza di ascesso;
- l'estensione della perdita dei tessuti molli di accompagnamento in forma di ulcerazione, necrosi o gangrena;
- la presenza o l'assenza di ischemia di un arto;
- il grado di neuropatia e, in particolare, di neuro-osteopatia;
- i patogeni causali.

Nonostante la necessità, non esiste ancora un protocollo concordato che garantisca criteri standardizzati da utilizzare per diagnosticare le osteomieliti del piede diabetico.

Se vi è disponibilità di osso per un esame, la presenza di osteomielite è dimostrata se si sviluppano germi patogeni da colture su campioni correttamente prelevati che all'esame istologico mostrano osso in necrosi, infiammazione ed anche risposte riparative. Questo livello di certezza diagnostica non è sempre disponibile e non è sempre stato

utilizzato come criterio standard per testare altri esami diagnostici o per definire i casi negli studi sull'esito di un trattamento.

Ulcere profonde o che sono associate a grande perdita di tessuti molli sono con più probabilità connesse ad osteomielite rispetto ad ulcere superficiali. Ossa o articolazioni esposte o palpabili rendono l'osteomielite probabile. Le valutazioni del test "probe to bone" hanno mostrato alcune variazioni di sensibilità e specificità, e inevitabili differenze nei valori predittivi positivi o negativi a seconda della prevalenza di osteomielite nella popolazione sotto indagine.

Nel complesso, un esito negativo al test "probe to bone" riduce notevolmente la probabilità di osteomielite, mentre un esito positivo rende la diagnosi molto probabile. Il test tuttavia non dovrebbe essere usato come unica diagnosi, per affermare o escludere l'osteomielite. Ulteriori vantaggi nel sondare la ferita includono il riconoscimento che un'ulcera può essere molto più profonda rispetto a quanto sospettato, permettono di individuare elementi estranei nella ferita, e/o dimostrano che la capsula articolare o i tendini sono esposti.

Semplici radiografie possono mostrare cambiamenti tipici dell'infezione, quali la trasparenza ossea, la distruzione corticale, la sclerosi, la reazione periostale e la formazione di nuovo tessuto osseo. Su una singola determinazione questi riscontri sono di maggior valore quando è improbabile una neuro-osteoadropatia di Charcot, ma a causa dell'elevata prevalenza di una sottostante neuropatia questo, spesso, non è il caso.

Un campione di tessuto osseo può essere ottenuto al momento del *debridement* chirurgico o per via percutanea, attraverso cute non coinvolta. Quest'ultimo metodo richiede l'esecuzione da parte di un medico esperto nel prelevare tessuti ossei per via percutanea (di solito un chirurgo o un radiologo interventista). Le colture ossee sono più accurate se al paziente è stata sospesa la terapia antibiotica da almeno due giorni (fino a due settimane se è il caso, sebbene non sia noto il tempo di sospensione ottimale della terapia al fine di massimizzare la resa delle colture). L'esame istologico richiede l'opera di un patologo con esperienza in istopatologia ossea. Se non possono essere ottenuti frammenti ossei è importante sapere che le colture dei tessuti molli spesso danno risultati diversi da quelli ottenuti dalle analisi ossee e, in particolare, i tamponi possono sovrastimare il numero dei diversi agenti patogeni nell'osso. Se un campione di tessuto osseo non è

ottenibile, sono preferibili un prelievo con agoaspirato profondo o una biopsia profonda dei tessuti molli rispetto ad un tampone.

L'arresto dell'infezione dovrebbe essere atteso in oltre il 60% dei casi, sia se trattate con terapia chirurgica che medica. Escludendo i casi non adatti per la gestione conservativa e che necessitano di un precoce intervento chirurgico salvavita, le amputazioni sono necessarie solo nel 5–10% dei casi selezionati per la terapia medica. La maggior parte dovrebbero essere amputazioni minori (sotto la caviglia), per quanto potrebbero rendersi necessarie amputazioni maggiori. È particolarmente importante ottenere una completa guarigione dei tessuti molli per prevenire una ricaduta o il riproporsi dell'infezione. Ciò richiede l'attenta compliance all'uso di adeguate calzature, al mantenimento di una corretta igiene del piede e ai regolari controlli ambulatoriali del piede.

Sono stati descritti una varietà di interventi chirurgici finalizzati al salvataggio del piede, e sembrano aver prodotto risultati comparabili. Questi includono il *debridement* del midollo osseo sanguinante con sottile graffatura epidermica, *debridement* in due fasi con chiusura secondaria, amputazione delle dita, amputazione trans-metatarsica e la amputazione di Syme.

L'osteomielite comunemente porta a cambiamenti nella struttura e nelle proprietà di carico e di quelle ammortizzanti del piede, sia direttamente attraverso i suoi effetti sulle ossa, o a causa di un intervento chirurgico o podologico. Ciò si verifica sia se l'infezione viene arrestata sia che rimanga attiva. I cambiamenti della biomeccanica e dei tessuti molli espone il piede al rischio di ulteriori ulcerazioni e a nuovi episodi di osteomielite.

Le seguenti procedure possono, quindi, essere utili per valutare la presenza di una osteomielite:

- anormalità alla Radiografia;
- *Probing to bone*;
- scintigrafia con isotopi radioattivi ha buone sensibilità, ma bassa o modesta specificità dipendente dal tipo di apparecchiatura; scan con leucociti o immunoglobuline marcate ha maggiore specificità che lo scan osseo;
- RMN ha mostrato buona sensibilità e specificità in alcuni studi, ma falsi positivi possono capitare, e la qualità dipende dall'esperienza dei tecnici e dei radiologi;

- la biopsia ossea con esame istologico e colturale è considerato il *gold standard*, ma lavori pubblicati nel piede diabetico sono scarsi. Inoltre risultati non accurati si verificano in pazienti che hanno assunto antibiotici, quando viene utilizzata una tecnica non corretta o dovuti a semplici errori.

La neuro-osteopatia

La neuro-osteopatia, indicata anche come piede di Charcot acuto, è tra le più devastanti complicanze del piede nelle persone con diabete. È una condizione rara, che complica la neuropatia diabetica. Lo Charcot acuto di solito si presenta con calore, infiammazione, gonfiore e talvolta dolore al piede, senza alcuna ferita sulla pelle. Anche se la radiografia può essere normale alla presentazione dello Charcot acuto, vi è spesso una rapida progressione, con la frammentazione ossea e la distruzione delle articolazioni, accompagnata da esuberante reazione periostale. Il crollo dell'arco longitudinale mediale del piede è comune, e conduce ad una tipica deformità detta "rocker bottom", a causa della quale grandi ulcere tendono a formarsi. Circa un terzo dei casi sono complicati da una seconda ulcerazione (Fig.4).

L'eziologia di questo processo non è chiaramente comprensibile.

Le cause possono essere diverse ma sicuramente che è sempre presente una neuropatia diabetica e quindi il piede di Charcot lo si trova solo nei diabetici. Non sappiamo perché non lo troviamo in tutti i diabetici ma senza il diabete non è presente. Tale patologia non è frequente e quindi non vi è una ampia letteratura come per il piede diabetico. L'esordio acuto del piede di Charcot è caratterizzato dai segni tipici dell'infiammazione come arrossamento, dolore e aumento della temperatura della cute del piede.

Vi possono già essere interessamenti ossei con fratture e modeste alterazioni litiche. Spesso il paziente e il medico di base confondono questi sintomi per sintomi caratteristici di una distorsione e trattata come tale il paziente non mettendo il piede a riposo e aggravando la patologia. Se la terapia e le misure vengono messe in atto precocemente si può fermare o almeno rallentare il processo di degenerazione ossea tentando di impedire che il piede diventi deforme (Figg.1 2).



Figura 15.1. Neuroartropatia di Charcot.

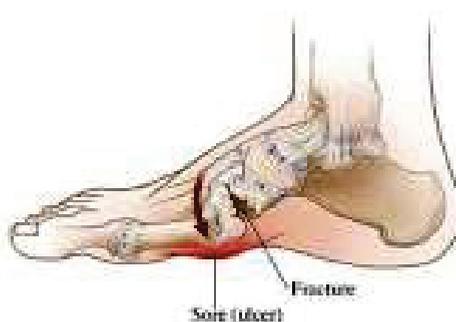


Figura 15.2. Deformità ossea del piede di Charcot.

La terapia è empirica e si basa sul riposo e la rigorosa limitazione del peso che porta il piede, di solito, con una calzatura personalizzata a contatto totale. Tutori rimovibili e ingessature sono sempre raccomandati.

Si dovrà da subito immobilizzare con stivaletto rigido in modo che il piede non appoggi mai per terra perché il carico contribuisce al procedere del sovvertimento osseo. Questo stivaletto deve essere tenuto per molti mesi aggiungendo una terapia medica con difosfonati. Quando la fase acuta viene ritenuta superata e viene confrontata con radiografie, con esame obiettivo e parametri ematici possiamo concludere che siamo arrivati ad una stabilizzazione della malattia e si dovrà fare indossare al paziente una scarpa su misura e un plantare su calco che contenga alla perfezione il piede e la caviglia provvedendo il più possibile a stabilizzarlo durante il passo (Tab.1).

Anche se la prova conclusiva ancora manca, alcuni studi controllati hanno suggerito che il trattamento con bifosfonati può essere utile.

Tabella 15.1. Durata di *Casting Therapy* in pazienti affetti da artropatia acuta di Charcot.

Studio	Pazienti / soggetti Piede Charcot	Durata ingessatura
Pinzur et al.	10 pazienti	In media 9,2 settimane (intervallo 8-16 settimane)
De Souza	27 pazienti / 34 soggetti piede Charcot	In media 14 settimane (intervallo 4-20 settimane)
Armstrong et al.	55 pazienti	In media 18,5 + / -10,6 settimane (intervallo 4-56 settimane)
Game et al.	219 pazienti	In media 10 mesi (intervallo 2-29 mesi)
Bates et al.	46 pazienti	In media 11 mesi (intervallo 8-17 mesi)

Ci può anche essere un posto per l'uso di calcitonina, o di calcio e vitamina D, ma questo non è stato ancora accertato (Tab. 2).

La durata dell'impossibilità del carico potrebbe protrarsi, ma va continuata fino a quando la mancanza di differenza di temperatura tra i due piedi suggerisce che la fase infiammatoria della malattia, è in remissione, e il paziente può iniziare lentamente a caricare il peso sul piede. Un piccolo numero di chirurghi consiglia un dispositivo di stabilizzazione in fase acuta, ma l'intervento è di solito riservato per la ricostruzione una volta che il processo acuto diminuisce. I casi di sospetta neuro-osteartropatia richiedono un'immediata valutazione specialistica e un intervento immediato e si deve sempre far riferimento ad un servizio specialistico per il piede diabetico, dato che un ritardo nel trattamento può portare ad una progressiva e grave deformità del piede.

A volte anche in assenza di flogosi acuta o di osteomielite in atto, si arriva ad un intervento chirurgico demolitivo. Tale intervento si richiede quando la deformazione non permette una buona deambulazione per correggere la deformità e poter riprendere una deambulazione buona o sufficiente. Vi sono interventi demolitivi e vi sono interventi non demolitivi o parzialmente demolitivi con osteotomia e con mezzi di sintesi (viti e fili) per dare stabilità ad un'architettura che possa permettere ancora una buona deambulazione. Tali interventi devono essere eseguiti solo in mani esperte e sono di competenza ortopedica. Non sono semplici e spesso non danno il risultato atteso.

Tabella 15.2. Agenti antiassorbimento per la terapia dell'artropatia di Charcot–N/A= non disponibile.

Principio attivo	Bifosfonati			Calcitonina
	Pamidronato	Zolendronato	Alendronato	
Disegno dello studio	Studio randomizzato doppio cieco controllato	Studio randomizzato doppio cieco controllato	Studio randomizzato controllato	Studio randomizzato controllato
Numero di soggetti	39 di cui 21 terapia e 18 placebo	39 di cui 18 terapia e 17 placebo	20 di cui 11 terapia e 9 controllo	32 di cui 16 terapia e 16 controllo
Terapia / gruppo di controllo	90 mg pamidronato in soluzione salina / soluzione salina placebo	4 mg soluzione acido zalendronico / placebo	70 mg / soggetti controllo senza terapia	200UI calcitonina da salmone + supplemento di calcio / supplemento di calcio
Modo somministrazione	Ev. / ev.	Ev. / ev.	Somministrazione orale 1 volta a settimana / nessun farmaco	Spray nasale + somministrazione orale / somministrazione orale
Posologia	Infusione lenta in 4 ore di singola dose	3 infusioni ad intervalli di 1 mese	Somministrazione settimanale per 6 mesi	Somministrazione giornaliera per 6 mesi
Riduzione temperatura cutanea piede	Non significativa	N / A	Non significativa	Non significativa
Riduzione turnover osseo	Significativo	N / A	Significativo	Significativo
Riduzione sintomatologia	Significativo	N / A	Significativo	N / A
Media tempo immobilizzazione totale	N / A	Significativa differenza	N / A	N / A

Amputazioni in persone con diabete

L'85% di tutte le amputazioni è preceduto da un'ulcera del piede. Pertanto, un precoce e adeguato trattamento di queste ulcere è necessario per evitare le amputazioni. In generale più distale è un'amputazione, minore è la perdita di carico, di stabilità e di mobilità, e più si riduce lo stress cardiopolmonare.

Tuttavia, questa procedura deve essere eseguita in modo tale che la parte residua permetta di portare il peso, e che possa consentire, se necessario, l'uso di una protesi, ortesi, o calzature speciali.

Dovrebbe essere scelto un livello di amputazione il cui post-operatorio presenti buone possibilità di guarigione, ma anche le condizioni generali del paziente devono essere tenute in considerazione.

Una adeguata perfusione del tessuto è la migliore condizione per la cicatrizzazione della ferita nel post operatorio, va eseguita pertanto una valutazione pre-operatoria sullo stato vascolare (si veda il capitolo sulla malattia vascolare periferica), anche se il livello di amputazione è determinato, in larga misura, dall'estensione dei tessuti danneggiati.

Se la pressione alla caviglia è $<50\text{mmHg}$ o la pressione all'alluce (o la TcPO_2) è $<30\text{ mmHg}$, conseguentemente è fortemente ridotta la probabilità di guarigione di un'amputazione di un dito o dell'avampiede.

Le amputazioni minori (transmetatarsali o amputazioni distali) (Fig.1) possono essere utilizzate per rimuovere la gangrena, dopo la rivascolarizzazione per ischemia, come parte del *debridement* di infezione al piede, o per la correzione di deformità del piede che verosimilmente possono provocare le ulcere. I principali fattori di rischio per l'amputazione minore sono: profondità dell'ulcera, malattia arteriosa periferica, e infezioni.

Una ferita da amputazione viene chiusa per prima intenzione quando i tessuti sono privi di infezione e ben perfusi. Sono necessarie amputazioni aperte quando i tessuti sono infetti e necrotici.

Spesso è possibile risparmiare importanti aree di carico utilizzando una limitata resezione con la gestione di un'ulcera aperta. Nel caso di ulcere grandi o profonde, si possono considerare innesti cutanei o la chirurgia plastica ricostruttiva con i trapianti di tessuto. Durante la prima fase post-operatoria, la terapia antibiotica ed evitare di caricare sull'arto giocano un ruolo importante.

L'amputazione per gangrena da demarcazione spontanea (auto-amputazione) nelle persone con diabete spesso richiede diversi mesi, con un costante rischio di infezione invasiva della zona di delimitazione.

L'opinione degli esperti è favorevole alla resezione chirurgica della gangrena ogni volta che un'articolazione o un tendine sono coinvolti, a condizione che l'apporto arterioso sia sufficiente per la guarigione.

Una volta mobilizzato, il paziente può camminare con una scarpa terapeutica o un tutore fino a guarigione completa. Anche se la guarigione può richiedere diversi mesi, le amputazioni minori non compromettono in maniera significativa la capacità di camminare, ma può verificarsi una progressiva deformità, con un aumento del rischio di ulcerazione e nuove amputazioni.

In base all'esperienza di vari esperti, in particolare l'amputazione dell'alluce può essere associata a progressiva deformità e/o ricorrenti ulcerazioni plantari dei piedi.

Grave ischemia della gamba che non può essere rivascolarizzata è il principale motivo di amputazione della parte inferiore della gamba. Prima che si proceda ad un'amputazione va sempre considerato un tentativo di rivascolarizzazione.

Le amputazioni maggiori (qualsiasi resezione prossimale a livello del metatarso) (Fig.2) sono associate ad un elevato tasso di mortalità e ad un notevole rischio di perdita della capacità di camminare, e alla perdita di indipendenza. Risultati a lungo termine indicano anche un elevato rischio di seconda amputazione.

Va sottolineato che una mancata guarigione dell'ulcera non è una indicazione per un'amputazione maggiore.

L'amputazione maggiore è indicata per il trattamento di progressiva necrosi ischemica o di grave dolore a riposo, che per qualche motivo non possono essere trattati con rivascolarizzazione, controllati con farmaci o risolti con un'amputazione minore. Altre indicazioni sono le infezioni gravi e progressive del piede diabetico in una gamba senza significativa malattia arteriosa, con o senza sepsi, che non può essere

controllata da *debridement* e da un ottimale trattamento conservativo, compresi gli antibiotici attivi contro i microrganismi che ne causano l'infezione.

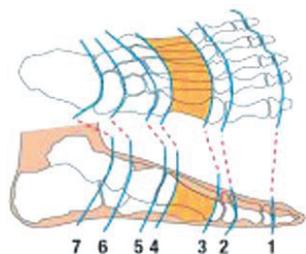
Occasionalmente, gravi deformità neuro-osteotropatiche possono richiedere amputazioni maggiori. Così come l'assenza di ischemia critica non esclude il rischio di amputazione.

Per facilitare la riabilitazione, è molto importante conservare il ginocchio. Amputazioni primarie transfemorali sono indicate in pazienti nei quali grandi ferite con complicanze non possono essere tollerate.

Un'amputazione transfemorale o una disarticolazione del ginocchio dovrebbero essere considerati anche in quei pazienti con una anchilosi del ginocchio, o che sono allettati o comunque gravemente disabili. Per tali pazienti è meglio rimanere con un lungo moncone che facilita i movimenti sia seduti sia a letto.

Il livello di amputazione (Figg.1, 2), con una ragionevole possibilità di guarigione post-operatoria, può essere definito utilizzando tecniche come la misurazione della pressione di perfusione cutanea di ossigeno (TcPO²), il Doppler popliteo per la pressione arteriosa sistolica, ed il flusso di sangue cutaneo con isotopi radioattivi o laser-Doppler.

La mortalità post-operatoria è significativamente più alta nelle amputazioni transfemorali (10-40%) rispetto ad amputazioni transtibiali (5-20%), probabilmente perché i pazienti selezionati per l'amputazione transfemorale sono più fragili. Pazienti in età avanzata (>80 anni), che vivono da soli e la presenza di altre malattie croniche riducono notevolmente la possibilità di camminare autonomamente dopo un'amputazione maggiore. Poiché i pazienti che hanno subito una amputazione maggiore hanno un alto rischio di successiva amputazione controlaterale, è strategico un programma di sorveglianza del piede residuo.



- 1 Toe amputation
- 2 Toe disarticulation
- 3 Distal transmetatarsal amputation
- 4 Proximal transmetatarsal amputation
- 5 Tarsometatarsal disarticulation
- 6 Midtarsal disarticulation
- 7 Intertarsal disarticulation

Figura 16.1. Livelli di amputazione del piede.

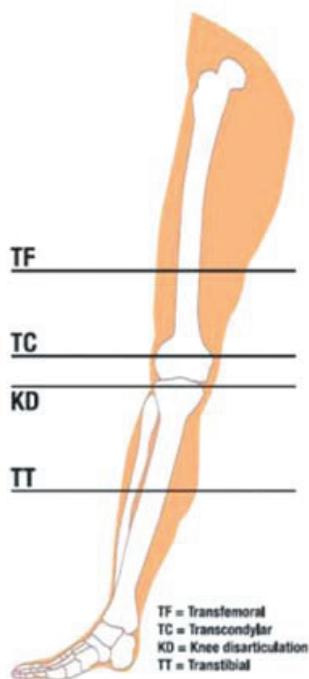


Figura 16.2. Livelli di amputazione di arto inferiore.

Come prevenire il piede diabetico

Alcuni studi hanno mostrato che programmi di cura del piede che comprendano l'educazione, l'esame regolare dei piedi, e la stratificazione del rischio possono ridurre la comparsa delle lesioni del piede in oltre il 50% dei pazienti. Ci sono cinque pietre miliari della prevenzione:

- a) Ispezione regolare ed esame dei piedi a rischio;
- b) Identificazione dei piedi a rischio;
- c) Educazione dei pazienti, delle famiglie e degli operatori sanitari;
- d) Calzature appropriate;
- e) Trattamento delle patologie non-ulcerative;

Le persone con diabete dovrebbero essere esaminate per i potenziali problemi ai piedi almeno una volta l'anno, mentre i pazienti con fattori di rischio accertati dovrebbero essere esaminati con maggiore frequenza.

Studi di intervento e osservazionali hanno delineato una serie di fattori di rischio che possono essere facilmente individuati attraverso la storia e l'esame clinico.

I fattori di rischio che possono essere identificati attraverso l'anamnesi e l'esame clinico sono i seguenti:

- precedenti ulcere/amputazioni;
- mancanza di rapporti sociali;
- carenza di educazione;
- compromissione della sensazione di protezione (monofilamento);
- compromissione della percezione vibratoria;
- assenza del riflesso achilleo;
- callosità;

- deformità;
- scarpe inappropriate.

Dopo l'esame clinico, il paziente può essere inserito in una categoria di rischio in accordo con il sistema di classificazione del rischio. Sfortunatamente non c'è uniformità di classificazione del rischio per predire future ulcerazioni. Tuttavia gli esperti coinvolti nella stesura del "Consenso sul piede diabetico" suggeriscono l'adozione del sistema di classificazione del rischio seguente (Tabella 1).

Si raccomanda che, come parte di un programma di cura dei piedi, l'educazione dovrebbe essere destinata a categorie di pazienti ad alto rischio, in particolare quando le risorse sono scarse. La formazione deve essere rivolta a professionisti e pazienti. La più importante responsabilità dei professionisti sanitari è il riconoscimento di piedi a rischio e di lesioni precoci.

Purtroppo, l'esame dei piedi è spesso trascurato, nonostante vi siano chiare linee guida e raccomandazioni. Esami incompleti dei piedi sono riportati in una percentuale fino al 50% in pazienti che vanno incontro ad amputazione. Inoltre, in uno studio, 22 su 23 persone con amputazione al di sotto del ginocchio non erano mai stato informati sulle misure di prevenzione o sul trattamento precoce.

Tabella 17.1. Classificazione del rischio di piede diabetico.

Categoria	Profilo di rischio	Frequenza del controllo
1	Assenza di neuropatia sensitiva	Ogni anno
2	Neuropatia sensitiva	Ogni 6 mesi
3	Neuropatia sensitiva, segni di arteriopatia periferica e/o deformità ai piedi	Ogni 3 mesi
4	Precedente ulcera	Ogni 1-3 mesi

L'obiettivo dell'educazione è quello di modificare il comportamento di auto-cura della persona con diabete e di migliorare l'aderenza ai consigli per la cura dei piedi (per esempio le scarpe prescritte). Inoltre, le persone con diabete dovrebbero riconoscere potenziali problemi ai piedi e poi prendere i provvedimenti opportuni (per esempio cercare un aiuto specialistico). L'educazione deve essere semplice, pertinente, coerente e ripetuta più volte. Inoltre, i medici e altri operatori sanitari devono ricevere una formazione

periodica per il rafforzamento delle capacità di gestione del diabete e per migliorare la cura di persone ad alto rischio.

Programmi volti ad aumentare la motivazione e le competenze, in cui la formazione è fruibile in diverse sessioni nel corso di un periodo di tempo, sembrano promettenti.

La formazione dovrebbe essere parte integrante in ogni incontro con il paziente diabetico, in particolare il paziente ad alto rischio.

Anche se vi è una varietà di tecniche educative, è probabile che l'approccio più efficace comporti una combinazione di metodi–audiovisivi, apprendimento attivo, letture. Inoltre, la formazione può essere effettuata sia in incontri singoli sia in sessioni di gruppo.

Le informazioni scritte dovrebbero essere rinforzate con la parola. Volantini devono essere utilizzati in aggiunta alle istruzioni personali.

L'educazione deve essere diretta a specifici gruppi di destinatari e, se le risorse sono limitate, in particolare deve essere destinata a pazienti ad alto rischio. Approcci speciali sono necessari per i pazienti anziani che, a causa della visione scarsa e mobilità ridotta, non possono essere fisicamente in grado di esaminare i propri piedi ogni giorno. In questo caso, dovrebbe essere possibile chiedere aiuto ai familiari o agli operatori sanitari.

Fattori socio–economici e culturali devono essere presi in considerazione anche quando, per esempio, si invita all'uso delle scarpe che sono state prescritte. Va sottolineato che è essenziale valutare se il paziente ha capito ogni messaggio, è motivato ad agire, e ha sufficiente capacità di autocura.

La scarpa protegge il piede diabetico dai traumi, dalle temperature estreme e dalla contaminazione. I pazienti senza perdita di sensibilità possono scegliere da soli calzature standard. Per i pazienti con neuropatia e/o ischemia, devono essere soddisfatte esigenze extra nella realizzazione di scarpe, soprattutto se sono presenti malformazioni.

Apparentemente lesioni minori possono portare ad un'ulcera e fornire un punto di ingresso per un'infezione rapidamente ingravescente; essa non dovrebbe mai essere sottovalutata. I pazienti classificati come ad alto rischio dovrebbero essere trattati regolarmente da uno specialista per la cura dei piedi. Calli, patologia delle unghie e patologia cutanea devono essere trattate in particolar modo. Quando le persone non sono in grado di tagliarsi le unghie in sicurezza, il taglio deve essere effettuato da specialisti per la cura dei piedi. È fondamentale che

i pazienti abbiano accesso ad un'adeguata cura preventiva dei piedi, a prescindere dalla condizione socioeconomica.

Gli esperti considerano molto importanti i punti qui di seguito riportati.

Ipercheratosi (zone cornee e callo)

Questi si verificano sui luoghi di pressione e di attrito, e sono spesso associati con calzature inadatte. Se trascurati o trattati impropriamente, si può sviluppare l'ulcerazione. Regolare courrettagge va eseguito con un bisturi. Gli esperti sconsigliano vivamente l'uso di agenti cheratolitici e rimedi fai da te.

Qualsiasi callo mostri segni di sanguinamento, modifiche del colore o una formazione di bolle deve essere considerata come una emergenza clinica. Dovrebbero essere affrontati problemi con le scarpe.

Infezioni fungine (*tinea pedis*)

Infezioni fungine della pelle possono fornire un punto di ingresso per le infezioni più gravi. La *Tinea pedis* presenta numerosi, piccoli, vescicole pruriginose (il prurito può essere assente in soggetti neuropatici), come ipercheratosi macerata associata a ragadi interdigitali, o una distribuzione a mocassino dell'ipercheratosi. Il trattamento topico di solito riscuote successo.

Infezioni fungine delle unghie (onicomicosi).

La tecnica KOH può essere usata per diagnosticare le infezioni fungine delle unghie.

Tali infezioni sono recalcitranti al trattamento topico e l'uso per via sistemica di antimicotici va considerato.

Verruca pedis

Queste non necessitano di un trattamento finché non provocano dolore o si estendono in quanto di solito guariscono entro circa due anni, dopo di che il paziente avrà sviluppato immunità. Ci sono diverse opzioni terapeutiche (crioterapia con azoto liquido, applicazione topica di acido salicilico, asportazione chirurgica, lo scarico della pressione). Lo stato vascolare deve sempre essere controllato prima di eseguire la crioterapia o l'intervento chirurgico, e sarà bene evitare rimedi quali la causticazione. La conseguente riparazione dei tessuti deve essere trattata come un'ulcera superficiale, trattata con lo scarico della pressione.

Bolle

La causa di una bolla deve sempre essere accertata per evitare recidive. Piccole bolle possono essere eliminate con antisettico diluito e protette con una medicazione sterile o drenate. Grandi bolle in tensione devono essere drenate. Con il taglio a croce sul tetto della bolla, il contenuto può essere drenato e la base della lesione ispezionata.

La bolla può quindi essere svuotata e la lesione protetta con medicazione sterile.

Ulcere ischemiche, piaghe da decubito e corpi estranei possono spesso presentarsi come una bolla. Se bolle molto grandi diventano, in un secondo momento, infette, possono costituire un importante problema di gestione.

Deformità delle unghie

Unghie incarnite dell'alluce (onicocriptosi)

Le unghie incarnite dell'alluce sono generalmente il risultato di una inadeguata tecnica di taglio delle unghie, e una scheggia di unghia, se lasciata al bordo, può penetrare successivamente nel solco. Scavando lungo il lato del solco per rimuovere detriti è un'altra causa comune. L'accurata rimozione del frammento di unghia e la tutela del solco

con un antisettico per unghie può aiutare a risolvere il problema, ma molti casi richiedono un intervento chirurgico. Se la rimozione parziale delle unghie è necessaria va allora eseguito un attento controllo vascolare, nonché il controllo delle infezioni nel periodo di *follow-up*. La Matricectomia parziale o totale del letto ungueale impedisce la ricrescita delle unghie.

Ispessimento delle unghie (onicogrifosi) e deformità delle unghie (onychauxis)

Qualsiasi ispessimento del letto dell'unghia, con o senza deformità dell'unghia, ha bisogno di una regolare riduzione con un bisturi elettrico o con lima, altrimenti la scarpa farà pressione sull'unghia ispessita che potrebbe causare un'ulcera sub-ungueale. Tale ispessimento è spesso associato con infezioni fungine. Le unghie trascurate possono provocare gravi traumi alle dita adiacenti.

L'obiettivo finale di questo testo è di migliorare la cura del diabete, di ridurre l'impatto del diabete sui singoli individui e sulla società. La realizzazione di questo obiettivo si traduce nel migliorare i risultati, che possono essere valutati in termini di risultati specifici per il diabete e di miglioramento della qualità della vita del paziente. La misura del risultato potrebbe includere la prevalenza e l'incidenza di ulcerazione e amputazione dell'estremità inferiore. Realistici obiettivi basati sulla tempistica dovrebbero essere fissati.

Domande e Risposte

Neuropatia diabetica somatica

D. Quali sono le dimensioni del problema?

R. La neuropatia diabetica periferica è una complicanza molto frequente del diabete, ed è causa di importante morbilità. Vi sono notevoli difficoltà a stabilire dei tassi di prevalenza di questa condizione, in quanto vi sono grosse differenze tra i vari centri riguardo ai criteri diagnostici; nonostante ciò, si ritiene che il problema riguarda il 20% circa dei soggetti diabetici, con una correlazione diretta con la durata di malattia e il grado di compenso glicemico: studi come il DCCT hanno provato, per lo meno nel diabete di tipo 1, che un compenso migliore, ottenuto grazie a trattamento intensivo, è in grado di ridurre la prevalenza e la severità anche di questa complicanza. La neuropatia diabetica somatica può compromettere la sensibilità e la velocità di conduzione delle fibre motorie, e le sue espressioni più caratteristiche sono lo sviluppo di anestesia, riduzione della sensibilità, parestesie o di sintomatologia dolorosa vera e propria, spesso avvertita come bruciore. Tali sintomi possono essere mono o bilaterali a carico delle estremità, e spesso progrediscono avanzando prossimalmente.

D. Quali esami sono indicati per fare diagnosi?

R. In una prima fase, la sensibilità periferica può essere valutata con un esame obiettivo neurologico ambulatoriale. Preziosi strumenti di uso comune sono il *martelletto* (per la valutazione dei riflessi tendinei); le *punte aguzze o smussate*: appoggiando la punta sulla cute del paziente, al di fuori della sua visuale, si chiede al paziente il momento e il tipo di contatto cui è stato sottoposto; il *monofilamento*: una particolare sonda di nylon che viene pressata (fino a piegarla) contro la cute, chiedendo al paziente se ne avverte il contatto; il *diapason*: facendolo

vibrare, lo si appoggia su una superficie ossea (generalmente del piede del paziente): la presenza e la gravità della neuropatia è indicata dalla differenza del periodo di vibrazione percepita tra esaminatore e paziente. È utile infine valutare la sensibilità propriocettiva del paziente muovendone un'estremità (es. un dito del piede) al di fuori della sua visuale, e chiedendogli di descrivere la posizione raggiunta. Per standardizzare i dati provenienti dall'anamnesi e dagli esami effettuati è possibile utilizzare dei punteggi internazionali, come il *Michigan diabetic neuropathy score* (MDNS). Tra gli esami strumentali, per una diagnostica di secondo livello, è utile il ruolo dell'elettromiografia (EMG), che consiste nella registrazione delle velocità di conduzione motoria e sensitiva dei nervi esplorati.

Neuropatia diabetica autonoma

D. Quali sono le dimensioni del problema?

R. Pur essendo una condizione frequentemente trascurata, rappresenta forse la complicanza diabetica cronica più comune e diffusa, potendo coinvolgere sostanzialmente ogni distretto corporeo. Gli studi epidemiologici parlano di una prevalenza compresa tra il 5 e il 35% dei soggetti diabetici, ma risentono delle difficoltà già riferite a proposito dell'inquadramento della neuropatia somatica. Tra le manifestazioni cliniche della neuropatia autonoma vale la pena citare quelle riguardanti i sistemi:

- cardiovascolare: alterazioni del ritmo cardiaco, ipotensione ortostatica, intolleranza allo sforzo;
- gastrointestinale: disfunzioni esofagee, gastroparesi, diarrea, stipsi, incontinenza fecale;
- genitourinario: cistopatie, vescica neurologica, incontinenza urinaria. Nei maschi: disfunzione erettile, eiaculazione retrograda; nelle femmine: secchezza vaginale, dispareunia, riduzione della libido;
- neurovascolare: intolleranza al caldo, secchezza della cute, iperidrosi, alterazioni della percezione gustativa, scialorrea, altera-

zioni della reattività e della morfologia pupillari, riduzione della capacità percettiva delle ipoglicemie.

D. Quali esami sono indicati per fare diagnosi?

R. Dal momento che diverse patologie possono causare una neuropatia autonoma, in quella di neuropatia autonoma diabetica è fondamentale una diagnosi di esclusione.

Per verificare la presenza di un danno autonomo esiste la possibilità di effettuare test non invasivi, semplici e sufficientemente standardizzati. I cinque test storicamente più utilizzati rilevano la risposta della frequenza cardiaca e/o dei valori pressori alla manovra di Valsalva, al passaggio dal clino–all’ortostatismo, ai movimenti respiratori prolungati e allo sforzo muscolare. Per estensione, si ritiene che la positività a tali test relativi al sistema cardiovascolare sia indicativa della presenza di neuropatia autonoma anche a carico degli altri distretti corporei.

Oggi giorno, a causa dell’ovvia indisponibilità di tali esami per la diagnostica di routine in tutti i soggetti diabetici, vengono utilizzate anche altre misurazioni ottenibili con maggiore facilità, come l’analisi spettrale della frequenza elettrocardiografia.

D. Esiste una terapia specifica della neuropatia diabetica?

R. È a tutt’oggi un capitolo frustrante.

Sul dolore si utilizzano FANS, paracetamolo o paracetamolo e codeina o farmaci che innalzano la soglia del dolore come come l’amitriptilina in gocce o, recentemente il tramadolo. Localmente dà buoni risultati la capsaicina in pomata.

Risultati incoraggianti sono stati anche descritti con antiepilettici come gabapentin ad alti dosaggi. Le forme autonome si trattano, per quanto si può, con sintomatici relativi all’organo o apparato interessato (ad es. antidiarroici, farmaci attivi sulla peristalsi o per l’ipotensione).

Nelle forme neuropatiche legate a periodi di scompenso iperglicemico, come all’esordio, si hanno netti miglioramenti soltanto intervenendo sul controllo metabolico.

Cardiopatía Ischemica

D. Quali sono le dimensioni del problema?

R. I soggetti diabetici hanno un rischio di mortalità per infarto miocardico (IM) e per ictus da 2 a 4 volte superiore rispetto ai non diabetici; inoltre, la presenza di diabete riduce l'effetto protettivo, nei confronti della patologia cardiovascolare, derivante dal fatto di appartenere al sesso femminile. A parità di fattori di rischio cardiovascolare, i soggetti diabetici possiedono poi una maggior mortalità coronaria. Queste considerazioni di carattere epidemiologiche sono alla base delle raccomandazioni della *National Cholesterol Education Program* di considerare la presenza di diabete come equivalente alla presenza di una cardiopatía ischemica nota, dal punto di vista degli obiettivi terapeutici.

Studi recenti indicano inoltre come l'aumento del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare inizi a manifestarsi già nei soggetti a rischio di divenire diabetici e/o con una semplice intolleranza glucidica, ma non ancora diabetici in senso stretto.

D. Quali esami sono indicati per fare diagnosi?

R. Per contrastare l'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico della condizione diabetica, è necessario rilevare il più precocemente possibile la presenza di una cardiopatía ischemica. Il programma di screening può prevedere la valutazione annuale dei sintomi e segni di cardiopatía ischemica (comprensiva della valutazione dei polsi periferici, la ricerca di eventuali soffi e la misurazione delle pressioni distali, con l'indice di Winsor) e l'esecuzione di un ECG basale.

In presenza di sintomi cardiaci tipici, di un ECG basale suggestivo di ischemia, di pregresso Infarto Miocardico o di ipertrofia ventricolare, oppure di segni di vasculopatía carotidea e/o periferica o di un profilo di rischio sfavorevole ($> = 20\%$), le linee guida dell'*American Heart Association*, dell'*American Diabetes Association* e di un documento di alcune società Italiane hanno individuato i criteri necessari per effettuare una valutazione cardiovascolare di secondo livello, che può comprendere l'esecuzione di un test da sforzo (ECG, Ecocardiogramma o Scintigrafia, da sforzo o stress farmacologico), un Ecocardiogramma,

un ECG secondo Holter o, infine, un'Angiografia Coronaria. I controlli successivi andranno stabiliti in base alla situazione riscontrata (da 1 a 3 anni in caso di negatività).

Vasculopatia Periferica

D. Quali sono le dimensioni del problema?

R. I dati degli studi epidemiologici indicano che il 35% dei soggetti diabetici ultracinquantenni è affetto da arteriopatia periferica, e che il 20% dei soggetti affetti da arteriopatia periferica è diabetico, ma si tratta probabilmente di stime per difetto. Si calcola inoltre che più del 50% dei soggetti affetti da una vasculopatia periferica degli arti inferiori sia asintomatico o presenti sintomi atipici, e che il 30% presenta unicamente *claudicatio*. L'arteriopatia periferica, che nei soggetti diabetici riguarda prevalentemente il distretto femoro-popliteo e quello tibiale, rappresenta un importante fattore di rischio di amputazione delle estremità, oltre che un marker di patologia vascolare sistemica predittivo di eventi cerebrovascolari forieri di un'importante quota di disabilità e di mortalità.

Il rischio di arteriopatia periferica, nei soggetti diabetici, aumenta con l'età, la durata della malattia, la presenza di dislipidemia, ipertensione arteriosa, l'abitudine al fumo e la coesistenza di neuropatia periferica, ma risente anche di fattori etnici e genetici.

D. Quali esami sono indicati per fare diagnosi?

R. Dopo una doverosa e approfondita valutazione anamnestica, il percorso diagnostico dovrebbe cominciare dall'esame obiettivo, con l'ispezione delle caratteristiche cutanee e degli annessi e il reperimento dei polsi periferici. La comparsa di pallore cutaneo sollevando l'arto dalla posizione supina è indicativa di un'ostruzione arteriosa periferica.

Il passo successivo può essere rappresentato dalla valutazione dell'ABI (*ankle-brachial index*), l'indice del rapporto tra valore pressorio sistolico alla caviglia e al braccio, parametro non invasivo e sufficientemente accurato e riproducibile, ma che richiede l'utilizzo di una

sonda Doppler per il reperimento del tono sistolico al polso pedidio e/o tibiale posteriore; tale valore è normale se compreso tra 0,9 e 1,3. Un valore inferiore è indicativo di ostruzione arteriosa, mentre uno superiore suggerisce una scarsa comprimibilità vasale, dovuta verosimilmente a calcificazioni della parete. Tra le indagini successive: l'ecoDoppler arterioso e la prova da sforzo, mentre gli studi angiografici andrebbero riservati ai casi nei quali si intende valutare un'eventuale indicazione angiochirurgica.

L'ecoDoppler arterioso dei tronchi sopraortici rappresenta l'indagine strumentale elettiva per la valutazione degli assi carotidi e vertebrali.

D. Quando occorre effettuare i controlli, e con che periodicità?

R. Le conseguenze di un'arteriopatia periferica non riconosciuta sono gravi, in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Il *consensus statement* dell'ADA del 2003 raccomanda pertanto lo screening dell'arteriopatia periferica in tutti i soggetti diabetici ultracinquantenni; tale valutazione andrebbe presa in considerazione anche nei diabetici di età inferiore in presenza di altri fattori di rischio, quali la consuetudine al fumo, la presenza di ipertensione arteriosa, di ipercolesterolemia o di malattia diabetica presente da oltre 10 anni.

In caso di normalità dell'indice ABI, viene proposta la sua ripetizione a distanza di 5 anni.

Prevenzione e trattamento del piede diabetico

D. Che cosa è il piede diabetico?

R. Il piede diabetico è un piede con alterazioni anatomofunzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica.

La complicanza più comune del piede diabetico è data dalle ulcere: circa il 15% dei diabetici nel corso della vita presenta un'ulcera e il 14-24% dei diabetici con ulcera subisce un'amputazione.

Un'altra complicanza è la neuroartropatia di Charcot (piede di Charcot) caratterizzata da lussazioni, fratture patologiche e grave deformità

del piede in pazienti con neuropatia diabetica; essa è presente nel 29% dei pazienti diabetici con neuropatia periferica.

D. Come si previene il piede diabetico?

R. L'esame annuale del piede è la misura preventiva migliore per il piede diabetico.

Esso ha il fine di individuare i soggetti con maggiore probabilità di ulcere o amputazioni e di instaurare programmi ad hoc di *follow-up* e cura dei fattori di rischio quali controlli più ravvicinati per soggetti con più fattori di rischio, ispezione del piede ad ogni visita per i soggetti con deficit della sensibilità, educazione specifica, cure podiatriche e utilizzo di calzature di prevenzione.

L'esame deve comprendere la valutazione della sensibilità, della pulsatilità delle arterie periferiche, della struttura del piede e di eventuali deformità o punti di frizione (eritema, ipertermia, calli), dell'integrità della cute (in particolare sotto le teste metatarsali e fra le dita) e delle unghie.

D. Quali sono i soggetti a maggiore rischio di ulcere o amputazioni?

R. Il rischio di ulcere o amputazioni è aumentato in soggetti con diabete da più di 10 anni, maschi, con cattivo compenso glicemico, con complicanze cardiovascolari, retiniche o renali. Le condizioni locali di elevato rischio di ulcere o amputazioni sono la neuropatia periferica con deficit di sensibilità, l'arteriopatia periferica (riduzione dell'indice pressorio), deformazioni e punti di frizione o aumentato carico, grave distrofia ungueale, pregresse ulcere e amputazioni.

D. Come si trattano i fattori di rischio?

R. La secchezza della cute o eventuali micosi devono essere trattate per evitare complicanze.

Le callosità devono essere trattate da un tecnico podologo.

I soggetti con deficit di sensibilità devono indossare calzature morbide, larghe, prive di cuciture interne e devono essere educati all'ispezione quotidiana del piede.

I soggetti con punti di frizione ed elevata pressione e deformità devono indossare scarpe con plantari su misura o scarpe speciali.

Nei soggetti con sospetta arteriopatia devono essere eseguiti un indice pressorio ed eventuali altri accertamenti se necessari.

D. Che cosa si deve insegnare ai soggetti a rischio di ulcere o amputazioni?

R. L'educazione è un elemento nodale nella prevenzione. Occorre in primo luogo valutare l'attuale attenzione al piede del paziente, la sua conoscenza del problema, la sua capacità di curarsi il piede, che dovranno essere verificate poi nelle visite successive.

È inoltre necessario insegnare l'ispezione quotidiana del piede, la cura della cute e delle unghie, la scelta di scarpe adatte, il "rodaggio" delle scarpe nuove.

È infine necessario coinvolgere i familiari nella cura dei pazienti con deficit visivi o cognitivi.

D. Perché le ulcere nei diabetici guariscono con difficoltà?

R. La neuropatia sensitiva favorisce i traumi multipli inavvertiti e la cronicizzazione della flogosi determinata dal trauma.

La neuropatia motoria determina alterazioni strutturali del piede che favoriscono il traumatismo cronico.

La neuropatia vegetativa altera il mantenimento del tono vascolare, la risposta termoregolatoria e il mantenimento dell'integrità della cute.

L'ipossia da insufficienza arteriosa riduce la proliferazione dei fibroblasti e l'angiogenesi.

Le alterazioni nelle funzioni cellulari e nella produzione di citochine, le alterazioni endoteliali e i prodotti avanzati della glicosilazione possono aver un ruolo importante ma sono ancora in fase di studio.

D. Come si valuta un'ulcera diabetica?

R. Gli elementi principali da valutare sono, la sede, l'estensione, l'aspetto, la temperatura, l'odore, la profondità:

- la sede è molto importante: la presenza di deformità o di punti di aumentata pressione devono essere individuati per l'adeguato scarico in acuto e per prevenzione delle recidive;
- l'estensione va misurata per seguire l'evoluzione nel tempo;
- l'aspetto dell'ulcera è molto vario: possono essere presenti calli circostanti, necrosi, tessuto di granulazione, secrezioni;
- la temperatura è indice di flogosi o di ischemia;
- l'odore è segno di infezione batterica grave o necrosi;
- la valutazione della profondità, comunemente da eseguire con una sonda, permette di accertare la presenza di fistole o ascessi e l'eventuale interessamento di ossa e articolazioni;
- l'esame obiettivo neurologico e la valutazione dei polsi sono indispensabili per la prognosi e il trattamento.

D. Come si può semplicemente valutare la gravità e la pericolosità di un'ulcera diabetica infetta?

R. È possibile dividere empiricamente le ulcere in "non minacciose" per l'arto o "minacciose" per l'arto.

Le prime hanno una zona di cellulite minore di 2 cm e sono assenti ascessi, osteomielite, gangrena, segni di tossicità sistemica.

Le seconde sono caratterizzate da estesa cellulite, ascessi profondi, osteomielite, gangrena. La presenza di ischemia nell'arto è un indice prognostico estremamente sfavorevole. In questi casi è indicata l'ospedalizzazione.

D. Quali ulteriori accertamenti sono necessari?

R. Nelle ulcere infette l'esame colturale attraverso il curettage della base detersa dell'ulcera o con l'aspirazione delle secrezioni purulente è spesso necessario.

L'osteomielite deve essere ricercata in caso di ulcere profonde e di durata prolungata con un esame radiologico tradizionale e, se la diagnosi rimane dubbia, con la Risonanza Magnetica.

In caso di persistenza dell'infezione senza che si sia avuta una diagnosi conclusiva è necessaria una biopsia.

D. Quale è la terapia delle ulcere diabetiche?

R. Esistono pochi dati da studi randomizzati e controllati. Ciò premesso, i principi fondamentali del trattamento sono:

- evitare il carico sulla zona ulcerata con l'uso di mezze scarpe (tipo Barouk) o altre scarpe chirurgiche o apparecchi gessati ad hoc, con l'ausilio di stampelle. In taluni casi può essere necessario il riposo a letto. Il paziente deve essere fortemente motivato a non posare mai il piede a terra fino a una o due settimane dopo la guarigione dell'ulcera;
- rimuovere sistematicamente il tessuto devitalizzato a intervalli frequenti, con aggressività se necessaria ed eventuale inserimento di drenaggi. La rimozione del tessuto devitalizzato elimina un medium per i batteri, favorisce la guarigione, permette di apprezzare la profondità dell'ulcera. In alternativa è possibile un *debridement* chirurgico o enzimatico. L'ulcera deve essere detersa e disinfettata;
- eseguire medicazioni umide frequenti. Esistono diversi tipi di medicazioni che favoriscono l'idratazione o l'assorbimento delle secrezioni, ma non esistono studi controllati sulla migliore efficacia dell'una o dell'altra. Occorre mantenere granuleggiante il fondo, controllare l'essudato e l'edema, contrastare la colonizzazione batterica con prodotti topici a base di iodio o argento, permettere la guarigione per seconda intenzione; le ulcere non devono essere suturate!
- trattare precocemente le ulcere infette con antibiotici per via generale e controllare a scadenze brevi le ulcere non infette per individuare eventuali segni anche minimi di infezione;
- è necessario che l'antibiotico raggiunga elevate concentrazioni ematiche e sia attivo verso i comuni agenti etiologici, in particolare i cocchi gram-positivi;
- le infezioni minacciose per l'arto devono essere trattate in ambiente ospedaliero con associazioni di antibiotici efficaci somministrati per via parenterale;
- le osteomieliti devono essere trattate per almeno sei settimane e può essere necessaria l'asportazione dell'osso infetto, con la massima attenzione al mantenimento della funzionalità a lungo termine del piede;

- rivascolarizzare l'arto (a infezione controllata) tempestivamente ogni volta che esiste l'indicazione. La rivascolarizzazione aggressiva riduce le amputazioni;
- nelle ulcere neuropatiche può essere utilizzata la terapia iperbarica;
- procedere all'amputazione qualora le altre terapie siano inefficaci, con l'obiettivo di eseguire l'amputazione più distale compatibile con una buona cicatrizzazione.

D. Quale è la probabilità di recidiva di un'ulcera diabetica?

R. A distanza di 2–5 anni un'ulcera, nella stessa o in altre sedi, si ripresenta in oltre il 50% dei pazienti.

D. Come si può prevenire la recidiva delle ulcere diabetiche?

R. I provvedimenti fondamentali sono:

- l'educazione e motivazione del paziente a tutte le misure preventive, con particolare riguardo alle condizioni che hanno causato l'ulcera precedente;
- l'accurato controllo medico periodico;
- l'uso di scarpe ad hoc per le deformità del piede o l'eventuale correzione chirurgica delle stesse;
- il controllo periodico presso un tecnico podologo per l'adeguato trattamento del piede (calli, unghie ...) e il rinforzo dell'educazione alla cura del piede;
- la rivascolarizzazione per la prevenzione delle ulcere ischemiche.

Conclusioni

La perdita di cute nel piede diabetico rimarrà una sfida terapeutica per i medici, dal momento che la perdita di cute totale richiede un trapianto cutaneo o una generazione di sostituti cutanei bioartificiali.

È necessario avere a volte una maggiore audacia terapeutica e una delle responsabilità dei medici è quella di riconoscere il momento di utilizzare nuovi interventi terapeutici per accelerare la guarigione.

Sono stati compiuti considerevoli progressi nel campo della terapia delle lesioni cutanee e la ricerca propone continuamente nuovi prodotti. La speranza è che queste continue innovazioni, unite ad un trattamento efficace delle ferite, contribuiscano a un sempre maggior successo nella guarigione delle ferite croniche.

Tre principali problemi devono essere risolti in futuro per ottimizzare l'ingegneria dei tessuti cutanei e la rigenerazione dei tessuti:

- la creazione di uno stabile incrocio epidermo–dermico tra i due principali compartimenti (derma ed epidermide);
- l'attuazione di un apporto vascolare nello strato dermico;
- sostenere la costruzione delle sue cellule funzionali e degli annessi (melanociti, ghiandole sudoripare e sebacee, follicoli piliferi).

In conclusione possiamo sperare che l'articolazione del programma e dei contenuti trattati è stata sufficiente a raggiungere gli obiettivi definiti in partenza.

I contenuti anatomici e fisiologici via via illustrati avranno potuto suscitare qualche impressione di aridità, ma a mio parere risultano fondamentali per meglio comprendere le patologie e i relativi trattamenti.

La nostra modesta intenzione è stata quella di scoraggiare ogni approccio fatto di superficialità e di improvvisazione; poiché la materia è delicata e l'indice di sofferenza dei pazienti è notevole; è necessario che l'operatore del settore si dimostri capace non solamente di

possedere una solida consapevolezza teorica ma anche di applicare una tecnologia adeguata; soprattutto dovrà servirsene non per una conoscenza in astratto ma allo scopo di circoscrivere il singolo caso per coglierlo in tutte le sue componenti.

Concludo prendendo a prestito una citazione di Mager: «se non sapete con certezza dove volete andare... rischiate di ritrovarvi altrove e di non accorgevene!»



Figura 17.1.

Abbreviazioni

ECM: Matrice extracellulare;
MMP: Matrix metallo proteasi;
EGF: Fattore di crescita epidermico;
PDGF: Fattore di crescita derivato dalle piastrine;
TGF- β : Trasformare il fattore di crescita beta;
IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*;
VEGF: Fattore di crescita vascolare endoteliale;
FGF: Fattore di crescita dei fibroblasti;
IL-6: Interleuchina 6;
G-CSF: Fattore stimolante le colonie di granulociti;
TNF- α : Fattore di necrosi tumorale α ;
EPO: Eritropoietina;
FN: Fibronectina;
PM: Matrice Provvvisorio;
PAD: Arteriopatia Periferica;
PTA: Angioplastica Percutanea Transluminale;
CLI: Lesione Ischemica Cutanea;

Bibliografia

- ABOUAESHA F., VAN SCHIE C.H., GRIFFITHS G.D., YOUNG R.J., BOULTON A.J., *Plantar tissue thickness is related to peak plantar pressure in the high-risk diabetic foot*, «Diabetes Care», 24; 1270–1274, 2001.
- ADLER A.I., STEVENS R.J., NEIL A., STRATTON I.M., BOULTON A.J., HOLMAN R.R., *UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes*, «Diabetes», 25; 894–899, 2002.
- ARMSTRONG D.G., PERALES T.A., MURFF R.T., EDELSON G.W., WELCHON J.G., *Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection*. «J. Am. Podiatr. Med. Assoc.», 86; 224–227, 1996.
- BAMBERG D., STARK K., *Come prevenire le complicanze più gravi nel piede diabetico*, «Stampa Medica», 448, 47–58, 1988.
- BIRKE J.A., NOVICK A., PATOUT C.A., COLEMAN W.C., *Healing rates of plantar ulcers in leprosy and diabetes*. «Leprosy Review» 63; 365–374, 1992.
- BIRKE J.A., PATOUT JR. C.A., FOTO J.G., *Factors associated with ulceration and amputation in the neuropathic foot*, «Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy», 30; 91–97, 2000.
- BIRKE J.A., PAVICH M.A., PATOUT JR C.A., HORSWELL R., *Comparison of forefoot ulcer healing using alternative off-loading methods in patients with diabetes mellitus*. «Adv. Skin Wound Care» 15, 210–215, 2002.
- BONHAM P., *A critical review of the literature: part I: diagnosing osteomyelitis in patients with diabetes and foot ulcers*, «Journal of Wound, Ostomy and Continence Nurses Society», 28; 73–88, 2001.
- BRIGIDO S.A., BOC S.F., LOPEZ R.C., *Effective management of major lower extremity wounds using an acellular regenerative tissue matrix: a pilot study*, «Orthopedics», 27 (1); S145–I49, 2004.
- BRIGIDO S.A., SCHWARTZ E., MCCARROLL R., HARDIN-YOUNG J., *Use of an acellular flowable dermal replacement scaffold on lower extremity sinus tract wounds. A retrospective series*, «Foot Ankle Spec»; 2 (2); 67–72, 2009.
- BROWN-ETRIS M., CUTSHALL W.D., HILES M.C., *A new biomaterial derived from small intestine submucosa and developed into a wound matrix device*, «Wounds» 14I, 50–66, 2002.

- CAPUTO G.M., CAVANAGH P.R., ULBRECHT J.S., GIBBONS G.W., KRACHMER A.W., *Assessment and management of foot disease in patients with diabetes*, «New England Journal of Medicine», 331; 854–860, 1994.
- CASELLI A., PHAM H., GIURINI J.M., ARMSTRONG D.G., VEVEs A., *The fore-foot-to-rearfoot plantar pressure ratio is increased in severe diabetic neuropathy and can predict foot ulceration*, «Diabetes Care», 25; 1066–1071, 2002.
- CRISCI A., MOCCIA G., MALINCONICO F.A., FORONI F., AGRESTI E., GALIETTA G., VILLACCIO G., ESPOSITO F., FALZARANO A., COLELLA C., GAETANO F., CASUCCI G., AGRESTI M., *Preliminary results of experimental research on a technique for measuring skin ulcer lesions*, «Acta Vuln.», 9 (2): 53–63, Giugno 2011.
- CRISCI A., PIANIGIANI E., SPARACO A., CAPUANO P., SEPOLVERE G., GOFFREDI L., COSTAGLIOLA G., RUOTOLO M.O., *Usò degli alloinnesti cutanei da cadavere nell'ulcera ipertensiva di Martorell: descrizione del caso*, «Journal of Plastic Dermatology», Vol. 9, n°3, 197–201, 2013.
- CRISCI A., LERRO G., BOCCALONE E., CRISCI M., *Assessment of a correlation between serum hypotransferrin and chronic skin ulcers*, «Acta Vuln.», 3, 13–22, 2014.
- CRISCI A., CRISCI M., BOCCALONE E., *Risultati definitivi di una ricerca sperimentale su una tecnica di misurazione delle lesioni cutanee*, «Esperienze Dermatologiche», 16, 1–6, 2014.
- CRUCIANI M., LIPSKY B.A., MENGOLI C., DE LALLA F., *Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections?: A meta-analysis*, «Diab. Care», 28, 454–460, 2005.
- CULLEN B., WATT P.W., LUNDQVIST C., ET AL., *The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action*, «Int. J. Biochem. Cell. Biol.», 34 (12), 1544–1556, 2002.
- CUTTING K.F., HARDING K.G., *Criteria for identifying wound infection*, «Journal of Wound Care», 3; 198–201, 1994.
- EDELSON G.W., ARMSTRONG D.G., LAVERY L.A., CAICCO G., *The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting*, «Arch. Intern. Med.», 156; 2373–2378, 1996.
- EGGERS P.W., GOHDES D., PUGH J., *Non-traumatic lower extremity amputations. The Medicare end-stage renal disease population*, «Kidney International», 56; 1524–1533, 1999.
- 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. Endovascolare Surg.» 33, 731–736, 2007.
- FIMIANI M., PIANIGIANI E., CHERUBINI DI SIMPLICIO F., SBANO P., CUCCIA A., POMPELLA G., DE ALOE G., PETRAGLIA F., *Other uses of homologous skin grafts and skin bank bioproducts*, «Clinics in Dermatology», 23; 396–402, 2005.
- FLEISCHLI J.G., LAUGHLIN T.J., FLEISCHLI J.W., *Equine pericardium collagen wound dressing in the treatment of the neuropathic diabetic foot wound: a pilot study*, «J. Am. Podiatr. Med. Assoc.» 99; 301–305, 2009.
- FRYKBERG R.G., ARMSTRONG D.G., GIURINI J., EDWARDS A., KRAVETTE M., KRAVITZ S. ET AL., *Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline.* «American College of Foot and Ankle Surgeons» [Electronic version], 2000; Available: <http://www.acfas.org/diabeticcp.html>.
- GABRIELLI L. ET AL., *Terapia chirurgica dell'arteriopatia diabetica e del piede diabetico*, «Atti III Congr.Naz.Coll.Flebologia», 117, 1999.
- GARDNER S.E., FRANTZ R.A., DOEBBLING B.N., *The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection*, «Wound Repair and Regeneration», 9; 178–186, 2001.
- GIBSON D., CULLEN B., LEGERSTEE R., ET AL., *MMPs Made Easy*, «Wounds International» 2009; 1 (1): Available from <http://www.woundsinternational.com>.
- GRAYSON M.L., GIBBONS G.W., BALOGH K., LEVIN E., KARCHMER A.B., *Probing to bone in infected pedal ulcers: A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients*, «JAMA», 273 (9) ; 721–723, 1995.
- GUNTHER C.I., MACHENS H.G., *New strategies in clinical care of skin wound healing*, «European Surgical Research», 49; 1 , 16–23, 2012.
- HAMED S., ULLMANN Y., MASOUD M., HELLOU E., KHAMAYSI Z., TEOT. L., *Topical EPO promotes wound repair in diabetic rats*, «J.Invest.Dermatol.», 130 (1); 287–294, 2010.
- HAMED S., ULLMANN Y., EGOZI D., DAOD E., HELLOU E., ASHKAR M., GILHAR A., TEOT. L., *Fibronectin potentiates topical Erythropoietin-induced wound repair in diabetic mice*, «J.Invest.Dermatol.», 131 1365–1374, 2011.
- HARDING H.P., RON D., *Endoplasmatic reticulum stress and the development of diabetes. A review*, «Diabetes», 51, suppl. 3, 455–461, 2002.
- HODDE J.P., RECORD R.D., LIANG H.A., BADYLA S.F., *Vascular endothelial growth factor in porcine-derived extracellular matrix*, «Endothelium» 8 (1); 11–24, 2001.

- HODDE J.P., HILES M.C., *Bioactive FGF-2 in sterilized extracellular matrix*, «Wounds», 13 (5): 195–201, 2001.
- LAVERY L.A., ARMSTRONG D.G., PETERS E.J.G., LIPSKY B.A., *Probe-to-Bone test for diagnosis diabetic foot osteomyelitis. Reliable or relic?*, «Diabetes Care», vol. 30, n° 2, 270–274, 2007.
- LAVERY L.A., ARMSTRONG D.G., WUNDERLICH R.P., TREDWELL J., BOULTON A.J.M., *Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based diabetes disease management program*, «Diabetes Care», 26: 1069–1073, 2003.
- LI F., LI W., JOHNSON S., ET AL., *Low-molecular-weight peptides derived from extracellular matrix as chemoattractants for primary endothelial cells*, «Endothelium», 11 (3–4): 199–206, 2004.
- LIPSKY B.A., PECORARO R.E., LARSON S.A., AHRONI J.H., *Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients*, «Arch. Intern. Med.» 150:790–797, 1990.
- LIPSKY B.A., *Osteomyelitis of the foot in diabetic patients*, «Clin. Infect. Dis.», 25: 1318–1326, 1997.
- LIPSKY B.A., McDONALD D., LITKA P.A., *Treatment of infected diabetic foot ulcers: topical MSI-78 vs. oral ofloxacin (abstract)*. «Diabetologia», 40 (Suppl 1): 482, 1997.
- MA H., LI Y., CHEN H., KANG M., CHENG-YI LIU T., *Effects of low-intensity laser irradiation on wound healing in diabetic rats*, «Int. Jou. Photoenergy», doi: 10.1155/2012/838496, 2012.
- MARGOLIS D.J., KANTOR J., SANTANNA J., STROM B.L., BERLIN J.A., *Risk factors for delayed healing of neuropathic diabetic foot ulcers: a pooled analysis*, «Arch. Dermatol.», 136: 1531–1535, 2000.
- MULDER G., LEE D.K., *Case presentation: xenograft resistance to protease degradation in a vasculitic ulcer*, «Int. J. Low Extrem Wounds», 8: 157, 2009.
- NATARAJ C., RITTER G., DUMAS S. ET AL., *Extracellular wound matrices: novel stabilisation and sterilisation method for collagen-based biologic wound dressings*, «Wounds» 19 (6): 148–156, 2007.
- OHKUBO Y., KISHIKAWA H., ARAKI E., MIYATA T., ISAMI S., MOTOYOSHI S., ET AL. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-years study*, «Diabetes Research and Clinical Practice», 28; 103–117, 1995.
- PETRASSI C., D'ADAMO R., ACCROCCA F., MASTROMARINO A., *Arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori*, Aracne Editrice, 2007.

- PERRY C.R., PEARSON R.L., MILLER G.A., *Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the perioperative assessment of osteomyelitis*, «Journal of Bone and Joint Surgery», 73; 745–749, 1991.
- PHAM H., ARMSTRONG D.G., HARVEY C., HARKLESS L.B., GIURINI J.M., VEVES A., *Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial*, «Diabetes Care», 23; (5), 606–611, 2000.
- RAGNARSON TENNVALL G., APELQVIST J., ENEROTH M., *Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus*, «Pharmaco Economics», 18; 225–238, 2000.
- RAMSEY S.D., NEWTON K., BLOUGH D., MCCULLOUGH D.K., SANDHU N., REIBER G.E., WAGNER E.H., *Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes*, «Diabetes Care», 22; 382–87, 1999.
- RANDALL K.L., BOOTH B.A., MILLER A.J., ET AL., *Use of an acellular regenerative tissue matrix in combination with vacuum-assisted closure therapy for treatment of a diabetic foot wound*, «J. Foot Ankle Surg.», 47(5); 430–433, 2008.
- REIBER G.E., BOYKO E.J., SMITH D.G., *Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes*. In «National Diabetes Data Group (US)(Ed), Diabetes in America», 409–428, 1995.
- REYZELMAN A., CREWS R.T., MOORE J.C. ET AL., *Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in diabetic foot ulcers: a prospective, randomised multicentre study*, «Int. Wound J.», 6; 196–208, 2009.
- RICCI L. ET AL., *Piede diabetico: un caso di salvataggio d'arto*, «G.Ital.Cardiol.», 10, 448–449, 2009.
- SANDOR M., XI H., CONNOR J., ET AL., *Host Response to implanted porcine-derived biologic materials in a primate model of abdominal wall repair*, «Tissue Eng.», Part A 14(12); 2021–2031, 2008.
- SCHUBERT V., ZANDER M., *Analysis of the measurement of four wound variables in elderly patients with pressure ulcers*, «Adv. Wound Care», 9 (4), 29–36, 1996.
- SILVERSTEIN G., *Dermal regeneration template in the surgical management of diabetic foot ulcers: a series of five cases*, «J. Foot Ankle Surg.», 45(1); 28–33, 2006.
- SINACORE D.R., MUELLER M.J., DIAMOND J.E., BLAIR V.P., III, DRURY D., ROSE S.J., *Diabetic plantar ulcers treated by total contact casting. A clinical report*. «Phys. Ther.» 67, 1543–1549, 1987.

- TOPORCER T., LAKIOVÀ L., RADONAK J., *Venous ulcer—present view on aetiology, diagnostics and therapy*, «Cas Lek Cesck», 147, 4; 199–205, 2008.
- TSOURDI E., BARTHEL A., RIETZSCH H., REICHEL A., BORNSTEIN S.R., *Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus*, «BioMed Res. Intern.», 2013: 385641, 2013.
- TYRRELL W., *The causes and management of foot ulceration*, «Nursing Standard», 16; 52–62, 2002.
- UCCIOLI L. ET AL., *Il piede diabetico*, «Aggiornamento medico», 9, 325–340, 2000.
- VOYTIK–HARBIN S.L., BRIGHTMAN A.O., KRAINE M.R., ET AL., *Identification of extractable growth factors from small intestine submucosa*, «J. Cell. Biochem.», 57; 478–491, 1997.
- WALKER S.C., HELM P.A., PULLIUM G., *Total contact casting and chronic diabetic neuropathic foot ulcerations: healing rates by wound location*. «Arch. Phys. Med. Rehabil.» 68: 217–221, 1987.
- WIEGLAND C., ABEL M., RUTH P., HIPLER U.C., *Influence of the collagen origin on the binding affinity for neutrophil elastasi*, Abstract presented at: «18th Conference of the European Wound Management Association (EWMA)», May 14–16, 2008.
- YAN H., PENG K., WANG Q., GU Z., LU Y., ZHAO J., XU F., LIU Y., TANG Y., DENG F., ZHOU P., JIN J., WANG X., *Effect of pomegranate peel polyphenol gel on cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic rats*, «Chin. Med. J.», 126 (9); 1700–1706, 2013.
- YANG M., SHENG L., ZHANG T.R., LI Q., *Stem cell therapy lower extremity diabetic ulcers: where do we stand?*, «BioMed Res. Intern.», doi: 10.1155/2013/462179, 2013.