A M D / S I C V E / S I D / S I R M

DOCUMENTO CONSENSO

TRATTAMENTO ARTERIOPATIA PERIFERICA NEL DIABETICO

Dicembre 2012

© Copyright dicembre 2012
Registrato presso Copyright.it

A M D / S I C V E / S I D / S I R M

DOCUMENTO CONSENSO

TRATTAMENTO ARTERIOPATIA PERIFERICA NEL DIABETICO

Dicembre 2012

Componenti Board

Dott. Antimo Aiello
Direttore UOC Diabetologia-Endocrinologia
Coordinatore Nazionale Gruppo di Studio SID - AMD "Piede Diabetico"
P.O. Campobasso – ASReM

Dott. Roberto Anichini
Direttore Servizi di Diabetologia USL 3 Pistoia
Componente Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID - AMD "Piede Diabetico"

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

Dott. Carlo Caravaggi
Direttore Centro Interdipartimentale "Piede Diabetico"
Istituto Clinico "Città Studi" – Milano

Dott.ssa Agatina Chiavetta
Dirigente medico U.O.C. Diabetologia
Responsabile ambulatorio prevenzione, diagnosi e cura del piede diabetico
A.O. Cannizzaro - Catania
Componente Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID - AMD "Piede Diabetico"

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

Dott. Roberto Da Ros
Centro Diabetologico Monfalcone (GO) - Ass2
Componente Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID - AMD "Piede Diabetico"

Dott. M. Eugenio De Feo
Responsabile U.O.S. Diabetologia
A. O. R. N. "A. Cardarelli" - Napoli
Componente Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID - AMD "Piede Diabetico"

Dott. Roberto Ferraresi
Responsabile del Laboratorio di Emodinamica Interventistica Cardiovascolare
Istituto Clinico Città Studi

Dott. Francesco Florio
Presidente Sez Radiologia Vascolare e Interventistica-SIRM
Direttore Dipartimento Cardio -Vascolare
Direttore UOC Radiologia Interventistica
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"

Prof. Mauro Gargiulo
Professore Associato di Chirurgia Vascolare
Università di Bologna
Direttore Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare
Presidente Corso di Laurea in Infermieristica - Bologna
Azienda Policlinico S. Orsola-Malpighi
UO Chirurgia Vascolare

Dott. Giuseppe Galzerano
Department of Surgery Vascular and Endovascular Surgery Unit
University of Siena

Prof. Roberto Gandini
Professore associato radiologia - Istituto di Radiologia - Policlinico Universitario
Tor Vergata - Roma

Dott.ssa Laura Giurato
P.A.Piede diabetico - Policlinico Universitario Tor Vergata - Roma

Dott. Lanfroi Graziani
Responsabile dell'Unità Operativa di Cardiologia Invasiva
Istituto Clinico "Città di Brescia"

Dott.ssa Lorena Mancini
II Divisione Dermatologia - Piede diabetico
Istituto dermatologico Immacolata - IRCCS - Roma
Componente Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID - AMD "Piede Diabetico"

Dott. Marco Manzi
Responsabile servizio radiologia interventistica
Policlinico Abano Terme -Presidio Ospedaliero ULSS 16 Veneto

Dott. Piero Modugno
*U.O. Chir. Grossi Vasi - * U.O. Chir. Cardiaca- Dipartimento Malattie Cardiovascolari*
Fondazione Giovanni Paolo II- Università Cattolica Sacro Cuore –Campobasso.

Prof. Carlo Setacci
Chief Department of Surgery Vascular and Endovascular Surgery Unit
University of Siena
Past-President of European Society for Vascular Surgery
President of Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery

Prof. Luigi Uccioli
Dipartimento di Medicina Interna - Responsabile P.A. piede diabetico
Policlinico Universitario Tor Vergata - Roma

Introduzione

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

Tradizionalmente la neuropatia periferica è stata considerata responsabile del piede diabetico, in realtà i dati epidemiologici dimostrano una elevata prevalenza della vasculopatia periferica nei pazienti diabetici (1,2) ed in particolare associata o no a neuropatia periferica essa è presente nel 50% dei casi di lesioni agli arti inferiori (3).

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

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

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

Un altro aspetto da considerare è la complessita' delle manifestazioni del piede diabetico, dove problematiche di ischemia e neuropatia si intersecano

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

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

L' elevata prevalenza dell' arteriopatia periferica (PAD) nei pazienti diabetici in generale (1-3), è dovuta alla natura stessa della malattia, considerata a tutti gli effetti un "equivalente di malattia cardiovascolare ". Quindi non bisogna sottovalutare l'influenza dell' allungamento della vita media e della maggiore durata di malattia e, nei diabetici in insufficienza renale terminale, il ruolo del trattamento dialitico, che rappresenta una condizione peggiorativa (6).

Da questo quadro emerge il peso che questa complicanza viene ad avere sia per il singolo paziente, che per la collettivita' data la cronicita' del quadro ed il non infrequente ricorso all' amputazione maggiore.

E' 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 (7).

A questo punto vanno fatte alcune considerazioni:

1) In Italia abbiamo una lunga tradizione in tema di rivascolarizzazione distale, e siamo tra i pochi paesi dove la rivascolarizzazione nei diabetici viene effettuata di routine (8-11).

2) Dati italiani indicano che la prevalenza delle amputazioni maggiori è tra le più basse in Europa (7).
3) I dati Eurodiale (ricavati da 14 centri di terzo livello presenti in Europa) pongono quelli italiani ai primi posti in termini di outcomes clinici quali :
a) percentuale piu' alta di guarigione delle lesioni,
b) più bassi livelli di amputazione (3,12).
In virtu' di queste considerazioni riteniamo opportuno produrre un documento di consenso sul trattamento della vasculopatia periferica del paziente diabetico redatto sulla base dell'esperienza clinico-assistenziale italiana che dia alla comunità scientifica un indirizzo nella gestione di questa complicanza in termini di salvataggio d'arto.
Per la definizione del documento facciamo riferimento alla letteratura specifica internazionale degli ultimi 20 anni ed in particolare alla letteratura internazionale prodotta da gruppi italiani nello stesso periodo che si caratterizza per la particolare numerosita' dei casi trattati e per il ricorso sempre piu' frequente al trattamento endovascolare (8-11, 13-15).

2. Epidemiologia e prevalenza

L'esame della letteratura indica una prevalenza della vasculopatia periferica variabile in funzione delle caratteristiche della casistica esaminata. Infatti, in una recente revisione della letteratura, Jude riporta una prevalenza compresa tra 8 e 30 % dei diabetici (16). Faglia riporta un valore intorno al 22% nei diabetici tipo 2 neodiagnosticati (2), mentre Prompers riporta un valore di circa il 50% nei pazienti diabetici con ulcera(3).

3. Caratteristiche dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico

La vasculopatia periferica nel soggetto diabetico è una patologia ostruttiva su base aterosclerotica a localizzazione sistemica ma con alcune peculiarità

delle caratteristiche istopatologiche, soprattutto per la maggiore incidenza di calcificazioni vascolari (17, 22).

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

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.

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

4. Particolarità biologiche

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

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

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

In aggiunta nel diabete tipo 2 il costante e persistente stato di infiammazione dell'endotelio altera la funzione vascolare e di conseguenza riveste un importante ruolo nell'eziologia della patologia aterosclerotica. (30,31)
Fisiologicamente l'ossido nitrico (NO) è un potente vasodilatatore che inibisce l'attivazione delle piastrine, la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Nel diabete mellito la capacità di vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico è compromessa risultando in una aumentata suscettibilità della parete arteriosa a meccanismi di aterosclerosi (3).
E' l'iperglicemia cronica che porta alla inibizione della produzione di ossido nitrico per inattivazione del suo enzima di sintesi, e porta anche ad un'aumentata produzione di radicali liberi con incrementato stress ossidativo. Gli acidi grassi liberi, liberati in eccesso dall'insulino-resistenza, riducono ulteriormente l'omeostasi dell'ossido nitrico.
Ruolo determinante nel danno endoteliale e nella progressione della placca aterosclerotica è la persistenza di uno stato pro-infiammatorio (16,32).
Il diabete inoltre favorisce uno stato procoagulativo per una maggiore aggregazione piastrinica stimolata da fattori intrinseci di attivazione delle piastrine e non bilanciata dall'azione degli inibitori endogeni, che appaiono ridotti.
Inoltre i pazienti diabetici hanno una incrementata espressione di molecole di adesione sulla parete piastrinica. A queste anomalie si aggiunge una coagulazione alterata per incrementati livelli di fibrinogeno, PAI-1, fattore VII, fattore tessutale, tutti fattori procoagulativi e, per ridotti livelli di antitrombina III e proteina C, anticoagulanti endogeni. Quindi in aggiunta ad un potenziamento della funzione piastrinica, l'anomalo stato coagulativo, aggrava la progressione della placca aterosclerotica e di conseguenza la pone a rischio di rottura, oltre a favorire un'occlusione trombotica dell'arteria. La trombosi è stata dimostrata sulle lesioni aterosclerotiche delle coronarie,

dell'aorta e delle carotidi, mentre a carico degli arti inferiori è un evento estremamente raro (33, 34).

5. Particolarità anatomiche

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 (35,36).
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(37, 38).
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 (39).

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

6. Evoluzione e prognosi

Il quadro clinico d'esordio è raramente sintomatico (claudicatio e dolore a riposo) mentre più frequentemente aprono la scena clinica lesioni caratteristiche di fasi più avanzate di malattia (lesioni ischemiche e gangrena). Per

tale motivo le classificazioni cliniche correntemente in uso sono poco e male applicabili al diabetico ed è più opportuno utilizzare la classificazione delle lesioni della Texas University (40). L'arteriopatia periferica, presente nel 50% dei pazienti diabetici con lesioni ulcerative, ha ormai consolidato il suo ruolo come fattore prognostico per amputazione maggiore.

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

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

Ancora più grave è la prognosi di pazienti diabetici con ischemia critica dell'arto, il 30% può andare incontro ad amputazione maggiore ed il 20% muore ad 1 anno per patologia cardiovascolare (41).

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

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

Il rischio della coesistenza di una cardiopatia ischemica in un paziente dia-

betico con vasculopatia periferica è del 50% e negli ultimi decenni numerosi studi hanno messo in evidenza come in questa categoria di pazienti, con il peggiorare dell'arteriopatia periferica, si verifichi un aumento del numero di decessi per eventi cardiovascolari. (42, 44)

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

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

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

La peculiarità che contraddistingue tale condizione clinica è la maggiore severità e la più rapida progressione del danno vascolare periferico e sistemico rispetto ai diabetici non in IRC terminale l'infiammazione, lo stato protrombotico, lo stress ossidativo, l'insulino resistenza e la cistatina C sono stati tutti associati all'aumentata prevalenza di PAD nei diabetici in trattamento dialitico. Caratteristiche morfologiche principali dell'AOP nel soggetto diabetico in trattamento dialitico sono le diffuse calcificazioni vascolari, il coinvolgimento prevalente delle arterie più distali infra-poplitee e dell'alterata microcircolazione. La patologia renale è tra i più importanti fattori che determinano l'andamento sfavorevole di una lesione ulcerativa. La dialisi è tra i più rilevanti fattori di rischio di ulcerazione ed amputazione in pazienti diabetici (3, 48).

La procedura di rivascolarizzazione distale in pazienti dializzati rappresenta

una sfida per l'alta suscettibilità alle infezioni, la scarsa capacità di guarigione delle lesioni ulcerative anche a causa dell'uremia, la maggiore complessità dell'arteriopatia ostruttiva periferica che si complica ulteriormente per la presenza di marcate calcificazioni delle pareti vasali. In questa categoria di pazienti il rischio di amputazione maggiore è 4.7 volte più alto rispetto ai soggetti non dializzati (49).

Inoltre i diabetici con insufficienza renale manifestano un maggior numero di complicanze peri-operatorie quali sepsi, insufficienza cardiaca ed il tasso di mortalità è notevole (range 2.4-13%) a seguito di trattamento di rivascolarizzazione chirurgica. L'infarto miocardico è la più frequente causa di morte ed è la stessa severità del quadro renale, nelle sue differenti fasi di patologia, che influenza il rischio di infarto miocardico e morte (49).

Nonostante la complessità della gestione sia generale che locale dei pazienti diabetici con ischemia dell'arto in trattamento dialitico gli ultimi dati mostrano dei risultati favorevoli per quanto riguarda il salvataggio d'arto con una percentuale ad 1 anno del 65-75% (50).

- **Clinicamente il soggetto diabetico presenta raramente manifestazioni sintomatiche iniziali tipiche della vasculopatia periferica (claudicatio, dolore a riposo) per la frequente concomitanza di una neuropatia sensitivo-motoria.**

- **Per tali motivi non sono utilizzabili le classificazioni della PAD in uso per i non diabetici.**
- **Frequentemente le manifestazioni iniziali sono lesioni ischemiche, ulcere e gangrena.**
- **E' opportuno utilizzare la classificazione delle lesioni della Texas University.**
- **La coesistenza di una cardiopatia ischemica (anche silente) nel diabetico con PAD è del 50%: è necessario quindi un approfondimento diagnostico anche nel distretto coronarico e carotideo.**
- **I pazienti diabetici in IRC e dialisi hanno una PAD più severa e più rapidamente progressiva e di più difficile trattamento.**

7. Percorso diagnostico per livello di cura

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

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

trattamento inefficace in assenza di idonea rivascolarizzazione.

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

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

In ogni caso il limite piu' grande della valutazione di ischemia con l'utilizzo dei polsi è dato dal fatto che un polso assente non ci da alcuna informazione sul deficit di perfusione e quindi sul potenziale riparativo della lesione stessa (51). Apelqvist in un'ampia survey di diabetici con ulcera ed ischemia periferica indica in > 50% i pazienti che non sarebbero stati catalogati come ischemici se oltre la palpazione dei polsi non fossero stati sottoposti a valutazione strumentale (52).

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

semeiologiche viene considerata una scienza inesatta (53,54).

E' evidente che in presenza di un'ulcera è necessario effettuare una valutazione piu' oggettiva, anche perchè questa deve guidarci nella scelta terapeutica ed in particolare nella indicazione ad un eventuale intervento di rivascolarizzazione.

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

L'indice pressorio caviglia braccio (ankle/brachial index ABI) è definito dal rapporto tra pressione sistolica alla caviglia e pressione sistolica al braccio, è considerato uno dei test di riferimento in quanto riproducibile, sensibile e specifico per la definizione della presenza di una vasculopatia periferica. Nei diabetici il rapporto ABI andrebbe calcolato con la pressione sistolica alla caviglia minore tra quella rilevata alla TA e TP (55).

L' American Diabetes Association raccomanda lo screening con l'ABI in tutti i diabetici >50 anni, ed in tutti i diabetici insulinodipendenti anche piu' giovani ma in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari. In base al valore dell' ABI è possibile definire l'entita' della compromissione vascolare periferica. Il valore di ABI 0.91-1.30 è indice di normalita'; 0.70-0.90 indice di compromissione iniziale; 0.40-0.69 indice di compromissione significativa; <0.40 indice di una compromissione grave (56) . Dal punto di vista clinico, in presenza di un'ulcera un valore di ABI>0.7 è indicativo di una perfusione ridotta ma comunque sufficiente a garantire la guarigione della lesione stessa. In ogni caso un ABI ridotto è un predittore importante di eventi cardiovascolari e morte prematura. Un ABI >1.30 indica che le arterie sono scarsamente compressibili per la presenza di estese calcificazioni di parete, ma non esclude la presenza di vasculopatia periferica (57). Tale valore ha gia' di per se delle implicazioni prognostiche negative, in quanto cor-

rela con la neuropatia periferica (58) e rappresenta un fattore di rischio per eventi cardiovascolari (59), ma per quanto riguarda la vasculopatia periferica viene considerato un valore non diagnostico. In alcuni casi, sempre per effetto delle calcificazioni, l'ABI può avere un valore falsamente normale, ma in questo contesto l'esame obiettivo del piede come pure la ricerca dei polsi può aiutare nella diagnosi di vasculopatia periferica (60). Le calcificazioni di parete sono comuni nei soggetti diabetici di lunga durata, nei soggetti in dialisi, maggiormente se diabetici e negli anziani .

Un test correntemente utilizzato per superare il problema delle calcificazioni è la misurazione della pressione all'alluce ed il rapporto tra la pressione sistolica all'alluce e la pressione sistolica brachiale (toe/brachial index TBI) (61). Questo è possibile perchè i vasi delle dita sono generalmente risparmiati dalle calcificazioni. In condizioni di normalità la pressione all'alluce è circa 30 mmHg meno della pressione alla caviglia ed il TBI è >0.75. Un TBI <0.75 è indicativo di vasculopatia periferica, ma valori assoluti >50 mmHg sono comunque indicativi di una perfusione adeguata a garantire la guarigione di un' ulcera nei pazienti diabetici. Negli stessi soggetti un valore <50 mmHg è indicativo di ischemia critica come pure valori di TBI <0.3 sono indicativi di una perfusione insufficiente per una guarigione Tale test appare di difficile applicazione nei pazienti con gangrena digitale.

Un test di approfondimento è l'ossimetria transcutanea, che misura la tensione cutanea di ossigeno (TcPO2), trova indicazione nei pazienti diabetici con lesioni ulcerative o gangrena, claudicatio o dolore a riposo in quanto è una misura della presenza e severita' della patologia vascolare, e soprattutto è in grado di dare informazioni sul potenziale riparativo di una lesione (62). Valori < 30 mmHg sono indicativi di uno scarso potenziale riparativo.

Il valore di riferimento è circa 50 mmHg. Il rapporto tra valore di Tc PO2 e livello di perfusione non ha un andamento lineare perchè valori uguali a

zero, non indicativi in realta' di assenza di flusso quanto piuttosto di una grave ischemia in cui tutto l'ossigeno disponibile è consumato a livello dei tessuti. Esiste tutta una serie di condizioni in cui il valore dell'esame deve essere preso con cautela ad esempio quando è presente un edema periferico oppure una cellulite diffusa che possono influenzare la rilevazione e dare valori inattendibili.

La tcPO2 è utilizzata anche per la definizione dei livelli di amputazione in quanto in grado di predire con buona probabilita' la guarigione della ferita chirurgica quando sono presenti valori > 50 mmHg, tale guarigione appare incerta con valori tra 30 e 50, improbabile con valori < 30 (63).

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

Sarà cura del singolo centro decidere se le informazioni fornite sono sufficienti per avviare il paziente alla rivascolarizzazione oppure se sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici mediante AngioRM o AngioTC .

E' da sottolineare che le linee guida dell' ACC/AHA raccomandano l'utilizzo dell'AngioRM rispetto all' AngioTC per la migliore definizione e i minori rischi derivanti dalla tecnica stessa (65).

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

8. Diagnostica vascolare propedeutica alla rivascolarizzazione

La valutazione pre-intervento di salvataggio d'arto del paziente diabetico è attualmente uno dei temi più dibattuti in quanto la necessità di ottenere una caratterizzazione il più possibile ampia del distretto vascolare arte-

rioso con vasculopatia avanzata si scontra sia con la necessità di essere il meno invasivi possibile sia con i costi elevati delle tecniche diagnostiche più avanzate.

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

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

Le tecniche vascolari attualmente utilizzate nello studio vascolare sono : Eco-Color-Doppler, l'Angio-Tc e l'Angio-RM.

L'eco-Color-Doppler (ECD) è considerata la tecnica di prima istanza nello studio vascolare, tanto da essere considerato in molti centri un esame esaustivo ai fini di una valutazione pre-procedurale.

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

L'utilizzo di tecniche di studio di seconda istanza, quali la Angio-TC e l'angio-RM ha consentito di ottenere immagini panoramiche e ripetibili che

consentono non soltanto la pianificazione dell'intervento, ma anche la valutazione contemporanea di eventuali altre sedi di patologia vascolare in pochi minuti (68). Limite di queste tecniche è il costo significativo e la ridotta disponibilità.

L'Angio RM (ARM) 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) (69, 71).

L'angio-TC multistrato è considerata ad oggi l'esame gold standard nella maggior parte dei distretti vascolari con valori di sensibilità e specificità sovrapponibili alla arteriografia; questa tecnica rispetto alla RM risente meno di artefatti ferromagnetici ed è in grado di caratterizzare in modo ottimale il tipo di placca che determina la steno-ostruzione permettendo di scegliere il tipo di tecnica e di materiale più idoneo ad ogni singola procedura. Inoltre rispetto alla RM può fornire informazioni aggiuntive sui parenchimi circostanti e sulla eventuale presenza di comorbidità associate. Inoltre l'evoluzione tecnologica in questo settore ha consentito di ridurre al minimo i tempi di acquisizione, che arrivano ad essere di pochi secondi, e di ridurre

la dose di radiazione al paziente a valori accettabili. Il principale limite di questa tecnica rimane nell'utilizzo di mezzi di contrasto organo-iodati che, sebbene in una percentuale sempre minore, possono avere un effetto nefrotossico in questa specifica categoria di pazienti, soprattutto se si considera che a questo studio deve associarsi il trattamento endovascolare con arteriografia relativa ed utilizzo dello stesso tipo di contrasto (70, 71).

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

9. La Terapia medica

Al momento attuale non sono presenti in letteratura dati relativi al tratta-

mento medico della vasculopatia periferica nel diabetico in alternativa alla rivascolarizzazione. E' invece importante sottolineare il ruolo della correzione dei fattori di rischio modificabili per malattia cardiovascolare soprattutto nella fase perioperatoria e nel follow-up dei pazienti rivascolarizzati

9.1. Vasodilatatori

Nel trattamento della Arteriopatia Ostruttiva degli Arti Inferiori nei pazienti diabetici la terapia medica con prostanoidi , intesa come infusione endovena di analogo stabile della prostaciclina (PGI2) Iloprost/Alprostar per 3-4-settimane non rappresenta una alternativa alla rivascolarizzazione chirurgica (72).

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

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

9.2. Antiaggreganti/anticoagulanti

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

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 (75-100mg/die) o clopidogrel (75mg/die)

Sconsigliati la doppia antiaggregazione e gli anticoagulanti

- PAD con claudicatio intermittens e riduzione della capacità di esercizio fisico (senza lesioni): cilostazolo (100-200mg/die) in aggiunta ad aspirina (75-100mg/die) o clopidogrel (75mg/die)

Sconsigliati la pentossifillina, gli eparinoidi e prostanoidi

- CLI ovvero PAD sintomatica ed ischemia critica/ dolore a riposo/lesioni ischemiche in attesa di rivascolarizzazione aspirina (75-100mg/die) o clopidogrel (75mg/die)
- Prima e dopo PTA doppia antiaggregazione con aspirina (75-100mg/die) e clopidogrel (75mg/die) per 1 mese ed a seguire singola antiaggregazione a lungo termine
- Dopo by-pass doppia antiaggregazione con aspirina (75-100mg/die) e clopidogrel (75mg/die) per 1 anno piuttosto che singola antiaggregazione e anticoagulante;
- Le linee guida della Società Europea di Chirurgia Vascolare riportano che nei primi 6 mesi dopo una rivascolarizzazione chirurgica l'utilizzo di anticoagulanti orali aumenti la pervietà primaria del graft, sebbene non se ne tragga una raccomandazione di grado elevato (77)

Il ruolo dei più moderni anticoagulanti è ancora da valutare soprattutto in termini di costo/efficacia e rischio di sanguinamento rispetto all'indubbio vantaggio del meno frequente controllo ematochimico.

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

10. Il paziente non rivascolarizzabile o candidato ad amputazione primaria

10.1 Utilizzo cellule staminali.

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.
L'occlusione cronica di un vaso arterioso a livello di un arto risulta essere un potente stimolo per l'avvio di una neoangiogenesi con lo sviluppo di circoli collaterali. Allo stesso modo la presenza di un quadro di ischemia critica determina un'iperattivazione dei meccanismi di neoangiogenesi che hanno la finalità di riparare il danno ischemico. L'immissione di cellule staminali totipotenti ed indifferenziate potrebbe amplificare il meccanismo della riparazione attraverso la neoangiogenesi. I problemi e le questioni aperte riguardano: quali cellule staminali utilizzare, se autologhe o eterologhe; i siti

di prelievo delle stesse; le modalità di impianto nell'arto ischemico. Una metanalisi pubblicata sul Journal Vascular Surgery nel 2011, riporta l'efficacia della terapia cellulare nell'evitare l'amputazione maggiore (78). In Italia un' esperienza analoga (79) riporta i risultati preliminari in un gruppo di 10 pazienti, candidati ad amputazione e sottoposti ad autotrapianto con cellule staminali autologhe prelevate dal midollo osseo con un solo caso di amputazione maggiore a distanza di 18 mesi.
Ulteriori esperienze sono necessarie per confermare l'efficacia della terapia cellulare con cellule staminali prima che questa metodica entri a far parte del bagaglio terapeutico della PAD.

10.2 L'amputazione primaria

Si definisce amputazione primaria, un intervento demolitivo non preceduto da nessun tentativo di rivascolarizzazione. L'amputazione è da prendere in considerazione come terapia primaria solo in alcuni casi di piede diabetico. Le amputazioni maggiori (sopra la caviglia) nel piede diabetico sono necessarie e indicate quando si presenta uno stato settico legato alla gangrena del piede non controllabile con la terapia antibiotica. In questo contesto è lo stato generale a condizionare la scelta amputativa in quanto un intervento tardivo potrebbe compromettere la sopravvivenza del paziente.
Un ulteriore aspetto da valutare è la funzionalita' residua dell'arto in fase post riparativa: una necrosi estesa alla maggior parte del piede impedisce con presumibile certezza una ripresa funzionale del piede stesso e quindi è inutile procedere ad una rivascolarizzazione.
In particolare alcuni pazienti, indipendentemente dalla lesione del piede, hanno gia' un deficit funzionale (esiti di ictus, atteggiamento dell'arto in flessione etc) che di fatto impedisce la deambulazione. In questi casi l'amputazione maggiore non solo non modifica la qualita' della vita, ma addi-

rittura può rappresentare un miglioramento della stessa perchè permette la risoluzione tempestiva di un problema clinico importante es la risoluzione del dolore.

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

È implicito che un primario goal dell'amputazione è ottenere la guarigione dell'estremità più distalmente possibile. L'energia spesa per la deambulazione aumenta con l'aumentare del livello di amputazione. La conservazione dell'articolazione del ginocchio e di una buona porzione di tibia permette l'uso di protesi leggere, e permette una deambulazione precoce e indipendente a pazienti anziani o defedati. In conclusione il livello ideale di amputazione è il livello più distale che ha possibilità di guarire. La possibilità di guarigione di amputazione sopra il ginocchio è di circa il 90% rispetto al 80% delle amputazioni con conservazione dell'articolazione. Nella pratica clinica la capacità di guarigione ad un determinato livello può essere predetta sulla base della pressione parziale di O_2 tissutale.

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

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

11. Indicazioni alla rivascolarizzazione

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

Nel momento in cui ci si trova davanti ad una lesione ulcerativa in un paziente diabetico con vasculopatia periferica bisogna innanzitutto valutare l'utilita' 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 funzionalita' in fase post riparativa, le condizioni dell'albero vascolare ed infine le condizioni generali del paziente.

Per potenziale riparativo si intende la reale possibilita' 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 la di stenosi, ostruzioni, circoli collaterali, con una certa precisione se il flusso ematico distale è sufficiente a garantire la riparazione tissutale. Secondo la TASC 2 (82) le lesioni a carico del piede vanno generalmente incontro a guarigione se la pressione all'alluce è > 50 mmHg e se la TcP02 è > 50 mmHg viceversa la possibilita' di guarigione è remota se entrambi i parametri presentano valori < 30mmHg. Deve essere però puntualizzato che la TASC non fa riferimento specificatamente ai diabetici ed include quindi anche la popolazione non diabetica. Faglia, in una popolazione esclusivamente diabetica, rivede criticamente i livelli di TcPO2 e pone per i valori inferiori a 34 mmHg una indicazione assoluta alla rivascolarizzazione con una probabilita' 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 probabilita' 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 (83).

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

Un'altra evenienza da sottolineare è quella che si determina quando apparentemente l'arto è perfuso con valori di TcPO2 > 40 o la pressione all'alluce > 50mmHg, ma la lesione nonostante un ottimale trattamento locale non mostra segni di evoluzione verso la guarigione. Una volta escluse influenze negative di carattere generale, come ad esempio una condizione di malnutrizione, o condizioni locali come la presenza di una sottostante osteomielite, va sempre presa in considerazione la possibilita' che le valutazioni non invasive abbiano sovrastimato la perfusione periferica e di fatto l'ulcera non evolve positivamente perchè è presente una condizione ischemica non adeguatamente evidenziata. Quindi in presenza di ulcera che non evolve positivamente nell'arco di 4-6 settimane una componente ischemica va sempre sospettata.

Le condizioni del piede e le sue potenzialita' di recupero funzionale in fase post riparativa possono innanzitutto condizionare la scelta terapeutica in termini di salvataggio d'arto o amputazione primaria. A volte una vasculopatia periferica nel diabetico può manifestarsi direttamente con un quadro di gangrena, indurre la falsa convinzione che un intervento di rivascolarizzazione sia tardivo e quindi inutile (84) e condizionare una scelta di tipo amputativo. Va sempre pero' tenuta in considerazione la possibilita' che il quadro clinico locale appaia piu' compromesso della realta', perchè la com-

ponente infettiva (reversibile con idonea terapia) può condizionare pesantemente il quadro clinico ed in realta' è possibile salvare un arto che a prima impressione sembra definitivamente perso.

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

Le condizioni locali del piede non devono condizionare in maniera assoluta la scelta terapeutica nè quando l'estensione della lesione sembra non permettere il salvataggio dell'arto ma nemmeno quando le lesioni sono piccole e per tale motivo sembrano non essere degne di approfondimento diagnostico. In realta' vari studi dimostrano che la dimensione dell'ulcera è un fattore di rischio per mancata guarigione e per amputazione maggiore (3, 11). Questa osservazione apparentemente ovvia e cioè che ad ulcera grande corrisponde un rischio aumentato di amputazione, in realta' sottende un aspetto estremamente importante della gestione del piede diabetico laddove si conviene che le lesioni del piede non nascono mai grandi ma lo diventano perché la cura è stata inadeguata e quindi inefficace o peggio ancora il quadro è stato completamente sottovalutato e cure non idonee sono state perseguite per tempi troppo lunghi. Anche per il piede vale il concetto del "Time is tissue" per cui cure tardive o inadeguate comportano la perdita irreversibile di porzioni di tessuto del piede (85). In particolare è stato dimostrato che laddove un piede acuto con un flemmone venga inviato immediatamente ad un centro di terzo livello gli esiti in termini di amputazioni sono sicuramente migliori rispetto a quando invece c'è un passaggio intermedio

in altra struttura ospedaliera non idonea alla gestione del caso, con relativa perdita di tempo. Tutto questo perchè le cure necessarie e cioè, adeguato debridment chirurgico e rivascolarizzazione distale, vengono effettuate in maniera tempestiva (86,87).

Il coinvolgimento dell' albero vascolare è un elemento in grado di condizionare significativamente sia la scelta di effettuare una rivascolarizzazione sia la modalita' con cui effettuarla. Sara' 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 (88).

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

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

Per quel che riguarda le comorbilita‘ va tenuto in attenta valutazione tutto l’albero vascolare: un paziente con vasculopatia periferica può avere una concomitante patologia coronarica nella meta’ dei casi, una concomitante patologia carotidea in un altro terzo dei casi ed in circa 15-20% dei casi le due condizioni possono concomitare (90). Da quanto detto ne derivano delle considerazioni di carattere diagnostico e terapeutico.

Per quel che concerne la diagnostica non bisogna mai sottoporre un paziente diabetico 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). E’ evidente che, se il paziente dovesse avere in questi distretti una condizione meritevole di intervento, tale intervento avrebbe la priorita’ .

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% (91). L’insufficienza renale predice in maniera indipendente la mancata guarigione di ulcere ischemiche e neuroischemiche e l’ amputazione maggiore (92,93)

Amputazioni primarie vengono riportate in percentuali comprese tra 22 e 44% per lesioni ischemiche in pazienti in dialisi. Questi pazienti sono difficili da trattare e la mortalità a breve termine è elevata e questo potrebbe influenzare negativamente la decisione di effettuare una procedura di rivascolarizzazione (94). In una casistica di circa 1000 pazienti diabetici con ulcere ischemiche o neuro-ischemiche, gli outcomes maggiori in termini di guarigioni, amputazioni maggiori e decessi erano peggiorativi per i pazienti che erano in dialisi rispetto agli altri (95). In un’altra casistica viene ripor-

tata una mortalita' perioperatoria compresa tra 3 e 17 % dopo interventi di rivascolarizzazione chirurgica (prevalentemente per cardiopatia ischemica) e una bassa sopravvivenza anche a lungo termine (45%). Viene riportato anche un basso salvataggio d'arto con percentuali comprese tra 40 e 76% tra i pazienti sopravvissuti ed in genere la perdita dell'arto è dovuta alla ischemia persistente, all'estensione della gangrena, alla presenza di una infezione non controllata ed un esteso coinvolgimento del calcagno e dell'avampiede. Anche la bassa frazione di eiezione e lo scarso run-off distale sono elementi peggiorativi degli esiti (96,97).

Una delle valutazioni piu' estese presenti in letteratura è quella di Venermo (98) che in una revisione della propria casistica di pazienti diabetici con PAD e lesioni agli arti inferiori conferma che i diabetici in generale hanno gli outcomes di salvataggio d'arto, amputazione e morte peggiori che nei non diabetici, ma poi andando a descrivere il limb salvage dei diabetici con diverso grado di compromissione della funzione renale (espressi come classi CKD) mostra come ad 1 anno il limb salvage rate dei diabetici in classe 1-2 è del 71 % ed invece quelli appartenenti alla classe 3-5 hanno un limb salvage rate del 56.5% che include un 61.4% di quelli che hanno un'ulcera rispetto al 40.7 di quelli che invece hanno gangrena. In genere i dializzati sottoposti a bypass sembrerebbero andare peggio di quelli trattati con PTA (99) e questo sarebbe confermato anche da una recente casistica giapponese(100).

Per quel che riguarda in particolare il trattamento endovascolare nei pazienti diabetici con insufficienza renale Lepantolo (6) afferma che "sebbene non ci siano evidenze per supportare un trattamento endovascolare al posto del by-pass in questi pazienti ad alto rischio, la rivascolarizzazione endoluminale appare attraente come trattamento da considerare come prima opzione ammesso che il flusso adeguato possa essere portato all'area dell'ulcera". In realta' i lavori non sono molti. Rabellino (101) utilizzando la

tecnica endovascolare raggiunge un limb salvage del 58.6% con un follow-up medio di 15 mesi. Graziani (102) in una casistica contente pazienti in dialisi senza o con diabete (54%) registra un salvataggio d'arto intorno ad 80%. Infine in una casistica recente in cui sono stati seguiti pazienti diabetici con PAD e lesioni gravi del piede (11), i pazienti in dialisi hanno sicuramente degli outcomes peggiori rispetto ai diabetici non in dialisi, ma in ogni caso si riesce a registrare un limb salvage rate ad un anno del 57% ottenuta in una casistica non selezionata di casi conseguenti. (103)

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

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

E' 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 TcPO2 < 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.

- **Una volta diagnosticato un deficit di perfusione la rivascolarizzazione deve essere sempre presa in considerazione.**
- **Trattamenti chirurgici di eventuali deficit perfusivi coronarici e/o carotidei hanno la priorità rispetto alla rivascolarizzaizone periferica.**
- **Anche i pazienti diabetici affetti da IRC in dialisi possono essere candidati alla rivascolarizzazione:**
  - ✔ **diagnosi di arteriopatia ostruttiva cronica**
  - ✔ **presenza di claudicatio invalidante e/o dolore a riposo**
  - ✔ **presenza di lesione trofica con tcPO2 <30mm di HG**
  - ✔ **ulcera adeguatamente trattata per un mese senza segni di guarigione**
- **Criteri di esclusione alla rivascolarizzazione**
  - ✔ **aspettativa di vita < 6 mesi**
  - ✔ **gravi patologie psichiatriche**
  - ✔ **assenza di deambulazione**
  - ✔ **flessione antalgica della gamba non suscettibile di trattamento**

12. SCELTA DELLA TECNICA DI RIVASCOLARIZZAZIONE: L'AP-

PROCCIO "ANGIOPLASTY FIRST"

Numerosi studi hanno valutato il ruolo della rivascolarizzazione percutanea (PTA) nei pazienti diabetici affetti da ischemia periferica critica, soprattutto legata a malattia dei vasi infra-poplitei (2, 10, 11, 13, 15, 105, 116) I risultati complessivi di questi studi sono favorevoli per quanto riguarda la fattibilità della procedura, l'efficacia tecnica, il ridotto numero di complicanze e le percentuali di salvataggio d'arto.

Se da un lato la rivascolarizzazione chirurgica garantisce una pervietà a distanza dei bypass migliore di quella dell'angioplastica, gravata da elevate percentuale di restenosi (117, 120), 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" (2,11,13,104,114).

Molti pazienti affetti da ischemia critica sono pazienti anziani con elevata comorbilità ed elevato rischio operatorio (27,121), 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 (2,13,114). In casi complessi la procedura può essere divisa in più step, onde ridurre lo stress ed i volumi di mezzo di contrasto somministrato, valutando dopo ogni fase il risultato clinico e la funzione renale e procedendo ad una rivascolarizzazione più approfondita solo in caso di necessità e dopo aver verificato il non deterioramento della funzione renale.

L'angioplastica può essere facilmente ripetuta in caso di restenosi-riocclusione o essere effettuata dopo fallimento di bypass (2, 122, 124)
Esiste inoltre un grande sforzo industriale verso la creazione di strumenti nuovi (palloni a basso profilo e di grande lunghezza, palloni a rilascio di farmaco, aterotomi, stent non medicati e medicati etc.) che rendono l'angioplastica sempre più proponibile anche in situazioni di malattia estrema e soprattutto che garantiscono una migliore pervietà a distanza dei vasi trattati (124, 129).
Nei pazienti che possono essere trattati con entrambe le metodiche, chirurgica o percutanea, qualora si decida per un approccio "angioplasty first strategy" deve essere seguita la regola fondamentale di rispetto delle cosiddette "landing zones" chirurgiche. In generale è possibile affermare che l'angioplastica non impedisce, in caso di fallimento, il successivo confezionamento di bypass (130). Esistono tuttavia segnalazioni contrarie indicative di come una procedura di bypass distale dopo fallimento della rivascolarizzazione percutanea sia più difficile ed associata con un incremento di complicanze e fallimenti (131, 132). E' 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. Viceversa è da segnalare come anche l'opzione chirurgica debba rispettare le ipotesi di futuro trattamento percutaneo: la chiusura definitiva della femorale superficiale mediante legatura, per esempio, rende impossibile un eventuale re intervento percutaneo volto a ristabilire pervietà della stessa in

caso di fallimento dei bypass.

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

La patologia ostruttiva coinvolgente la femorale comune e la sua biforcazione. Si tratta di una patologia generalmente non correlata all'arteriopatia diabetica (133), trattabile con un intervento chirurgico risolutivo, di scarso impegno anestesiologico e traumatico, proponibile praticamente in tutti i pazienti che ne sono affetti.

Occlusioni estremamente lunghe degli assi femoro-popliteo ed infrapopliteo. *Sull'entità di tale estensione non esiste un parere univoco e l'expertise locale assume dunque una particolare rilevanza*. Il trattamento percutaneo di tali lesioni è attualmente gravato da elevata incidenza di restenosi e di ripetizione della procedura (118,133,134), mentre il bypass distale in vena autologa si propone come la soluzione più efficace e duratura (117, 118, 135).

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. 1).

CONDIZIONI CLINICHE GENERALI.

In primo luogo vanno valutati i rischi connessi con la procedura chirurgica di bypass (tipo di bypass, tipo di anestesia) in rapporto alle condizioni cliniche globali del paziente in termini di età, comorbilità, aspettativa di vita.

VALUTAZIONE DELLE LESIONI DEL PIEDE.

Mentre la rivascolarizzazione percutanea può essere proposta sostanzialmente in ogni tipo di lesione del piede, il confezionamento di un bypass 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.

VALUTAZIONE DEL TIPO DI BYPASS (PROTESI/VENA). Da considerarsi il tipo di bypass (prossimale/distale), la disponibilità di una vena e la sua qualità.

VASO DESTINATO ALL'ANASTOMOSI DISTALE: definizione del vaso adatto ad accogliere l'anastomosi distale del bypass in considerazione del diametro del vaso, della presenza di malattia/calcificazioni, dell'angiosoma sede della lesione ischemica, della presenza di malattia dei piccoli vasi distali che condiziona uno scarso run off (136,137).

- **La rivascolarizzazione percutanea (PTA) nei pazienti diabetici con PAD mostra risultati positivi in merito alla fattibilità, l'efficiacia tecnica, il ridotto numero di complicanze e la percentuale di salvataggio d'arto.**
- **La PTA è proponibile anche in soggetti con comorbilità, ridotta aspettativa di vita, significativo coinvolgimento tissutale a carico del piede.**
- **Un trattamento con PTA deve essere eseguito in modo tale da non precludere un successivo intervento di bypass.**
- **La chirurgia classica è indicata in caso di coinvolgimento della femorale comune e sue biforcazioni o di occlusioni estremamente lunghe (a parere dell'operatore) degli assi femoro-poplitei ed infrapoplitei**

13. Obiettivi della rivascolarizzazione

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

a. RIVASCOLARIZZAZIONE COMPLETA. Peregrin ha analizzato il successo clinico della PTA nei pazienti diabetici con ischemia critica d'arto considerando il numero di vasi infrapoplitei trattati con successo (138); il concetto che ne emerge è che la rivascolarizzazione "completa" è meglio 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. Faglia inoltre ha dimostrato che l'angioplastica delle arterie tibiali ha un risultato migliore, in termini di salvataggio d'arto, della sola riapertura della peroniera (139).

b. "WOUND RELATED ARTERY". Quando non è possibile ottenere una rivascolarizzazione completa per motivi tecnici o per la necessità di ridurre i tempi procedurali e la dose di mezzo di contrasto, gli sforzi vanno concentrati sulla cosiddetta "wound related artery", cioè la rivascolarizzazione deve mirare alla riapertura dell'arteria che irrora l'angiosoma del piede sede delle lesioni ischemiche (140,141). La rivascolarizzazione della "wound related artery" si associa a percentuali migliori di salvataggio d'arto che non quella di arterie dirette ad altri angiosomi (142,143).

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

In caso di impossibilità tecnica di trattamento delle arterie tibiali,

l'angioplastica dei rami perforanti distali della peroniera è un'opzione praticabile con successo.

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

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

14. Follow up rivascolarizzazioni

Uno degli aspetti mai sottolineati a sufficienza è la stretta relazione tra diabete e malattie cardiovascolari. Se questo è vero per la popolazione diabetica in generale, lo è ancora di piu' per quella con complicanze vascolari in atto. In particolare i pazienti diabetici con una vasculopatia periferica presentano in circa il 50 % dei casi una coronaropatia associata e nel 30% dei casi una patologia carotidea. Le due localizzazioni sono presenti contemporaneamente in circa il 15-20%.

I fattori di rischio cardiovascolare noti come l'ipercolesterolemia, l'ipertensione, il fumo sono resi piu' aggressivi dalla presenza del diabete e tanto piu' quanto il diabete è scompensato.

In considerazione del ruolo patogenetico giocato dai fattori di rischio nel

manifestarsi della malattia cardiovascolare e nella sua rapida evoluzione, è immaginabile che tali fattori possano influenzare significativamente anche la tenuta nel tempo delle procedure di rivascolarizzazione.

In letteratura vengono riportati molteplici criteri per definire il successo di un intervento di rivascolarizzazione:

- 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 pervieta' 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 gia' 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 (145).
- 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.

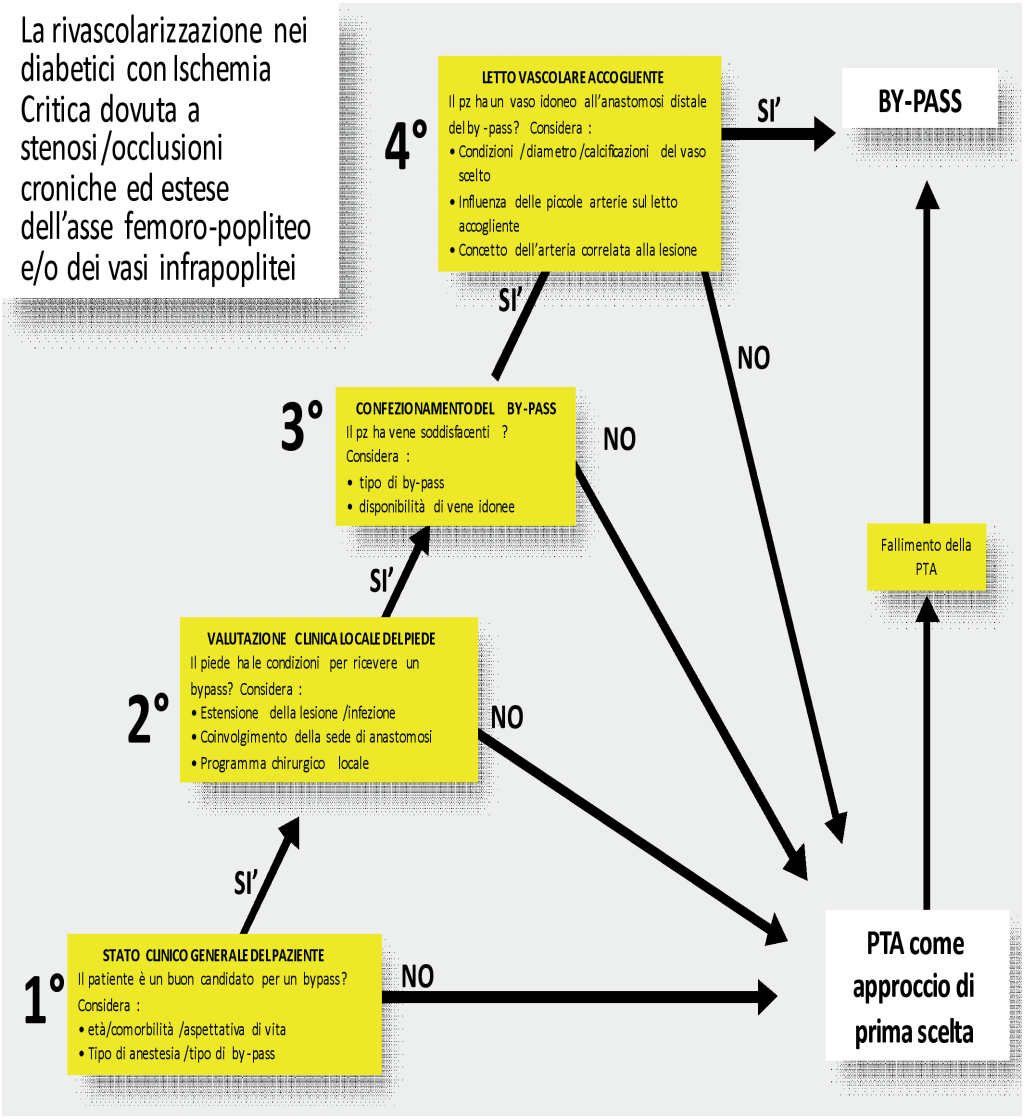
Gli esiti clinici permettono meglio degli altri di confrontare le casistiche in quanto parametri confrontabili.

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.

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.

- **Criteri tecnici: riapertura di almeno uno dei vasi di gamba fino al piede.**
- **Criteri perfusionali: delta tcPO2 pre e post rivascolarizzazione.**
- **Esiti clinici: guarigione della lesione con o senza amputazione minore, amputazioni maggiori e decessi.**
- **Il follow up deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi con rigidi schemi temporali**

Figura 1. PTA = rivascolarizzazione percutanea



Bibliografia

1) Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes. Diabet Med. 2010;27:4-14.
2) Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al; SCAR (SCreen - ing for ARteriopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. Diabet Med. 2005;22:1310-1314.
3) L. Prompers, N. Schaper, J. Apelqvist, M. Edmonds, E. Jude, D. Mauricio! L. Uccioli, V . Urbancic, K. Bakker, P . Holstein, A. Jirkovska, A. Piaggesi, G. Ragnarson-Tennvall, H. Reike, M. Spraul, K. V an Acker, J. V an Baal, F . V an Merode, I. Ferreira, M. Huijberts Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study Diabetologia (2008) 51:747-755
4) Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin. Infect. Dis. 2012 Jun; vol. 54(12) pp. e132-73
5) Scatena A, Petruzzi P, Ferrari M, Rizzo L, Cicorelli A, Berchiolli R, Goretti C, Bargellini I, Adami D, Iacopi E, Del Corso A, Cioni R, Piaggesi A Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions. Int J Low Extrem Wounds. 2012 Jun; vol. 11(2) pp. 113-9
6) Lepäntalo M, Fiengo L, Biancari F Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review Diabetes Metab Res Rev 2012; 28 (Suppl 1) : 40- 45
7) Anichini R., Lombardo F., Maggini M. Ricoveri per diabete, piede diabetico e amputazioni in Italia. In Il diabete in Italia, Graziella Bruno Editor.Edizioni Minerva Medica Torino 2012 pagg 135-140
8) Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, and Graziani L: Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. Journal of Internal Medicine. 2002;252:225–232.
9) Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, Gabrielli L, Losa S, Stella A, Gargiulo M, Mantero M, Caminiti M, Ninkovic S, Curci V, Morabito A Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005 Jun; vol. 29(6) pp. 620-7
10) Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, Sganzaroli A, Pomidossi G, Bonanomi C, Danzi GB Long-term outcomes after angioplasty

of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia.Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Mar; vol. 37(3) pp. 336-42

11) Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, Vainieri E, Simonetti G Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic.Diabetes Care. 2010 May; vol. 33(5) pp. 977-82
12) Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggesi A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Tennvall GR, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study.Diabet. Med. 2008 Jun; vol. 25(6) pp. 700-7
13) Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al . Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. J Intern Med 2002; 252 : 225 -232
14) Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Long- term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population- based cohort study . Diabetes Care 2009 May; 32 (5): 822-827
15) Gargiulo M, Maioli F, Ceccacci T , et al. What's next after optimal infrapopliteal angioplasty? Clinical and ultrasono- graphic results of a prospective single- center study . J Endovasc Ther 2008 Jun; 15 (3): 363-369.
16) Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N Peripheral arterial disease in diabetes—a review. Diabet. Med. 2010 Jan; vol. 27(1) pp. 4-14
17) Dybdahl H, Ledet T. Diabetic macroangiopathy. Quantitative histopathological studies of the extramural coronary arteries from type 2 diabetic patients. Diabetologia.1987;30:882–886
18) Rasmussen LM, Heickendorff L. Accumulation of fibronectin in aortas from diabetic patients. A quantitative immunohistochemical and biochemical study. Lab Invest.1989;61:440– 446
19) Andresen JL, Rasmussen LM, Ledet T. Diabetic Macroangiopathy and atherosclerosis. Diabetes.1996;45(Suppl 3):S91– S94
20) Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, et al. Medial Artery Calcification: A Neglected Harbinger of Cardiovascular Complications in Non–Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol.1996;16:978-983
21) Shanahan CM, Cary NRB, Salisbury JR et al. Medial Localization of Mineralization-Regulating Proteins in Association With Mönckeberg's Sclerosis: Evidence for Smooth Muscle Cell–Mediated Vascular Calcification. Circulation.1999;100:2168-2176
22) Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by in-

sulin and TNF- . Diabetologia. 2005;48:561–568
23) Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al.Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation 1999;99:2239–2242.
24) Weihrauch D, Lohr NL, Mraovic B, et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiostatin. Circulation. 2004;109:2343-2348.
25) Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. Cardiovasc Res. 2001;49:554-560.
26) Ada W.Y. Chung, York N. Hsiang, Lise A. Matzke, Bruce M. McManus, Cornelis van Breemen, and Elena B. Okon. Reduced Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Paralleled With the Increased Angiostatin Expression Resulting From the Upregulated Activities of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Human Type 2 Diabetic Arterial Vasculature. Circ Res. 2006;99:140-148.
27) Boodhwani M, Sodha NR, Mieno S, et al. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes. Circulation. 2007;116(11 Suppl):I31-37.
28) van Golde JM, Ruiter MS, Schaper NC, et al. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes. Diabetes. 2008;57:2818-2823.
29) Ruiter MS, van Golde JM, Schaper NC, Stehouwer CD, Huijberts MS. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. Clinical Science. 2010;119:225–238.
30) Schalkwijk C.G. and Stehouwer C.D. Vascular complications of diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. Clin . Sci. 2005; 109, 143-59
31) Sjoholm A. and Nystrom T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2006; 22, 4-10
32) Huysman F., Mathieu C. Diabetes and Peripheral Vascular Disease. Acta Chir Belg 2009; 109, 587-94
33) Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. Epidemiology, Pathophysiology, and Management. JAMA 2002; 15, 2570-81
34) Riuter M.S., Van Golde J.M., Stehouwer C.D., Huijbertrs M.S. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. Clinical Science 2010; 119, 225-38
35) American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26, 3333-3341
36) Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N., Boulton A.J.M. Peripheral Arteial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. A comparison of severity and outcome. Diabetes Care 2001; 24, 1433-37
37) Ciavarella A., Silletti A., Mustacchio A., Gargiulo M., Galaverni M.C., Stella A., Vannini P. Angiographic Evaluation of The Anatomic Pattern of Arterial Ob-

structions in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. Diabetic Medicine 1993; 19, 586-89

38) Graziani L., Silvestro A., Bertone V., Manara E., Andreini R., Sigala A., Mingardi R., De Giglio R. Vascular involvement in Diabetic Subjects with Ischemic Foot Ulcer: A New Morphologic Categorization of Disease Severity. Eur J Vasc Endovascular Surg 2007; 33, 453-60
39) Faglia E., Favales F., Quarantiello A., Calia P., Paratore C., Brambilla G., Raompoldi A., Morabito A. Angiographic Evaluation of Peripheral Arterial Occlusive Disease and Its Role as a Prognostic Determinant for Major Amputation in Diabetic Subjects with Foot Ulcers. Diabetes Care 1998; 21, 625-30
40) Armstrong DG, Peters EJ. Classification of wounds of the diabetic foot. Curr. Diab. Rep. 2001 Dec; vol. 1(3) pp. 233-8
41) Norgren L, Hiatt WR, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR.on behalf of the TASC II Working Group. Journal of Vascular Surgery 2007; S5A-S67A
42) Ouriel K. Peripheral arterial disease. Review. Lancet 2001; 358: 1257-64
43) Leibson CL, Ransom JE, Olson W. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. Diabetes Care 2004; 27(12): 2843-49
44) Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care 2006; 29(3): 575-80
45) Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ et al. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. Am Heart J. 1990; 120(5): 1073-77
46) Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davery JA, Barrett EJ, Wittlin SD, Heller GV, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. The Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators (DIAD). Diabetes Care 2004; 27: 1954-61
47) Zellweger MJ. Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes. Herz 2006; 31, 240-45
48) Ndip A, Lavery LA, Boulton AJ. Diabetic foot disease in people with advanced nephropathy and those on renal dialysis. Curr Diab Rep 2010; 10, 283-90
49) Lepantalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28, 40-45
50) Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Alicandri A, Parrinello G, Manganoni A. percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effictive in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. Nephrol Dial Transplant 2007; 22, 1144-49
51) Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity , specificity , and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. Circulation. 1985;71:516-522

52) Jan Apelqvist, MD, PhD,a Targ Elgzyri, MD,a Jan Larsson, MD, PhD,b Magnus Löndahl, MD, PhD,a Per Nyberg, MD, PhD,c and Johan Thörne, MD, PhD Factors related to outcome of neuroischemic/ ischemic foot ulcer in diabetic patients J Vasc Surg 2011;53:1582-8.
53) Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach M. Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Car e.1998;21:2161-2177.
54) Faglia E. Characteristics of Peripheral Arterial Disease and Its Relevance to the Diabetic Population The International Journal of Lower Extremity Wounds 2011;10(3) 152-166
55) Tasci I Best practice in ankle brachial index measurement.J Wound Ostomy Continence Nurs. 2012 May-Jun; vol. 39(3) pp. 238
56) Orchard J, Strandness DE Jr . Assessment of peripheral vas- cular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 1993;16:1199-1209.
57) Young MJ, Adams JE, Anderson GF , Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. Diabetologia. 1993;36:615-621.
58) Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy . Diabetologia. 2009;52:2478-248
59) Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose F A, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. Diabetologia. 1988;31:16-23.
60) InterIx JH, Miller RG, Criqui MH, Orchard TJ Test characteristics of the ankle-brachial index and ankle-brachial difference for medial arterial calcification on X-ray in type 1 diabetes. Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery and National Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter. 2012 May 4
61) Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE Utility of Toe-brachial Index for Diagnosis of Peripheral Artery Disease.Arch Plast Surg. 2012 May; vol. 39(3) pp. 227-31
62) Ballad JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. J V asc Surg.1995;22:485-490.
63) Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V , Somalvico F . Evaluation of feasibility of ankle pressure and foot oximetry values for the detection of critical limb ischemia in diabetic patients. V asc Endovascular Surg. 2010;44:184-189.
64) Collins R, Burch J, Cranny G, et al. Duplex ultrasonography , magnetic resonance angiography , and computed tomog- raphy angiography for diagnosis and

assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review . BMJ.2007;334:1257-1266.

65) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) J Vasc Interv Radiol 2006; 17:1383-1398

66) Bradbury AW, Adam DJ. Diagnosis of peripheral arterial disease of the lower limb. BMJ 2007;334 :1229e 30.

67) Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US e a meta-analysis. Radiology 2000;216 :67 e 77.

68) Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. Semin Vasc Surg 2007; 20 :15 e 28.

69) Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, Rahmouni A, Becquemin JP, Luciani A Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography.AJR Am J Roentgenol. 2005 Dec; vol. 185(6) pp. 1641-50

70) Met R, Bipat S, Legemate DA, et al . Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2009;301 :415 e 24.

71) Henrik S. Thomsen a Contrast media safety:An update European Journal of Radiology 80 (2011) 77-82

72) Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2010

73) Piaggesi A, Vallini V, Iacopi E, Tedeschi A, Scatena A, Goretti C, Rizzo L Iloprost in the management of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. Minerva Cardioangiol. 2011 Feb; vol. 59(1) pp. 101-8

74) Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, Akl EA, Olav Vandvik P, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA, American College of Chest Physicians Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.Chest. 2012 Feb; vol. 141(2 Suppl) pp. e669S-90S

75) Ferreiro JL, Angiolillo DJ Challenges and Perspectives of Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Diseases. Current pharmaceutical design. 2012 Jun 19;

76) Balasubramaniam K, Viswanathan GN, Marshall SM, Zaman AG Increased atherothrombotic burden in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome: a review of antiplatelet therapy. Cardiol Res Pract. 2012; vol. 2012 pp. 909154

77) Dicka F.,. Riccob J.B, Daviesc A.H., Cao P., Setacci C., de Donato G., Beckerg F.,

Robert-Ebadi H., Ecksteinh H.H., de Rango P., Diehm N, Schmidli JTeraa, M. , Moll F.L, Lepantalo M., Apelqvist J. Chapter VI: Follow-up after revascularisation. Eur J Vas Surg. 2011 Dec; Suppl 2: S75-S90.

78) Hoger Lawall, Peter Bramlage, and Berthold Amann: Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy. J Vasc Surg 2011; 53: 445.453

79) P. Modugno, C.M. De Filippo, E. Caradonna et all.: Autologous bone marrow stem cells trasplantation in patients with critical limb ischemia not eligible for revascularization. Ital. J Vasc Endovasc Surg 2011; vol 18: 73-79

80) McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, Pecoraro RF The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? Diabetes Care. 1995 Feb; vol. 18(2) pp. 216-9

81) Jan Apelqvist, MD, PhD,a Targ Elgzyri, MD,a Jan Larsson, MD, PhD,b Magnus Löndahl, MD, PhD,a Per Nyberg, MD, PhD,c and Johan Thörne, MD, PhD Factors related to outcome of neuroischemic/ ischemic foot ulcer in diabetic patients J Vasc Surg 2011;53:1582-8

82) Norgren L, Hiatt WR, Harris KA, Lammer J, TASC II Working Group TASC II section F on revascularization in PAD. J. Endovasc. Ther. 2007 Oct; vol. 14(5) pp. 743-4

83) Faglia E., Clerici G.,Caminiti M. Et al. Predictive values recorded of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with criticai limb ischemia. Eur J Vasc Endovascolare Surg 2007, 33:731-6

84) Apelqvist J Diagnostics and treatment of the diabetic foot. Endocrine. 2012 Jun; vol. 41(3) pp. 384-97

85) Setacci C. Time is tissue. J Endovasc Ther. 2012 19(4):515-6

86) Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes.J Foot Ankle Surg. 2006 Jul-Aug; vol. 45(4) pp. 220-6

87) van Baal JG Surgical treatment of the infected diabetic foot. Clin. Infect. Dis. 2004 Aug 1; vol. 39 Suppl 2 pp. S123-8

88) Söderström MI, Arvela EM, Korhonen M, Halmesmäki KH, Albäck AN, Biancari F, Lepäntalo MJ, Venermo MA Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis. . Ann. Surg. 2010 Nov; vol. 252(5) pp. 765-73

89) Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ, International Working Group on Diabetic foot. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of periph-

eral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011.Diabetes Metab. Res. Rev. 2012 Feb; vol. 28 Suppl 1 pp. 236-7

90) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic).J. Am. Coll. Cardiol. 2006 Mar 21; vol. 47(6) pp. 1239-312

91) Schleiffer T , Hölken H, Brass H. Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage of nephropathy . J Diabetes Compl 19 98 ; 12 :10-109

92) Ndip A, Lavery LA, Boulton AJDiabetic foot disease in people with advanced nephropathy and those on renal dialysis.Curr. Diab. Rep. 2010 Aug; vol. 10(4) pp. 283-90

93) Ndip A, Rutter MK, Vileikyte L, Vardhan A, Asari A, Jameel M, Tahir HA, Lavery LA, Boulton AJ Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease.Diabetes Care. 2010 Aug; vol. 33(8) . 1811-6

94) Jaar BG, Astor BC, Berns JS, Powe NR. Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularizа- tion in hemodialysis patients. Kidney Int 2004; 65 (2): 613- 620

95) Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P , et al . Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study . Diabetologia 2009; 52 (3): 398-407 .

96) Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Fiedrichs S, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Valk G, Zierler RE, Schaper NC A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease.Diabetes Metab. Res. Rev. 2012 Feb; vol. 28 Suppl 1 pp. 179-217

97) Johnson BL, Glickman MH, Bandyk DF, Esses GE. Failure of foot salvage in patients with end-stage renal disease after surgical revascularization. J Vasc Surg 1995; 22 : 280 - 285.

98) Venermo M, Biancari F, Arvela E, Korhonen M, Söderström M, Halmesmäki K, Albäck A, Lepäntalo M The role of chronic kidney disease as a predictor of outcome after revascularisation of the ulcerated diabetic foot.Diabetologia. 2011 Dec; vol. 54(12) pp. 2971-7

99) Leers SA, Reifsnyder T , Delmonte R, Caron M. Realistic expectations for pedal bypass grafts in patients with end-stage renal disease. J Vasc Surg 1998; 28 :976-980.

100) Hoshino J, Fujimoto Y, Naruse Y, Hasegawa E, Suwabe T, Sawa N, Takemoto F, Ishiwata S, Ohno M, Ubara Y, Yamagata K, Takaichi K Characteristics of revascularization treatment for arteriosclerosis obliterans in patients with and without hemodialysis.Circ. J. 2010 Nov; vol. 74(11) pp. 2426-33

101) Rabellino M, Aragón-Sánchez J, González G, Zander T, Baldi S, Garcia-Nielsen L, Armas-Suarez S, Barbero P, Luis-Rodríguez D, Maynar M Is endovascular revascularisation worthwhile in diabetic patients with critical limb ischemia who also have end-stage renal disease?Diabetes Res. Clin. Pract. 2010 Dec; vol. 90(3) pp. e79-81

102) Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Alicandri A, Parrinello G, Manganoni A Percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2007 Apr; vol. 22(4) pp. 1144-9

103) Meloni M, Gandini R,Giurato L, Pampana E., Ruotolo V, Izzo V,S Fabiano, C. Del Giudice, Uccioli L.Outcomes after Pta in ESRD diabetic patients. DFSG Meeting Postdam 28-30 settembre 2012

104) Weis-Müller BT, Römmler V, Lippelt I, Porath M, Godehardt E, Balzer K, Sandmann W Critical chronic peripheral arterial disease: does outcome justify crural or pedal bypass surgery in patients with advanced age or with comorbidities? Ann Vasc Surg. 2011 Aug; vol. 25(6) pp. 783-95

105) Jämsén T, Manninen H, Tulla H, Matsi P. The final outcome of primary infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty in 100 consecutive patients with chronic critical limb ischemia. J Vasc Interv Radiol 2002;13(5):455–63

106) Ramdev P, Rayan SS, Sheahan M, Hamdan AD, Logerfo FW, Akbari CM, Campbell DR, Pomposelli FB Jr. A decade experience with infrainguinal revascularization in a dialysis-dependent patient population. J Vasc Surg 2002;36(5):969–74

107) Jacqueminet S, Hartemann-Heurtier A, Izzillo R, Cluzel P, Golmard JL, Ha Van G, Koskas F, Grimaldi A. Percutaneous transluminal angioplasty in severe diabetic foot ischemia: outcomes and prognostic factors. Diabetes Metab 2005;31:370–5

108) Sigala F, Menenakos P, Sigalas P, Baunach CH, Langer ST, Papalambros E, Hepp W. Transluminal angioplasty of isolated crural arterial lesions in diabetics with critical limb ischemia. VASA 2005;34:186-91

109) Bargellini I, Petruzzi P, Scatena A, Cioni R, Cicorelli A, Vignali C, Rizzo L, Piaggesi A, Bartolozzi C. Primary infrainguinal subintimal angioplasty in diabetic patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31(4):713–22

110) Dosluoglu HH, Cherr GS, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Peroneal artery-only runoff following endovascular revascularizations is effective for limb salvage in patients with tissue loss. J Vasc Surg 2008;48(1):137–43

111) Graziani L, Piaggesi A Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy:review article. Catheter cardiovasc Interv 2010;75(3):433-43
112) Pua U, Wong DE. Angioplasty in critical limb ischaemia: one-year limb salvage results. Ann Acad Med Singapore 2008;37(3):224–9
113) Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, Caminiti M, Curci V, Quarantiello A, Lupattelli T, Morabito A. Long term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population based cohort study. Diabetes Care 2009;32(5):822–27
114) Werneck CC, Lindsay TF. Tibial angioplasty for limb salvage in high-risk patients and cost analysis. Ann Vasc Surg 2009;23(5):554–9
115) Alexandrescu V, Hubermont G, Philips Y, Guillaumie B, Ngongang Ch, Coessens V, Vandenbossche P, Coulon M, Ledent G, Donnay JC. Combined primary subintimal and endoluminal angioplasty for ischaemic inferior-limb ulcers in diabetic patients: 5-year practice in a multidisciplinary 'diabetic-foot' service. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;37(4):448–56
116) Hering J, Angelkort B, Keck N, Wilde J,Amann B. Long-term outcome of successful percutaneous transluminal angioplasty of the fibular artery in diabetic foot syndrome and single-vessel calf perfusion depends on doppler wave pattern at the forefoot. Vasa 2010; 39(1):67–75
117) Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, Skillman JJ, Logerfo FW. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: Analysis of outcome in more than 1000 cases. J Vasc Surg 2003;37:307-1
118) Pomposelli FB Jr, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, Miller A, LoGerfo FW. Dorsalis pedis arterial bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. J Vasc Surg 1995;21(3): 375–84
119) Capek P, McLean GK, Berkowitz HD Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. Circulation 1991; 83(2 Suppl):170-80
120) Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. J Vasc Surg 2008;47(5):975-81
121) Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, Caminiti M, Curci V, Lupattelli T, Morabito A. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;32:484-90
122) Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Losa S, Vitiello R, Lupattelli T, Somalvico F. Angioplasty for diabetic patients with failing bypass graft or residual critical ischemia after bypass graft. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;36(3):331-8
123) Dick F, Diehm N, Galimanis A, Husmann M, Schmidli J, Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: in-

fluence of diabetes mellitus on clinical outcome. J Vasc Surg 2007;45(4):751-61
124) Gandini R, Chiappa R, Di Primio M, Di Vito L, Boi L, Tsevegmid E, Simonetti G. Recanalization of the native artery in patients with bypass failure. Cardiovasc Intervent Radiol 2009;32(6):1146-53
125) White CJ, Gray WA. Endovascular Therapies for Peripheral Arterial Disease: An Evidence-Based Review. Circulation 2007;116:2203-15
126) Schwarzwalder U, Zeller T. Below-the-knee revascularization. Advanced techniques. J Cardiovasc Surg (Torino) 2009;50(5):627-34
127) Gandini R, Volpi T, Pampana E, Uccioli L, Versaci F, Simonetti G. Applicability and clinical results of percutaneous transluminal angioplasty with a novel, long, conically shaped balloon dedicated for below-the knee interventions. J Cardiovasc Surg (Torino) 2009;50(3):365-71
128) Ferraresi R, Centola M, Biondi-Zoccai G. Advances in below-the-knee drug-eluting balloons. J Cardiovasc Surg (Torino) 2012;53(2):205-13
129) Gandini R, Uccioli L, Spinelli A, Del Giudice C, Da Ros V, Volpi T, Meloni M, Simonetti G. Alternative Techniques for Treatment of Complex Below-the Knee Arterial Occlusions in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia. Cardiovasc Intervent Radiol 2012 Jan 26
130) Airoldi F, Vitiello R, Losa S, Tavano D, Faglia E Retrograde recanalization of the anterior tibial artery following surgical vessel exposure: a combined approach for single remaining infragenicular vessel.J Vasc Interv Radiol. 2010 Jun; vol. 21(6) pp. 949-50
131) Spinelli F, Stilo F, Benedetto F, De Caridi G, La Spada M. Early and one-year results of infrainguinal bypass after failure of endovascular therapy. Int Angiol 2011;30:156-63
132) Nolan BW, De Martino RR, Stone DH, Schanzer A, Goodney PP, Walsh DW, Cronenwett JL; Vascular Study Group of New England. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. J Vasc Surg 2011;54(3):730-5
133)Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J, Mahler F, Baumgartner I. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;31:59-63
134) Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, Klaeffling C, Bausback Y, Bräunlich S, Botsios S, Kruse HJ, Varcoe RL, Kum S, Scheinert D. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease. Catheter Cardiovasc Interv 2010;76(7):1047-54
135) Gargiulo M, Giovanetti F, Bianchini Massoni C, Freyrie A, Faggioli G, Muccini N, Stella A. Bypass to the ankle and foot in the era of endovascular therapy of tibial

disease. Results and factors influencing the outcome. J Cardiovasc Surg (Torino) 2012 Apr 20 [Epub ahead of print]

136) Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al: Vascular Involvement in Diabetic Subjects with Ischemic Foot Ulcer: A New Morphologic Categorization of Disease Severity. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33:453-60

137) Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? Ann Vasc Surg 2009;23:367-73

138) Peregrin JH, Koznar B, Kovác J, Lastovicková J, Novotný J, Vedlich D, Skibová J. PTA of infrapopliteal arteries: long-term clinical follow-up and analysis of factors influencing clinical outcome. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:720-5

139) Faglia E, Clerici G, Clerissi J. Mantero M, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Lupattelli T, Morabito A. When is a technically successful peripheral angioplasty effective in preventing above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischaemia? Diabetic Med 2007;24;823–9

140) Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. Br J Plast Surg 1987;40(2):113-4

141) Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. Plast Reconstr Surg 2006;117:261S-293S

142) Iida O, Nanto S, Uematsu M, Ikeoka K, Okamoto S, Dohi T, Fujita M, Terashi H, Nagata S. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. Catheter Cardiovasc Interv 2010;75:830-6

143) Alexandrescu V, Vincent G, Azdad K, Hubermont G, Ledent G, Ngongang C, Filimon AM. A reliable approach to diabetic neuroischemic foot wounds: below-the-knee angiosome-oriented angioplasty. J Endovasc Ther 2011;18:376-87

144) Graziani L, Silvestro A, Monge L, Boffano GM, Kokaly F, Casadidio I, Giannini F. Transluminal Angioplasty of Peroneal Artery Branches in Diabetics: Initial Technical Experience Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31:49–55

145) Caselli A, Latini V, Lapenna A, Di Carlo S, Pirozzi F, Benvenuto A, Uccioli LTranscutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers.Diabet. Med. 2005 Apr; vol. 22(4) pp. 460-5

Stampato
nel mese di dicembre 2012
•••••
tipografia l'Economica
Campobasso