

Dott.ssa Paola Vasta Tramontana

**VALUTAZIONE DEL RISCHIO ULCERATIVO DEL PIEDE IN UNA
POPOLAZIONE DI SOGGETTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2**

Tesi di dottorato

Relatore:

Chiar.mo Prof. S. Squatrito

INDICE

INTRODUZIONE	p. 01
EPIDEMIOLOGIA	p. 03
FATTORI DI RISCHIO DEL PIEDE DIABETICO:	p. 03
• NEUROPATIA PERIFERICA	p. 03
1) <i>EPIDEMIOLOGIA</i>	p. 03
2) <i>FISIOPATOLOGIA</i>	p. 03
3) <i>CLINICA E TEST DIAGNOSTICI DEL PIEDE NEUROPATICO</i>	p. 05
• ARTERIOPATIA PERIFERICA	p. 06
1) <i>EPIDEMIOLOGIA</i>	p. 06
2) <i>FISIOPATOLOGIA</i>	p. 06
3) <i>CLINICA E TEST DIAGNOSTICI DEL PIEDE ISCHEMICO</i>	p. 07
• DEFORMITA'	p. 08
ULCERA DEL PIEDE DIABETICO.....	p. 08
AMPUTAZIONI	p. 09
RAZIONALE DELLA TESI	p. 11
OBIETTIVO DELLO STUDIO	p. 13
PAZIENTI E METODI	p. 13
POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO	p. 14
METODI STATISTICI	p. 14
RISULTATI	p. 15
DISCUSSIONE	p. 20
TABELLA 1	p. 23
TABELLA 2	p. 24
TABELLA 3	p. 25
BIBLIOGRAFIA	p. 26

Introduzione

Le lesioni a carico del piede rappresentano una delle principali complicanze croniche del diabete mellito e colpiscono circa il 15% dei diabetici durante il decorso della malattia (1).

Questa complicanza definita come "Piede diabetico" rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica nel mondo occidentale (2) e la più frequente causa di ospedalizzazione tra i diabetici contribuendo in maniera significativa ai costi assistenziali diretti ed indiretti legati alla malattia (3,4). Questi dati, che già adesso sottostimano il reale problema, sono destinati a crescere nel prossimo futuro in relazione all'aumento dell'incidenza del diabete e della aspettativa di vita dei pazienti.

Epidemiologia

Si stima che un diabetico ha un rischio di andare incontro ad amputazione 20 volte superiore a quello di un non diabetico (5,6).

Studi retrospettivi suggeriscono che un'ulcera al piede preceda il 71-85% delle amputazioni nei diabetici (1).

Per la popolazione diabetica le lesioni ulcerative rappresentano quindi una complicanza caratterizzata da elevata morbilità e mortalità.

Nel mondo si calcola una prevalenza di ulcere del piede del 4-10% ed un'incidenza del 2.5-5.9% (7,8,9); il 20-30% di queste lesioni ulcerative tende a cronicizzare comportando lunghe ospedalizzazioni ed un notevole consumo di risorse. Questo dato è certamente sottostimato perché la maggior parte degli studi sono basati su casistiche di pazienti di età inferiore a 50 anni.

Fattori di rischio dell'ulcera diabetica: neuropatia periferica

Epidemiologia

E' accordo unanime che il più importante fattore di rischio è la presenza di neuropatia sensitivo-motoria periferica (10,11).

La prevalenza della neuropatia periferica stimata varia dal 30 al 70% a seconda delle popolazioni studiate, delle definizioni e dei criteri diagnostici adottati (12). Tale prevalenza aumenta con la durata di malattia e in presenza di uno scarso compenso metabolico (13).

Uno studio multicentrico italiano condotto su pazienti diabetici di tipo 2, che ha coinvolto 109 centri diabetologici per un totale di 8757 pazienti reclutati, riporta una prevalenza di neuropatia periferica del 32.3% e dimostra come la severità della malattia aumenti con l'aumentare dell'età e della durata del diabete.

Nello studio UKPDS, il 12.3% dei diabetici era già affetto alla diagnosi da tale complicanza, che interessava un terzo dei pazienti dopo 12 anni di follow-up (15).

Fisiopatologia

E' stato già affermato che la neuropatia periferica rappresenta uno dei fattori più importanti, forse il più importante, nello sviluppo delle ulcere del piede (10,11).

Questa forma di neuropatia si caratterizza per il contemporaneo coinvolgimento di tutte e tre le componenti: motoria, sensitiva, vegetativa.

La neuropatia motoria comporta una deformazione del piede causata dalla

progressiva perdita del tono muscolare e successiva atrofia dei muscoli intrinseci. Ciò determina una modifica dei rapporti tra muscoli flessori ed estensori specie delle piccole articolazioni metatarso-falangee ed interfalangee, che assumono un atteggiamento in iperestensione dorsale favorendo la comparsa di lussazioni e sub-lussazioni. Queste alterazioni conducono allo sviluppo di deformità tipiche della neuropatia come dita ad artiglio o a martello, e causano accentuazione dell'arco plantare con aumento del carico pressorio, specie a livello delle teste metatarsali. Il piede di conseguenza presenterà appoggi patologici con aree di ipercarico che, se non corrette, potranno determinare la comparsa prima di ipercheratosi e poi di ulcerazione plantare.

La neuropatia sensitiva si manifesta clinicamente con una ridotta capacità di sentire il dolore che è stato considerato uno dei fattori di rischio primari nello sviluppo di lesioni del piede neuropatico.

Da un punto di vista temporale la neuropatia sensitiva si manifesta con un'iniziale riduzione della sensibilità vibratoria a cui segue la perdita della sensibilità tattile, dolorifica e termica fino alla completa anestesia.

La perdita di fibre sensitive e motorie di grosso calibro diminuisce la sensibilità tattile superficiale e propriocettiva; da quest'ultimo deficit derivano andatura atassica ed instabilità come pure debolezza dei muscoli delle mani e dei piedi. L'interessamento delle fibre di piccolo calibro riduce la percezione dolorifica e termica, provocando ripetute lesioni. Le tipiche parestesie o disestesie neuropatiche (le prime sono sensazioni fastidiose che si verificano spontaneamente, le seconde sono parestesie da contatto) si possono accompagnare ad interessamento delle fibre sia di piccolo che di grosso calibro (16,17).

Il deficit della percezione termica, che è veicolata dalle piccole fibre mieliniche che possono essere danneggiate precocemente nel diabete, può costituire il primo segno nello sviluppo di neuropatie. I difetti della sensibilità termica possono prodursi indipendentemente da quelli della percezione vibratoria e possono riflettere difetti simili nelle piccole fibre autonome periferiche.

Appare chiaro come la perdita della sensibilità rivesta un ruolo chiave nell'insorgenza dell'ulcera al piede motivo per cui il diabete si differenzia da altre patologie come l'artrite reumatoide, dove se pur presenti importanti deformità del piede, e quindi zone di alterato carico plantare, come si verifica nella neuropatia periferica, non si ha formazione di ulcere perchè la sensibilità è conservata.

La neuropatia autonoma (denervazione del simpatico) causa importanti alterazioni strutturali del piede con interessamento di esso a tutto spessore, e cioè dalla cute alle ossa.

Il coinvolgimento del sistema nervoso vegetativo comporta la scomparsa della sudorazione cutanea con il manifestarsi di pelle squamosa e secca, facilmente fissurabile, attraverso cui si può sviluppare, favorita anche da modificazioni del pH cutaneo, un'infezione.

Inoltre, la denervazione simpatica influenza negativamente il circolo periferico del piede; infatti, da un lato, è responsabile della perdita del tono vasocostrittore, dell'aumento del flusso plasmatico cutaneo con conseguente aumento della temperatura del piede e comparsa di edemi, dall'altro favorisce l'apertura degli shunt artero-venosi con passaggio di sangue dal territorio arterioso a quello venoso; ciò determina un ridotto apporto nutrizionale al parenchima osseo che è responsabile di alterazioni del trofismo e successiva grave osteoporosi. Pertanto le ossa si presentano più fragili, più suscettibili a traumi anche minimi (anche dovuti all'alterato appoggio), con comparsa di microfratture che sono responsabili di importanti deformità e di lussazioni articolari (specie dell'articolazione tibio-tarsica, astragalo-calcaneare e delle articolazioni del tarso) che culminano negli stadi più avanzati nell'osteopatia di Charcot (18,19).

Clinica e test diagnostici per la valutazione del piede neuropatico

La neuropatia periferica è definita come la presenza di sintomi e/o segni di disfunzione dei nervi periferici in persone con diabete con l'esclusione di altre cause (20).

- Clinica:

La clinica del piede neuropatico non complicato è caratterizzata da numerosi sintomi e segni clinici (21,22).

-Sintomi: i sintomi di neuropatia periferica sono numerosi sebbene non specifici, e ci consentono di fare diagnosi solo se in associazione con la positività di altri parametri. Sono presenti a livello del piede iperestesiie cutanee, formicolii, riduzione della sensibilità fino alla anestesia; tipica è la loro distribuzione distale e simmetrica "a calzino".

-Segni: i segni più indicativi riguardano la cute, il tono dei muscoli e la morfologia del piede; di contro il distretto circolatorio è indenne come è deducibile dalla presenza dei polsi arteriosi periferici. Per quanto riguarda la cute, essa si presenta secca, desquamata, fissurata, ma di colorito normale. I muscoli del piede, specie gli interossei, si presentano atrofici; l'atrofia muscolare causa la comparsa di tipici profondi solchi tra i metatarsi, segno molto tipico di neuropatia. Come già detto tuttavia è la morfologia del piede ad essere profondamente alterata. I quadri più caratteristici sono rappresentati dal piede con dita ad artiglio o a martello, alluce valgo, dita sovrapposte, piede cavo e nelle forme più gravi si ha il "piede di Charcot" (18).

- Test diagnostici:

-Test quantitativi di sensibilità: l'utilizzo dei test quantitativi di sensibilità rappresenta lo strumento diagnostico più valido per stabilire il rischio di ulcera. Questi test permettono di valutare la sensibilità tattile, vibratoria e termica. Uno dei test diagnostici più semplici e specifici per stabilire il rischio di ulcerazione del piede è l'utilizzo del monofilamento di Semmes-Weinstein (23,24). Questo test valuta la sensibilità tattile profonda e si avvale dell'uso di fili di nylon di spessore variabile. La forza applicata al filamento (cioè la forza necessaria per ottenere una deformazione è direttamente proporzionale allo spessore del monofilamento stesso) è trasmessa alla cute del piede. Il monofilamento più in uso nella pratica clinica è quello di 10 gr (spessore 5.07) che sviluppa sulla superficie del piede una forza di 5 gr; esso viene poggiato su nove punti del piede. Il punteggio definisce l'insensibilità del piede e quindi il rischio di ulcera.

La sensibilità vibratoria viene valutata con il biotesiometro che trasmette una vibrazione a 120 Hz attraverso un pistoncino di plastica del diametro di 1.3 cm (25). Le sedi più comunemente testate sono l'alluce (superficie dorsale ed apice) ed il malleolo interno ed esterno; questa metodologia è ampiamente utilizzata in clinica e il valore soglia di percezione vibratoria (VPT) uguale o superiore a 25 volt sembra essere quello che identifica in maniera migliore i pazienti a rischio di ulcerazione, associandosi ad un aumento del rischio ulcerativo che nelle diverse casistiche riportate va da 5 al 15 volte (26).

Quello che bisogna sottolineare è che lo scopo della valutazione non è una diagnosi di neuropatia, ma una valutazione del livello di gravità della neuropatia stessa. Quindi chi sente il filamento di 10 gr ed ha una VPT <25 può avere una neuropatia periferica, ma il livello di gravità non è tale da indurre un rischio.

La sensibilità termica viene valutata con il "Termoskin" o con il "Termocross". Questi strumenti presentano grossi limiti di ripetibilità e sono utilizzati solo a scopo scientifico (27,28).

-Test elettrofisiologici di neuropatia sensitivo-motoria: test diagnostici più sensibili ma meno specifici sono i test elettrofisiologici. L'elettrofisiologia è la tecnica più oggettiva,

più sensibile e più riproducibile per registrare le alterazioni anche modeste a carico dei nervi sensitivi, che si manifestano prima ancora che si rendano evidenti i segni e i sintomi clinici di neuropatia. Tuttavia questa metodica è scarsamente specifica, data la sua positività in altre forme di neuropatia non diabetica. L'elettrofisiologia valuta la velocità di conduzione, l'ampiezza e la dispersione dei potenziali evocati delle fibre sensitive (grandi fibre mieliniche). Nella pratica clinica il nervo che si utilizza per testare lo stato del sistema nervoso sensitivo dell'arto inferiore è il nervo surale.

Per quanto riguarda la diagnostica dei nervi motori, per l'arto inferiore il nervo esaminato è lo sciatico popliteo esterno. Tra gli altri metodi elettrofisiologici ricordiamo l'elettromiografia con cui possiamo registrare l'attività elettrica dei muscoli intrinseci del piede. Tuttavia questa metodica a causa della sua invasività non è comunemente effettuata.

Fattori di rischio del piede diabetico: arteriopatia periferica

Epidemiologia

L'arteriopatia periferica è fortemente correlata al DM tipo 2 e negli ultimi anni si è assistito ad un aumento della sua prevalenza come conseguenza della diffusione epidemiologica della malattia diabetica.

Numerosi studi hanno infatti riportato una maggiore prevalenza ed incidenza di arteriopatia ostruttiva periferica nei diabetici, rispetto ai non diabetici (29).

Sia utilizzando criteri clinici, come la claudicatio, sia tecniche doppler, si è osservato che l'arteriopatia periferica è circa 4 volte più frequente nei soggetti diabetici rispetto alla popolazione generale. Responsabile di ciò sembra essere la maggior prevalenza nel diabetico dei più comuni fattori di rischio cardiovascolare, quali il fumo, l'ipertensione e la dislipidemia. In particolare, l'accumulo di colesterolo sulle pareti dei vasi è il momento chiave della aterogenesi.

La prevalenza di vasculopatia periferica nei soggetti diabetici è stata stimata intorno al 10-20% nella maggior parte degli studi.

Uno studio italiano a tal proposito ha dimostrato una prevalenza superiore al 20% nei soggetti con DM tipo 2 (30).

L'arteriopatia periferica è considerata un marker di patologia aterosclerotica generalizzata sistemica che coinvolge i vasi coronarici, cerebrali e renali comportando quindi per il paziente che ne è affetto un elevato rischio di eventi quali infarto, stroke e morte (31). La riduzione dell'indice di Windsor (ABI <0.9) è infatti considerato un importante fattore predittivo di rischio di morbidità cardiovascolare e mortalità (32).

Fisiopatologia

Le alterazioni vascolari hanno un ruolo significativo in circa il 20-30% dei casi di piede diabetico e sono le patologie più gravi per la difficoltà del trattamento terapeutico, che se non adeguato e tempestivo, può portare in breve tempo all'amputazione (33).

La malattia vascolare nei diabetici presenta caratteristiche peculiari: frequenza simile nei due sessi (rapporti maschi/femmine 2:1), esordio nell'età adulta, predilezione bilaterale delle arterie della triforcazione poplitea (tibiali anteriori e posteriori, interossee) dove le ostruzioni e/o stenosi sono multisegmentali e coinvolgono anche i circoli collaterali (34).

La prevalente compromissione delle arterie infrapoplitee contribuisce alla maggior frequenza delle lesioni ischemiche del piede diabetico, perché queste arterie possiedono minori capacità di sviluppare circoli collaterali rispetto alle arterie più prossimali. Essa si riflette, inoltre, negativamente sulle possibilità di attuare interventi di angioplastica e di rivascularizzazione chirurgica che richiedono, in queste condizioni, metodologie altamente specialistiche e di complessa esecuzione

Il precoce interessamento vascolare rende ragione del fatto che circa l'80% dei diabetici ha un'arteriopatia documentabile al momento della diagnosi di diabete.

Clinica e test diagnostici per la valutazione del piede ischemico

Sintomi: I sintomi d'esordio generalmente riflettono la gravità delle lesioni, ma sebbene la *claudicatio intermittens* rappresenti spesso il primo sintomo, nei diabetici, per la concomitanza di una neuropatia sensitiva, non è raro che la diagnosi venga fatta più tardivamente in seguito ad una ulcerazione cutanea.

Quando presenti, essi consistono in sensazione di freddo ai piedi e di dolore in genere dopo sforzo; più grave e nello stadio terminale è il dolore a riposo, indice di ischemia critica.

Segni: la cute si presenta pallida, lucida, spesso distrofica, con perdita di peli e le estremità possono presentare chiazze cianotiche. Potenziali segni di ischemia critica sono: pallore dei piedi all'elevazione, arrossamento variabile, ulcerazione, necrosi della cute o gangrena; tuttavia, a causa della contemporanea presenza della neuropatia periferica, il piede può presentarsi relativamente caldo, con scarso impallidimento ed inoltre, talvolta l'ischemia critica può essere confusa con l'infezione, dal momento che nel piede ischemico si può osservare un eritema locale. Infine, la presenza dei polsi a livello dell'arteria tibiale posteriore e dorsale pedidia è fondamentale, poichè la loro assenza pone indicazione a procedere a test strumentali non invasivi.

Test diagnostici: i metodi più largamente utilizzati consistono nella misurazione della pressione alla caviglia, la misurazione transcutanea della pressione parziale di O₂ (TcPO₂), e l'ecocolor doppler.

Queste metodiche vascolari non invasive possono essere utilizzate per:

- 1) la diagnosi e la quantificazione della PAD (peripheral arterial disease);
- 2) predire la guarigione della lesione ulcerativa del piede diabetico;
- 3) il follow-up ed il controllo della terapia.

-Misurazione della pressione alla caviglia: viene fatta con un doppler ad onda continua che si associa all'uso di manicotti per misurare la pressione arteriosa.

Il rilievo della pressione arteriosa alla caviglia insieme a quello della pressione arteriosa omerale ci consente di calcolare l'indice di perfusione dell'arto inferiore (indice di Winsor o ABI). Se l'ABI è < 0.9 l'arteriopatia è altamente probabile e in questo caso va intensificata la modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare e ripetuto l'ABI annualmente come screening della vasculopatia. Se l'ABI è < 0.4 ci troviamo di fronte ad una grave arteriopatia periferica

Gli indici pressori alla caviglia tuttavia, possono risultare falsati per la presenza di calcificazione della tonaca media della parete arteriosa (mediocalcinosi) che porta ad una sovrastima delle pressioni arteriose distali; in particolare, un ABI > 1.3 (>1.15 secondo altri autori) è da considerare poco attendibile.

Tuttavia gli indici pressori alla caviglia da soli non ci permettono di diagnosticare con accuratezza la guarigione dell'ulcera; pertanto gli esperti suggeriscono che in un paziente colpito da ulcera del piede queste misurazioni dovrebbero essere integrate, se possibile, con una misurazione più periferica come la tensione transcutanea di ossigeno (TcPO₂).

-Tensione transcutanea di ossigeno (TcPO₂): fornisce indicazioni sul grado di vascolarizzazione del piede e dà valori di notevole riproducibilità, in buona concordanza col grado di perfusione della regione analizzata (35). Viene misurata all'avampiede, riferendo i valori misurati a quelli della fossa sottoclaveare, assunti come riferimento sistemico. Valori inferiori a 20 mmHg sono indicativi di una grave arteriopatia (ischemia critica), e rappresentano inoltre il limite minimo per ottenere una buona guarigione del

moncone in caso di amputazione; valori inferiori a 10 mmHg indicano un rischio di amputazione superiore al 40%.

-Ecocolor doppler: insieme alla valutazione pressoria e grafica velocimetrica dà una valutazione morfologica che fornisce informazioni sulla localizzazione delle stenosi e sulla loro entità. Non fornisce alcun dato clinico circa l'entità dell'ischemia perfusionale e risente negativamente della presenza di calcificazioni. La sensibilità è elevatissima per l'albero prossimale (90%), ma si riduce notevolmente per l'albero distale (<70%), soprattutto per la peroniera.

-Angiografia: è l'esame diagnostico per eccellenza dell'albero vascolare periferico, per la sua capacità di fornire informazioni sulla sede, la localizzazione, l'importanza delle stenosi e le possibili opzioni terapeutiche (36). Con l'arteriografia digitale per via intra-arteriosa si ottengono delle immagini molto nitide e dettagliate che, con lo studio particolareggiato delle arterie del piede, servirà a decidere sulla attuabilità di una rivascolarizzazione distale; inoltre quando si avvia un paziente all'arteriografia, è opportuno che si abbia già un'idea della situazione vascolare in modo che durante l'arteriografia sia possibile prevenire anche un intervento di angioplastica.

Una indicazione all'esecuzione dell'arteriografia è rappresentata dall'ulcera che non tende a guarire nell'arco di 30 giorni, nonostante sia stato istaurato un corretto approccio terapeutico. Inoltre, l'arteriografia deve essere sempre effettuata in previsione di una amputazione, perchè un'eventuale rivascolarizzazione può permettere o di salvare l'arto o di effettuare un'amputazione quanto più conservativa possibile (36).

.Fattori di rischio del piede diabetico: deformità

E' stato dimostrato come da sola la mancata sensibilità non rappresenti una causa sufficiente per l'ulcerazione della cute. Infatti nella maggior parte dei casi (60%) le lesioni sono il risultato di una "triade critica" in cui la neuropatia periferica è associata a deformità dei piedi e trauma esterno (37).

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'appoggio plantare e della biomeccanica nella genesi dell'ulcera (38,39). Le deformità del piede dovute alla neuropatia o alle pregresse amputazioni comportano una alterazione della distribuzione dei carichi plantari con creazioni di aree di ipercarico, sedi in cui si sviluppa prima l'ipercheratosi e successivamente, al di sotto, la classica ulcera plantare neuropatica.

Inoltre, poiché le deformità si accompagnano ad una grave instabilità articolare comportano un maggiore rischio per il paziente di ulcerazioni recidivanti. Vi sono infatti chiare evidenze che la riduzione della pressione plantare e la corretta ortesizzazione del piede rappresenta un presidio fondamentale per la prevenzione e il trattamento delle ulcere, delle recidive e delle amputazioni (40,41). Per tale motivo in Italia è prevista la prescrizione gratuita di un paio di calzature protettive ogni 12 mesi e di plantare su misura ogni 6 mesi per tutti soggetti diabetici con una invalidità civile riconosciuta di almeno il 34% (42).

Ulcera del piede diabetico

L'ulcera neuropatica è la lesione più frequente del piede diabetico. Si sviluppa nell'ambito di una callosità ed è questo uno degli elementi di diagnosi differenziale nei riguardi delle ulcere vascolari, nelle quali manca invece il tessuto ipercheratosico nell'area circostante la lesione.

Lo sviluppo iniziale di una ipercheratosi in un'area sottoposta a carico patologico è

seguita da autolisi infiammatoria dei tessuti circostanti con formazione di ematomi subcheratosici. Le callosità non sono in genere dolorose e quindi vengono facilmente trascurate dai pazienti. Per questo motivo, per il continuo traumatismo prodotto dall'ipercheratosi, sotto la placca si viene a determinare una necrosi tessutale con conseguente formazione di una cavità contenente liquido sieroso. La successiva apertura all'esterno di questa cavità determina la formazione di un'ulcera che può avere dimensioni variabili con bordi ben definiti.

Le caratteristiche peculiari dell'ulcera neuropatica sono il suo sviluppo nell'ambito di un tessuto ipercheratosico e l'assenza di dolore. La più frequente sede dell'ulcera neuropatica è quella plantare specie a livello delle teste metatarsali e sull'apice delle dita quando queste presentano tipiche deformità (dita a griffè o a martello).

L'*ulcera ischemica* si caratterizza per il dolore che è presente alla pressione o al tatto. Il dolore di solito si acuisce di notte e si allevia mettendosi a sedere su una sedia o dondolando il piede al bordo del letto. Questo tipo di ulcera ha caratteristiche semeiologiche che la differenziano dall'ulcera neuropatica. Sedi più frequenti sono il dorso delle dita, il tallone e gli spazi interdigitali; ha dimensioni limitate, è un'ulcera con bordi frastagliati e fondo torpido, circondata da cute delicata e atrofica.

La minore capacità di difesa dei tessuti ischemici e la presenza di materiale necrotico sul fondo dell'ulcera facilitano il sovrapporsi di processi infettivi i quali possono estendersi anche alle strutture ossee con conseguente osteomielite. A differenza dell'ulcera neuropatica, la pulizia chirurgica di questa non provoca sanguinamento dell'area centrale e provoca solo modesto sanguinamento dalla zona periferica.

Sebbene la prognosi per quanto riguarda la cicatrizzazione sia sfavorevole e nonostante l'ulcera ischemica sia la causa più frequente di amputazione, le tecniche diagnostiche e le nuove tecniche di rivascularizzazione permettono oggi di salvare arti inferiori che in un recente passato andavano rapidamente incontro ad amputazione

Amputazioni del piede diabetico

Ogni anno, oltre un milione di persone con diabete perdono una gamba come conseguenza della loro condizione. Ciò significa che ogni 30 secondi un arto inferiore è amputato a causa del diabete, in qualche parte del mondo (5).

I costi di un'amputazione sono particolarmente ingenti visti i prolungati periodi di ospedalizzazione e di riabilitazione, nonché maggiore necessità di assistenza a domicilio e di servizi sociali (43).

Per il paziente l'amputazione è un evento che altera la qualità e la durata della vita (44). Particolarmente gravosa è infatti la prognosi post amputativa sia per quanto riguarda la reamputazione, nello stesso arto o nell'arto controlaterale, sia per quanto riguarda la sopravvivenza (45,46,47). Si stima infatti che un'amputazione sia associata al rischio di :

- reamputazione dello stesso arto specie nei primi sei mesi per alterazione della biomeccanica dell'arto amputato;
- amputazione dell'arto controlaterale specie dopo un'amputazione maggiore;
- elevata mortalità nei primi 3-5 anni dopo la prima amputazione.

Si stima che l'infezione sia la causa immediata di amputazione nel 25-50% dei diabetici. In studi clinici retrospettivi si è riscontrato che nei pazienti diabetici con infezione del piede, l'esito di tale infezione consisteva in un'amputazione minore nel 24-60% dei casi e in un'amputazione maggiore nel 10-40% (48,49).

E' questione controversa se i pazienti diabetici siano più suscettibili alle infezioni. Tuttavia, è generalmente accettato che le conseguenze di una infezione sono più gravi in

un piede diabetico. Si ritiene che ciò sia dovuto principalmente alla struttura anatomica del piede in cui la divisione in compartimenti consente all'infezione di procedere prossimalmente con estrema facilità (50).

L'insufficienza arteriosa costituisce una condizione favorente l'impianto degli agenti responsabili dell'infezione sia dei tessuti molli che delle strutture ossee. La maggior recettività per i processi infettivi viene attribuita alla minore capacità di difesa dei tessuti ischemici. L'ischemia rende, infatti, insufficiente l'iperemia che normalmente si sviluppa nei processi flogistici e che rappresenta un fenomeno importante per una adeguata difesa e per una efficace riparazione tissutale. E' stato inoltre dimostrato che i livelli di antibiotici nei tessuti degli arti inferiori sono fortemente diminuiti come conseguenza della ridotta perfusione nei diabetici con arteriopatìa periferica.

Uno studio multicentrico europeo (EURODIALE) ha evidenziato come il 58% delle ulcere del piede diabetico presentano segni clinici di infezione e in circa 1/3 dei pazienti studiati le lesioni erano complicate dalla contemporanea presenza di infezione e ischemia (51).

L'ulcera ischemica-infetta rappresenta oggi la vera emergenza chirurgica del piede diabetico in relazione alla peggiore prognosi delle lesioni (52). Il ritardo nelle procedure chirurgiche necessarie per la rimozione dei tessuti infetti e la mancata rivascolarizzazione precoce aumentano per il paziente il rischio di subire una amputazione specie ad un livello più prossimale (53).

Un dato da attenzionare riguarda la spesa sanitaria dato che i costi per la cura delle ulcere ischemiche-infette sono circa quattro volte superiori rispetto a quelli previsti per lesioni del piede non complicate (54).

RAZIONALE DELLA TESI

Le ulcere del piede diabetico riconoscono una eziopatogenesi multifattoriale pertanto la conoscenza dei singoli fattori che predispongono il paziente allo sviluppo di lesioni al piede rappresenta il presupposto per l'attuazione di efficaci programmi di prevenzione (55,56).

Poiché più del 50% dei pazienti con diabete presenta uno o più fattori di rischio per le ulcere del piede quali neuropatia, deformità e arteriopatia periferica (55) le linee guida internazionali sulla cura del piede enfatizzano la necessità di eseguire almeno una volta l'anno o nei soggetti con accertati fattori di rischio più frequentemente un accurato screening delle complicanze agli arti inferiori (57) per consentire di individuare precocemente i pazienti a maggiore rischio ulcerativo e stratificarli per classi di rischio.

In letteratura sono descritti 5 diversi sistemi di stratificazione del rischio ulcerativo:

- 1) University of Texas Foot Risk Stratification (UTFRS) (11);
- 2) International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF) (58);
- 3) Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) Risk Assessment (59);
- 4) American Diabetes Association (ADA) (55,60);
- 5) Boyko et al. model (56,61).

	UTFRS	IWGDF	SIGN	ADA	Boyko et al.
Neuropatia	*	*	*	*	*
Arteriopatia		*	*	*	
Deformità	*	*	*	*	
Pregressa Ulcera	*	*	*	*	*
Pregressa Amputazione	*	*	*	*	*
Deficit visivo			*		*
Deficit motorio			*		
Callosità			*		
HbA1c					*
Tinea pedis					*
Onicomicosi					*

Le variabili incluse in tali sistemi di stratificazione variano da 4 per l'UTFRS fino a 8 per il SIGN, mentre il numero di classi di rischio va da 2 per l'ADA fino a 6 per l'IWGDF modificato; tra questi sistemi di stratificazione del rischio ulcerativo l'unico a non essere stato validato è stato quello proposto dall'ADA (62).

Nell'ambulatorio dedicato alla prevenzione e cura del piede diabetico presso la nostra struttura è stato adottato il sistema di classificazione del rischio ulcerativo proposto dal gruppo di lavoro internazionale sul piede diabetico (IWGDF), un gruppo di studio che si è costituito nel 1996, composto dai maggiori esperti internazionali sull'argomento (63).

Questo gruppo ha realizzato nel 1999 il primo "documento di consenso sul piede diabetico" e le linee guida pratiche sulla gestione e la prevenzione del piede diabetico. Queste linee guida sono state riconosciute dalla Federazione Internazionale sul Diabete (IDF); le pubblicazioni sono state tradotte in 26 lingue e hanno pertanto avuto un'ampia diffusione a livello internazionale diventando punto di riferimento per gli operatori del settore.

Il sistema di classificazione originario (58) del rischio ulcerativo proposto dal gruppo di lavoro internazionale sul piede diabetico (IWGDF) identificava quattro gruppi di rischio ulcerativo:

- gruppo 0 (neuropatia periferica assente);
- gruppo 1 (neuropatia periferica presente);
- gruppo 2 (neuropatia periferica + deformità o arteriopatia periferica);
- gruppo 3 (pregressa ulcera e /o amputazione).

Il sistema IWGDF presentava un limite poiché non teneva conto della arteriopatia periferica come isolato fattore eziopatogenetico delle ulcere del piede diabetico.

Tenendo conto che l'arteriopatia periferica è presente in circa il 50% delle ulcere diabetiche (51) e che le lesioni ischemiche hanno una peggiore prognosi in termini di mancata guarigione e di rischio di amputazione rispetto alle ulcere neuropatiche (52) il sistema di stratificazione del rischio ulcerativo IWGDF è stato modificato con un nuovo sistema di classificazione in cui i soggetti diabetici con arteriopatia periferica sono considerati un gruppo ad alto rischio ulcerativo isolato dai pazienti con neuropatia periferica e deformità (64). In particolare sono state identificate sei classi di rischio ulcerativo ed in particolare:

- gruppo 0 (neuropatia periferica assente);
- gruppo 1 (neuropatia periferica presente);
- gruppo 2A (neuropatia periferica + deformità);
- gruppo 2B (arteriopatia periferica);
- gruppo 3A (pregressa ulcera);
- gruppo 3B (pregressa amputazione).

Questo modello di stratificazione del rischio ulcerativo non solo ha dimostrato un incremento del rischio ulcerativo nelle classi ad alto rischio ma ha permesso di tenere distinto il ruolo della arteriopatia periferica rispetto alla neuropatia nell'insorgenza di lesioni ulcerative e delle sue relative complicanze quali infezioni e amputazioni (64).

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è stato quello di valutare, gli esiti ulcerativi ed amputativi in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2), mediante il sistema di classificazione del rischio ulcerativo proposto dal gruppo di lavoro internazionale sul piede diabetico (International Working Group on the Diabetic Foot : IWGDF) modificato che separa in modo netto l'arteriopatia periferica dagli altri fattori di rischio.

PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato eseguito su pazienti con diabete mellito tipo 2 afferenti all'ambulatorio dedicato alla cura del piede presso il Centro di Diabetologia – Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare – Ospedale Garibaldi di Catania.

Sono stati presi in considerazione tutti i pazienti che nel periodo compreso fra il 1/1/2000 e 30/12/2006, hanno effettuato lo screening per le complicanze croniche agli arti inferiori presso l'ambulatorio dedicato alla cura del "piede diabetico".

I pazienti sono stati sottoposti ad un visita ambulatoriale iniziale per la valutazione del rischio ulcerativo del piede durante la quale per ciascun paziente è stata effettuata:

- raccolta di dati anamnestici riguardanti storia di pregressa ulcera e/o amputazione;
- ispezione dei piedi per rilevare anomalie di tipo biomeccanico (alluce valgo, dita a griffè, prominente metatarsale);
- diagnosi di neuropatia sensitivo-motoria mediante test al monofilamento (percezione tattile <5/9 punti) e test della biotesiometria (sensibilità vibratoria > 25 V); in particolare la soglia di sensibilità vibratoria è stata misurata con l'uso del biotesiometro; un valore soglia di percezione vibratoria (VPT) uguale o superiore a 25 Volts, è stato considerato diagnostico per neuropatia; la sensibilità tattile, invece, è stata valutata mediante il monofilamento costituito da un filo di nylon di diverso spessore applicato sulla cute del piede; nella popolazione studiata, il test è stato eseguito mediante monofilamento di 5.07 della scala di Semmes-Weinstein applicato su 9 punti del piede e la mancata percezione dello stesso su 4 o più sedi è stata associata ad un maggiore rischio di ulcerazione;
- diagnosi di arteriopatia periferica (AOP) mediante assenza palpatoria dei polsi periferici e alterazione dell'indice caviglia-braccio ($IW < 0.8$).

Per i pazienti che all'ingresso dello studio e/o durante tutto il periodo di osservazione avevano avuto o sviluppavano un'ulcera agli arti inferiori la gestione delle lesioni ulcerative è avvenuta con le modalità standard secondo i modelli indicati dal Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico.

In tutti i pazienti è stato eseguito lo screening delle complicanze croniche:

A) la valutazione di una eventuale presenza di nefropatia è stata eseguita mediante determinazione semiquantitativa della escrezione urinaria di albumina (AER) tramite raccolta notturna temporizzata e dosaggio della creatinina plasmatica; sono stati considerati affetti da nefropatia i pazienti con valori > 20 $\mu\text{g}/\text{min.}$, quelli con proteinuria clinica (Albustix positivi) e quelli con insufficienza renale (creatinina sierica >2.0 mg/dl);

B) la valutazione della presenza della retinopatia diabetica è stata effettuata mediante oftalmoscopia diretta e fotografia del fundus (retinografia);

C) sono stati considerati affetti da cardiopatia ischemica tutti i pazienti con sindrome coronarica comprendente i diversi quadri clinici che vanno dall'angina all'infarto del miocardio e tutti coloro che presentavano una storia di pregresso IM (Q e non Q) documentati da esami elettrocardiografici e/o da ecocardiografia eseguiti c/o il nostro

Centro Diabetologico. Abbiamo altresì incluso in tale gruppo quei pazienti già sottoposti ad interventi di by-pass aorto-coronarico, di angioplastica e/o applicazione di stent.

Inoltre, per ciascun paziente sono stati indagati la storia di ipertensione arteriosa e l'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi).

La determinazione dell'HbA_{1c} è stata eseguita presso il nostro Centro Diabetologico con metodica HPLC. Per la valutazione del compenso glicometabolico è stata utilizzata la mediana dell'HbA_{1c} del periodo di osservazione; i valori normali nei soggetti non diabetici erano < di 5.85%.

Inoltre in tutti i pazienti sono stati presi in considerazione i seguenti parametri clinici e metabolici: età, sesso, durata del diabete, BMI, colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi, pressione arteriosa, HbA_{1c}.

POPOLAZIONE OGGETTO DELLO STUDIO

Lo studio è stato condotto su 5177 pazienti (2710 femmine e 2467 maschi) afferenti all'ambulatorio dedicato alla cura del piede del servizio di Diabetologia del nostro Dipartimento.

Sono stati selezionati ed inclusi nello studio solo i pazienti con un follow-up \geq 2 anni.

Tutti i pazienti, una volta identificati, sulla base dei fattori di rischio ulcerativo, sono stati divisi nei seguenti sei gruppi:

- **gruppo 0: neuropatia assente:** pazienti senza lesioni in atto o pregresse, con sensibilità protettiva conservata (n° 2555 pari al 49.35%);
- **gruppo 1: neuropatia periferica:** pazienti senza lesioni in atto o pregresse, con sensibilità protettiva ridotta o assente in assenza di deformità (n° 1294 pari al 24.99%);
- **gruppo 2A: neuropatia periferica + deformità:** pazienti senza lesioni in atto o pregresse, con alterata sensibilità protettiva e presenza di deformità (n° 539 pari al 10.41%);
- **gruppo 2B: presenza di AOP:** (n° 472 pari al 9.11%);
- **gruppo 3A: pregressa ulcera** pazienti con lesioni in atto o storia di lesioni ulcerative. (n° 240 pari al 4.63%);
- **gruppo 3B: pregressa amputazione.** pazienti con lesioni in atto o storia di lesioni amputative. (n° 75 pari al 1.44%).

METODI STATISTICI

La valutazione statistica sui pazienti inclusi nel follow-up è stata fatta suddividendoli sia nelle varie classi di rischio ulcerativo, sia in base alla presenza degli esiti ulcerativi ed amputativi.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma Stat View. I dati sono riportati come media \pm deviazione standard o come n. (%). Il test del X² è stato utilizzato per analizzare l'associazione fra classi di rischio ulcerativo con gli eventi ulcerati ed amputativi e con tutte le altre complicanze croniche.

I risultati dei vari sottogruppi sono stati valutati tramite analisi della varianza (ANOVA): per la comparazione post test delle medie è stato utilizzato il test di Newmann-Keuls o quello di Sheffe a seconda della distribuzione parametrica o non dei dati.

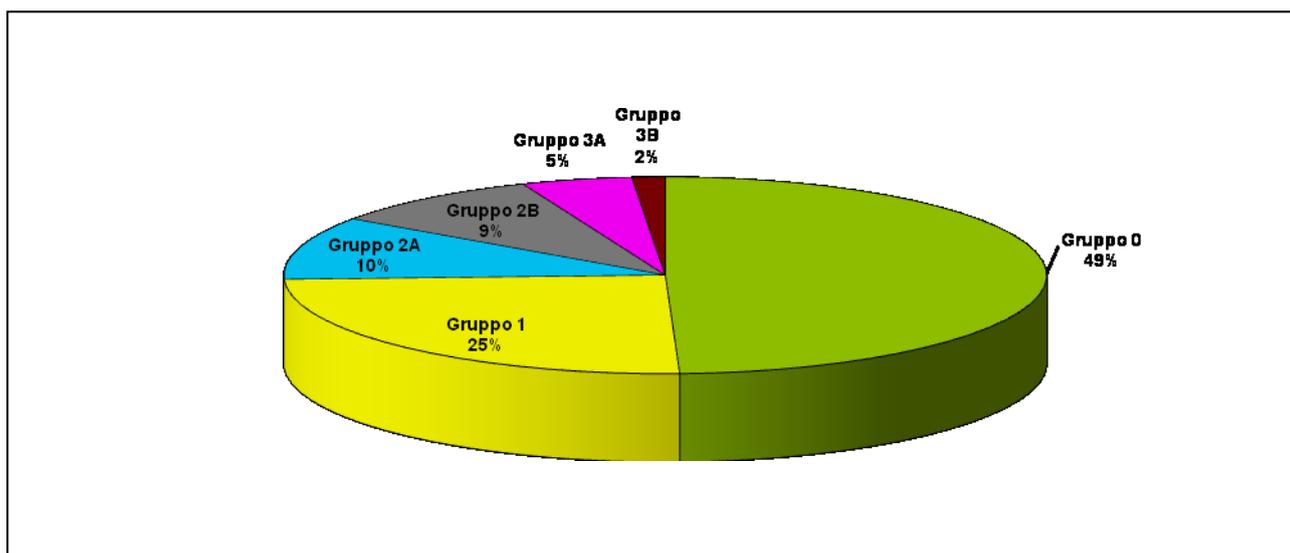
L'analisi di Kaplan-Meier è stata eseguita per valutare il grado di associazione fra classi di rischio ulcerativo con gli eventi ulcerati ed amputativi.

Si è considerato significativo un valore $2p < 0.05$.

RISULTATI

I pazienti studiati avevano un'età media di 64.3 ± 9.4 anni e durata del diabete di 12.7 ± 9.2 . Il periodo medio di follow-up è stato di anni 5,8 (range 2,2 – 11,8 anni). Le classi di rischio secondo i criteri proposti dal gruppo internazionale del piede diabetico sono rappresentate nella figura 1 (Fig. 1).

Fig 1 . DISTRIBUZIONE DELLE CLASSI DI RISCHIO SECONDO I CRITERI PROPOSTI DAL GRUPPO INTERNAZIONALE DEL PIEDE DIABETICO (IWGDF).

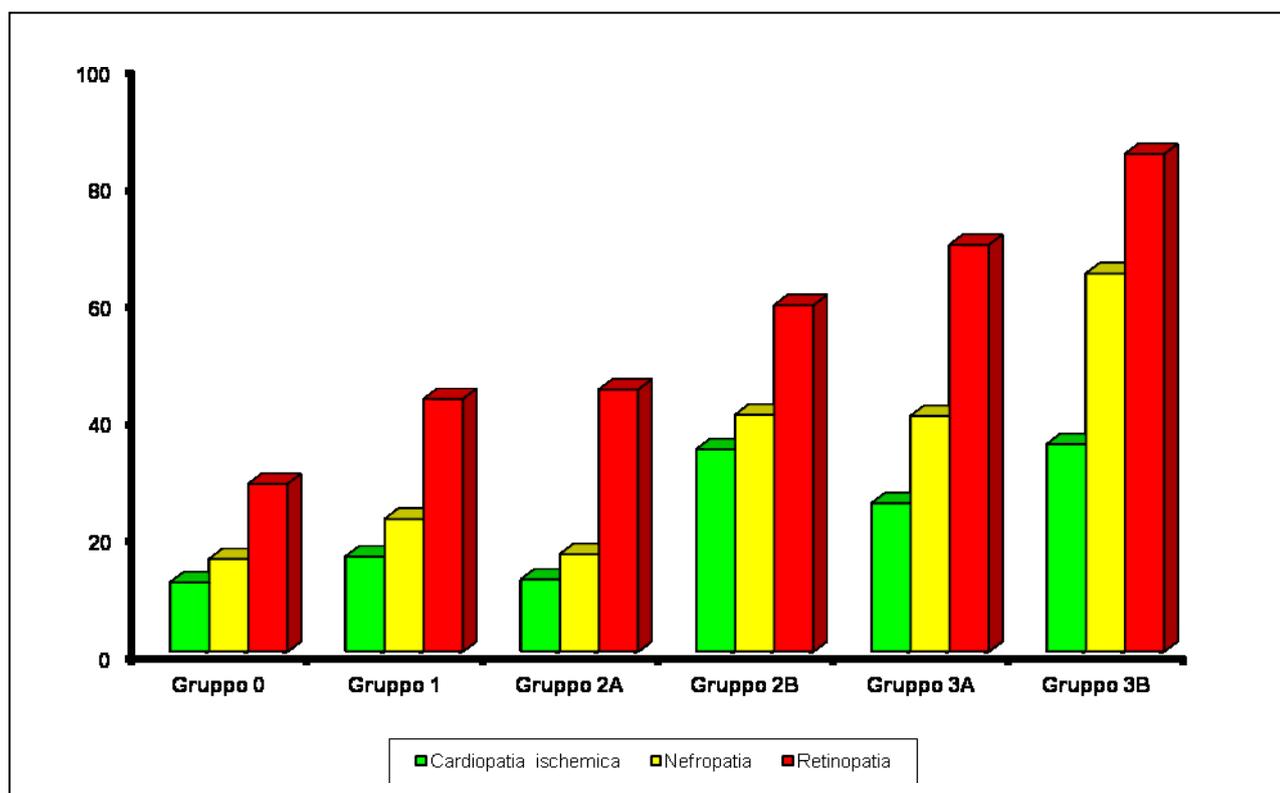


Gruppo 0: neuropatia assente; Gruppo 1: neuropatia presente; Gruppo 2 A: neuropatia + deformità; Gruppo 2 B: presenza di AOP; Gruppo 3 A: pregressa ulcera; Gruppo 3 B: pregressa amputazione

Le caratteristiche cliniche e metaboliche dei pazienti studiati sono evidenziate nella tabella 1 (Tab. 1). Il sesso femminile era più rappresentato nei pazienti con neuropatia + deformità (62.4% vs 37.6%) mentre quello maschile era più frequente rispettivamente nei soggetti con AOP (61.8% vs 38.2%), in quelli con pregressa ulcera (57.9% vs 42.9%) ed in quelli con pregressa amputazione (58.7% vs 41.3%). L'età era significativamente più elevata ($p < 0.0001$) nei pazienti con AOP e neuropatia + deformità, mentre la durata del diabete era maggiore ($p < 0.0001$) nei pazienti con pregressa amputazione e con AOP. La pressione arteriosa sistolica era più bassa ($p < 0.0001$) nei pazienti senza alcun fattore di rischio rispetto a tutti gli altri gruppi. Il compenso glico-metabolico era significativamente peggiore ($p < 0.0001$) sia nei pazienti con pregressa ulcera che in quelli con pregressa amputazione.

La prevalenza delle complicanze croniche presentava un andamento lineare (fig.2) con le varie classi di rischio esaminate.

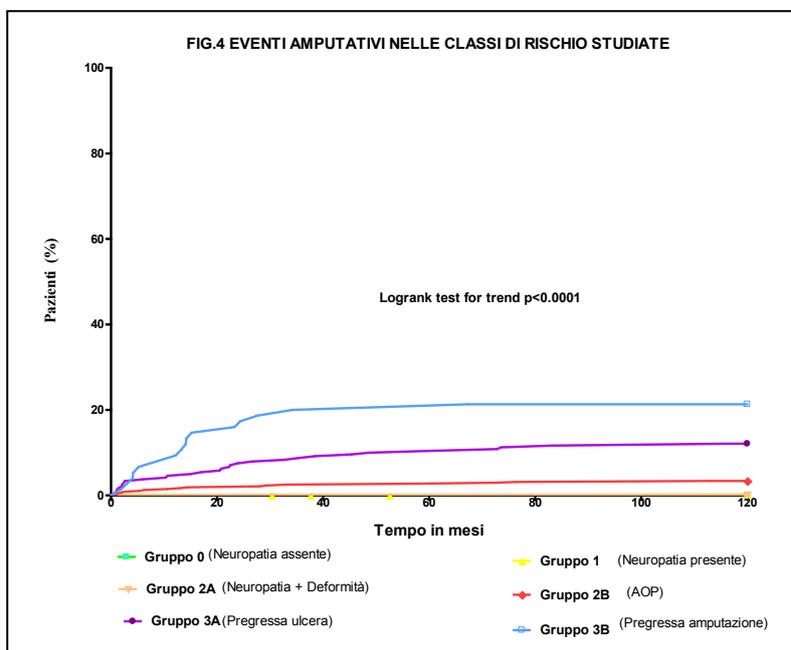
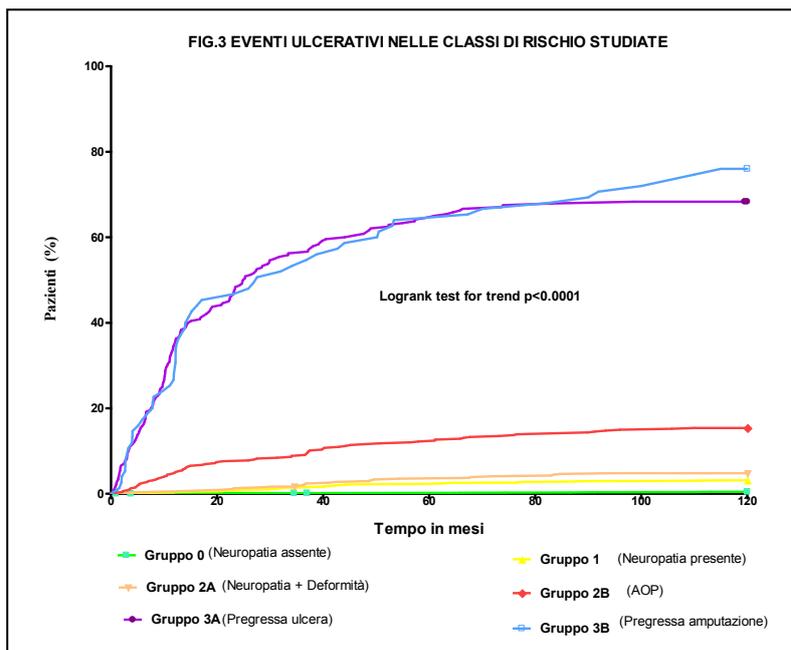
Fig 2 ASSOCIAZIONE COMPLICANZE CRONICHE NELLE VARIE CLASSI DI RISCHIO SECONDO I CRITERI PROPOSTI DAL GRUPPO INTERNAZIONALE DEL PIEDE DIABETICO (IWGDF).



Gruppo 0: neuropatia assente; Gruppo 1: neuropatia presente; Gruppo 2 A: neuropatia + deformità; Gruppo 2 B: presenza di AOP; Gruppo 3 A: pregressa ulcera; Gruppo 3 B: pregressa amputazione.

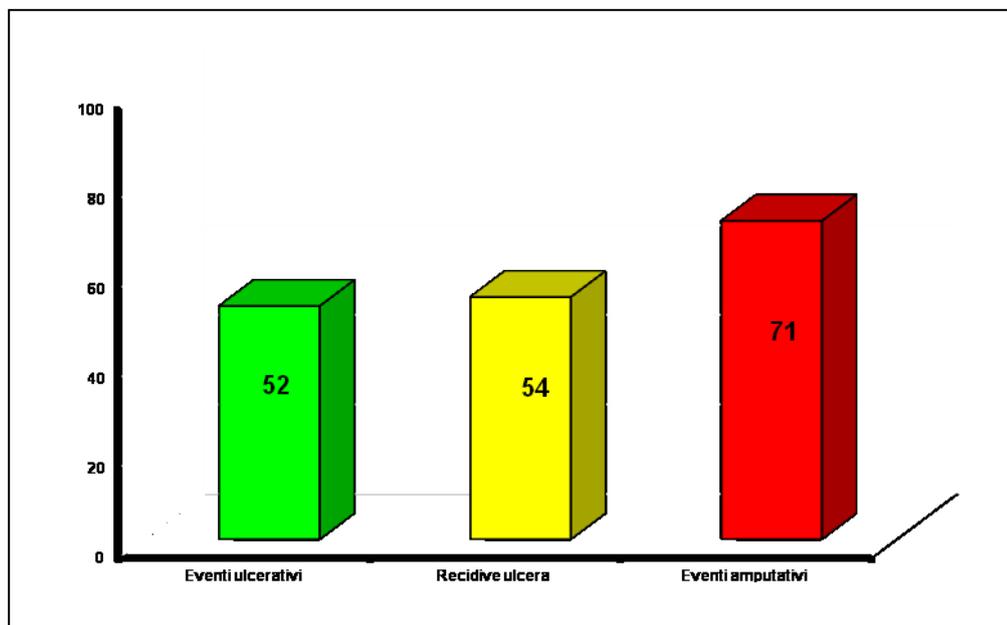
I nuovi esiti ulcerativi ed amputativi presentavano un trend altamente significativo tra le classi di rischio esaminate (X^2 for trend $p < 0.0001$). In particolare il rischio ulcerativo espresso come odds ratio ed intervallo di confidenza al 95% (C.I.) rispetto al gruppo 0 con neuropatia assente era il seguente: gruppo 1: 6.9 (3.6-13.2); gruppo 2A : 10.7 (5.4-21.4); gruppo 2B : 38.6 (20.7-71.7); gruppo 3A: 457.3 (243.8-857.9); gruppo 3B: 671.1 (308.7-1458.6) mentre il rischio amputativo era il seguente: gruppo 1: 13.8 (0.7-268.5); gruppo 2A : 14.3 (0.6-350.2); gruppo 2B : 183.9 (11-3073); gruppo 3A: 712.8 (43.3-11716); gruppo 3B: 1417 (83.9-23919) (Tab.2).

Sia i nuovi eventi ulcerativi (Fig. 3) che quelli amputativi (Fig. 4), che si sono verificati nel corso dei 10 anni di follow-up, presentavano un trend altamente significativo (LOGRANKTEST FOR TREND < 0.0001).



Inoltre a prescindere dagli altri fattori di rischio l'arteriopatia periferica era associata in modo significativo a tutti gli esiti del piede (fig. 5).

Fig. 5 ASSOCIAZIONE ARTERIOPATIA PERIFERICA ED ESITI PIEDE DIABETICO DURANTE IL FOLLOW-UP.



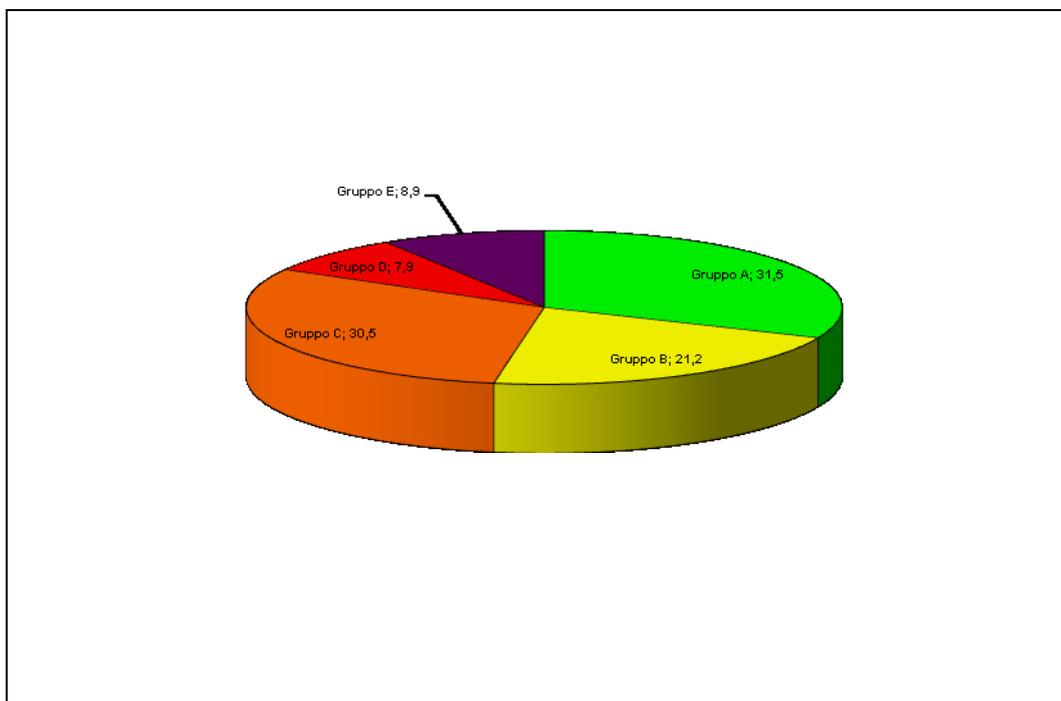
Prendendo in considerazione gli esiti del piede nel corso di tutto il periodo di osservazione (Tab. 3) le caratteristiche cliniche che presentavano differenze significative erano le seguenti:

- sesso maschile più rappresentato nei pazienti con esiti ulcerativi o amputativi ($p < 0.0001$);
- durata del diabete maggiore nei pazienti con esiti ulcerativi o amputativi rispetto ai pazienti senza alcun esito (15.3 ± 9.4 e 16.7 ± 9.3 vs 12.4 ± 9.2 , $p < 0.0001$);
- emoglobina glicata si presentava più elevata nei pazienti con esiti ulcerativi o amputativi rispetto ai pazienti senza alcun esito (7.9 ± 1.2 e 8.1 ± 1.3 vs 7.3 ± 1.1 $p < 0.0001$);
- pressione arteriosa sistolica più elevata sia nei pazienti con esiti ulcerativi vs pazienti senza eventi (140.1 ± 16.1 vs 137.5 ± 15.5 $p < 0.01$) sia nei pazienti con esiti amputativi vs pazienti senza eventi (141.3 ± 15.3 vs 137.5 ± 15.5 $p < 0.02$).
- livelli di colesterolo più elevati nei pazienti senza lesioni vs pazienti con esiti ulcerativi (198.7 ± 34.4 vs 187.6 ± 35.4 $p < 0.02$) e nei pazienti senza lesioni vs pazienti con esiti amputativi (198.7 ± 34.4 vs 193.6 ± 34.5 $p < 0.002$).

L'età era sovrapponibile nei tre gruppi esaminati e nessuna differenza significativa è stata riscontrata con gli altri parametri esaminati (BMI, trigliceridi, HDL, pressione arteriosa diastolica).

Prendendo in considerazione i pazienti con storia pregressa di ulcere al piede o che hanno sviluppato lesioni nel corso del periodo di osservazione solo il 30% dei pazienti si presentava alla prima visita all'ambulatorio dedicato al piede diabetico senza lesioni in atto o pregresse (Fig. 6).

Fig 6 . DISTRIBUZIONE DELLA PATOLOGIA DEL PIEDE DIABETICO ALLA I VISITA PRESSO LA STRUTTURA DIABETOLOGICA



Gruppo A: Assenza di lesioni; Gruppo B: pregressa ulcera; Gruppo C: ulcera attuale; Gruppo D: pregressa amputazione Gruppo E: amputazione attuale.

DISCUSSIONE

Il diabete è una delle principali cause di amputazioni non traumatiche degli arti inferiori nei paesi industrializzati e l'ulcera del piede precede circa 85% di esse (1). La prevalenza delle ulcere diabetiche varia tra 1.3% e 4.8% nelle diverse casistiche ed è stimata ancora più elevata (12%) nelle casistiche ospedaliere (5).

Nella popolazione diabetica inclusa nel presente studio la prevalenza di lesioni pregresse e/o attuali all'inizio del periodo di osservazione era del 6.3% , in particolare 1.5% con amputazioni e 4.6% con ulcere, mentre i pazienti senza lesioni ma ad alto rischio ulcerativo erano il 19%. Tali numeri confermano il grande impatto in termini clinici, sociali ed economici del problema "piede diabetico" ed evidenziano la necessità di attuare efficaci programmi di prevenzione basati sull'identificazione dei principali fattori di rischio ulcerativo.

Le complicanze del piede diabetico affliggono per lo più i soggetti di sesso maschile come rilevato anche dai risultati dello studio. La causa dell'incremento del rischio ulcerativo e amputativo nel sesso maschile rispetto a quello femminile è sconosciuta. Una possibile spiegazione potrebbe essere la maggiore attività lavorativa degli uomini che comporta per i piedi un maggior stress biomeccanico, una più frequente diffusione della patologia aterosclerotica, la maggiore propensione degli uomini a sottovalutare i sintomi fino ad uno stadio avanzato ed il più basso livello di cura dei piedi comparato con il sesso femminile (74,75). Tuttavia i dati dello studio hanno evidenziato un importante rischio ulcerativo anche nel sesso femminile per la frequente presenza in tali soggetti di neuropatia periferica associata a deformità ai piedi probabilmente secondarie all'utilizzo da parte delle donne di calzature non adeguate.

Per quanto concerne il ruolo della durata del diabete e il grado di compenso glicemico diversi studi hanno riportato una stretta associazione fra essi e il rischio di complicanze agli arti inferiori (76). E' stato dimostrato che una durata di diabete superiore a 20 anni incrementa di sei volte il rischio di sviluppare ulcere diabetiche rispetto a pazienti con durata di malattia inferiore o uguale a 9 anni (77). Nel presente lavoro la durata del diabete differiva in modo significativo tra le varie classi di rischio ulcerativo.

Il grado di compenso glico-metabolico nella presente tesi era associato in modo significativo sia alle classi a più alto rischio ulcerativo sia ai nuovi esiti ulcerativi e amputativi. Alcuni studi hanno infatti dimostrato gli effetti inibitori dell'iperglicemia sulla guarigione delle lesioni al piede (78,79) ed in una meta-analisi recente, Adler (80) ha messo in evidenza come l'incremento di un punto percentuale di HbA1c era associato ad un aumento del 26% del rischio di esiti amputativi agli arti inferiori.

È noto come anche la presenza di comorbidità sia un fattore di rischio per il piede diabetico. I dati che emergono da questo studio mettono in risalto una stretta associazione fra le varie classi di rischio con tutte le complicanze micro e macroangiopatiche del diabete. In particolare la cardiopatia ischemica è risultata più frequente nei pazienti con amputazione e con arteriopatia periferica. Questo risultato concorda con i dati della letteratura che considerano l'arteriopatia periferica un marker di patologia aterosclerotica sistemica che coinvolgendo anche i vasi coronari comporta per il paziente che ne è affetto un elevato rischio di infarto miocardico (31).

Prendendo in considerazione le complicanze microangiopatiche sia la retinopatia che la nefropatia diabetica sono risultate maggiormente presenti nei pazienti con storia di pregressa ulcera e amputazione. In letteratura è noto che la riduzione del visus che caratterizza la retinopatia diabetica, esponendo il paziente a cadute accidentali o traumi del piedi che non sono attenzionati in stadio precoce, comporta un maggiore rischio di

ulcerazione (82). Per quanto concerne invece la nefropatia diabetica la proteinuria è stata identificata come fattore di rischio sia per le ulcere del piede sia per le amputazioni delle estremità inferiori (83).

La patologia del piede diabetico è strettamente correlata non solo a fattori di rischio generali del paziente (sesso, storia del diabete, comorbidità) ma anche a fattori di rischio locali come la neuropatia periferica, le deformità dei piedi, l'arteriopatia periferica e le pregresse complicanze degli arti inferiori. Le linee guida internazionali del piede diabetico enfatizzano la necessità di individuare tali fattori di rischio in modo da poter poi stratificare i pazienti diabetici in classi di rischio ulcerativo. Questo sistema consente di pianificare le strategie di prevenzione e trattamento del piede diabetico in relazione al rischio individuale del paziente. Nel presente lavoro il sistema di classificazione dell'IWDGF utilizzato su una popolazione diabetica di 5177 soggetti ha permesso di identificare nei pazienti con arteriopatia periferica, con storia di pregressa ulcera o amputazione i soggetti a maggiore rischio di nuovi eventi ulcerativi e amputativi.

I risultati dello studio hanno quindi consentito di validare il sistema di classificazione IWDGF che, ad oggi, tra tutti i metodi di stratificazione del rischio ulcerativo rimane il più utilizzato da parte degli operatori sanitari. Questo sistema, rispetto ad altri, presenta numerosi vantaggi per un suo utilizzo nella pratica clinica quotidiana. E' un sistema semplice, in quanto si basa su dati anamnestici e facili test diagnostici utilizzati per la rilevazione della neuropatia e arteriopatia diabetica; è economico e soprattutto capace di quantificare accuratamente il rischio della popolazione diabetica selezionando i pazienti che con maggiore probabilità svilupperanno una lesione del piede nel corso della propria vita.

Questo risultato è di fondamentale importanza nella prevenzione della patologia del piede diabetico soprattutto in relazione alla carenza di informazioni sull'esame del piede, che tutt'oggi esiste anche in servizi diabetologici di "qualità". Molto probabilmente ciò è dovuto alla complessità dei dati da raccogliere ed inserire nella cartella clinica informatizzata.

Gli annali AMD del 2008 hanno infatti evidenziato che nei servizi diabetologici una corretta valutazione del piede è effettuata solo nel 18,6% nei soggetti a basso rischio e nel 27,9% in quelli ad alto rischio ulcerativo.

Nella casistica del nostro centro diabetologico è emerso come il 70% dei pazienti che hanno sviluppato lesioni al piede, presentava già un'ulcera (pregressa o attuale) al primo accesso presso l'ambulatorio dedicato al piede diabetico. Poiché si stima che a 3 anni dal primo evento ulcerativo il rischio di recidiva è superiore al 50% (circa 61%) questi pazienti rappresentano i soggetti a maggiore rischio di nuovi eventi ulcerativi e amputativi. Considerando l'impatto economico della patologia del piede diabetico questi dati confermano quindi la necessità di istituire per i pazienti ad elevato rischio ulcerativo un precoce programma di cure preventive del piede e una sorveglianza continua.

Uno dei dati più rappresentativi, che emerge dal presente studio, è la forte associazione emersa nel periodo di follow-up fra l'arteriopatia periferica e tutte le complicanze agli arti inferiori (eventi ulcerativi, eventi amputativi e recidive).

Nelle ultime due decadi si è evidenziato infatti come nonostante la neuropatia periferica rimane il fattore eziologico più importante per lo sviluppo delle lesioni del piede diabetico le ulcere ischemiche e neuro-ischemiche sono in progressivo aumento (86).

Dati recenti della letteratura mettono inoltre in risalto un maggiore impatto della arteriopatia sul rischio ulcerativo rispetto alla neuropatia in quanto maggiormente correlata con l'insorgenza di lesioni ulcerative e con le sue relative complicanze quali infezioni e amputazioni (64).

Per l'aumento delle ulcere ischemiche si parla di emergenza in relazione a:

- elevato rischio di eventi avversi quali infezione, amputazione e morte (56,51);
- più elevati costi di gestione richiesti per ospedalizzazione, terapie antibiotiche, amputazioni, rivascolarizzazione e altri interventi chirurgici (52,54,5);
- più elevato rischio di mortalità cardio-vascolare e mortalità in quanto i soggetti diabetici con ulcere ischemiche sono per lo più anziani e affetti da comorbidità (51).

Nel sistema di stratificazione del rischio ulcerativo (IWDGF) utilizzato nello studio l'arteriopatia periferica è stata considerata fattore di rischio isolato rispetto alla neuropatia periferica sulla base del suo continuo aumento come conseguenza della diffusione epidemiologica della malattia diabetica a cui è fortemente correlata. I dati dello studio hanno infatti evidenziato una prevalenza della arteriopatia del 11.9%, specie nei soggetti di sesso maschile e con età più avanzata, e questo risultato concorda con i dati della letteratura in cui la prevalenza della arteriopatia periferica è stimata tra 10-20% (30).

In conclusione, questi dati suggeriscono che la chiave di un efficace programma di prevenzione è il riconoscimento di tutti i fattori che permettono di identificare i soggetti a rischio di ulcerazione. Particolare attenzione va rivolta non solo ai pazienti diabetici affetti da neuropatia sensitivo-motoria ma anche ai soggetti con arteriopatia periferica.

Nella valutazione generale del rischio ulcerativo va inoltre considerata la storia del paziente per quel che riguarda la durata del diabete, il compenso glicemico nonché la presenza di comorbidità con particolare attenzione per le complicanze microangiopatiche.

Una volta identificati i fattori di rischio una corretta pianificazione delle strategie di trattamento non può prescindere dalla stratificazione del rischio ulcerativo del paziente attraverso un metodo efficace e ben validato come quello del sistema IWDGF. Tale sistema consente con semplicità di identificare e quindi attenzionare i soggetti diabetici ad elevato rischio per la patologia del piede diabetico in modo da indirizzare sia gli interventi terapeutici sia le risorse sanitarie verso i pazienti che necessitano di maggiore cura e sorveglianza con un beneficio socio-economico non indifferente.

TAB. 1 CARATTERISTICHE CLINICHE E METABOLICHE DEI PAZIENTI NELLE CLASSI DI RISCHIO PROPOSTE DAL GRUPPO DI LAVORO INTERNAZIONALE SUL PIEDE DIABETICO (IWDGF)

	GRUPPO 0	GRUPPO 1	GRUPPO 2 A	GRUPPO 2 B	GRUPPO 3 A	GRUPPO 3 B
n°	2555	1294	539	472	240	75
Sesso M/F	1181/1374	607/687	203/336	293/181	139/101	44/31
Età (anni)	62.2±9.5	65.5±8.7	68.1±8.5	68.5±8.1	63.4±9.6	65.1±9.7
Durata diabete (anni)	10.8±8.3	13.3±9.2	14.9±9.8	16.5±10.4		
BMI (Kg/m2)	29.5±4.7	29.8±4.8	29.9±4.8	28.7±4.7	14.6±9.2	16.6±8.9
Colesterolo (mg/dl)	201.6±34.3	196.8±34.1	196.2±35.5	197.7±34.6	29.5±5.5	30.5±5.6
Col. HDL (mg/dl)	46.9±11.6	47.5±12.6	48.8±11.9	46.2±11.1	191.6±34.3	183.7±33.2
Trigliceridi (mg/dl)	132.3±61.4	127.4±60.1	125.6±62.6	135.2±64.3	45.9±11.2	44.9±11.2
PAS (mmHg)	133.8±14.6	139.4±15.3	141.4±15.3	140.8±16.1	134.9±56.2	140.2±60.4
PAD (mmHg)	78.4±8.1	79.5±8.7	79.4±8.2	78.6±8.3	139.5±17.1	142.9±15.1
HbA1c (%)	7.1±0.97	7.4±1.08	7.5±1.10	7.6±1.09	78.7±9.2	79.5±9.5
Terapia ipoglicemizzante (%)					7.9±1.30	7.9±1.2
Dieta	15.4	8.4	6.1	5.4	1.3	0
Ipoglicemizzanti orali	59.3	47.7	44.5	36.2	29.1	8.2
Terapia combinata	6.7	9.1	7.6	8.1	3.4	4.1
Insulina	18.7	34.8	41.8	50.3	66.3	87.7

Gruppo 0: neuropatia assente; Gruppo 1: neuropatia presente; Gruppo 2 A: neuropatia + deformità; Gruppo 2 B: arteriopatia periferica (AOP); Gruppo 3 A: pregressa ulcera; Gruppo 3 B: pregressa amputazione

TAB. 2 DISTRIBUZIONE DEGLI EVENTI ULCERATIVI ED AMPUTATIVI NELLE CLASSI DI RISCHIO PROPOSTI DAL GRUPPO DI LAVORO INTERNAZIONALE SUL PIEDE DIABETICO (IWDGF)

	EVENTI ULCERATIVI		EVENTI AMPUTATIVI	
	N° (%)	ODDS RATIO (Intervallo di confidenza al 95%)	N° (%)	ODDS RATIO (Intervallo di confidenza al 95%)
GRUPPO 0 (neuropatia assente)	12 (0.5)	1	0	1
GRUPPO 1 (neuropatia presente)	41 (3.2)	6.9 (3.6-13.2)	3 (0.2)	13.8 (0.71-268.5)
GRUPPO 2 A (neuropatia + deformità)	26 (4.8)	10.7 (5.4-21.4)	1 (0.2)	14.3 (0.58-350.2)
GRUPPO 2 B (arteriopatia periferica)	73 (15.4)	38.6 (20.7-71.7)	16 (3.4)	183.9 (11-3073.3)
GRUPPO 3 A (pregressa ulcera)	164 (68.3)	457.3 (243.8-857.9)	29 (12.1)	712.8 (43.3-11716)
GRUPPO 3 A (pregressa amputazione)	57 (76)	671.1 (308.7-1458.6)	16 (21.33)	1417 (83.9-23919)

TAB. 3 CARATTERISTICHE CLINICHE E METABOLICHE DEI PAZIENTI CON E SENZA LESIONI AL PIEDE DURANTE IL PERIODO DI OSSERVAZIONE

	GRUPPO A Lesioni assenti	GRUPPO B Lesioni ulcerative	GRUPPO C Amputazioni	P
n.°	4702	439	121	
Sesso M/F	2206/2504	180/164	81/42	0.0001
Età (anni)	64.3±9.4	64.4±9.5	64.9±9.8	NS
Durata diabete (anni)	12.4±9.2	15.3±9.4	16.7±9.3	0.0001 B e C vs A
BMI (Kg/m²)	29.5±4.8	29.2±5.3	30.3±5.2	NS
Colesterolo (mg/dl)	198.7±34.4	193.6±34.5	187.6±35.4	0.02 B vs A 0.002 C vs A
HDL (mg/dl)	47.3±11.9	47.1±11.6	44.6±11.3	NS
Trigliceridi (mg/dl)	129.7±61.2	134.2±60.7	141.8±57.5	NS
PAS (mmHg)	137.5±15.5	140.1±9.1	79.7±9.3	0.02 B vs A 0.01 C vs A
PAD (mmHg)	78.9±8.4	78.6±9.1	79.7±9.3	NS
HbA1c	7.3±1.1	7.9±1.2	8.1±1.3	0.0001 B e C vs A

Bibliografia

1. Mayfield JA, Reiber JE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM: Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 21:2161, 1998.
2. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M: Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 19:1006-1009, 1996.
3. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG: Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: Harris M.I., Cowie C.C., Stern M.P., Boyko E.J., Reiber G.E., Bennett P.H. (Eds), *Diabetes in America*, ed. 2. NIH Publication No. 95-1468. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1995.
4. Apelqvist J, Larsson J, Ragnarsson-Tennvall G, Persson U: Long term costs in diabetic patients with foot ulcers. *Foot and Ankle*. 16:388-394, 1995.
5. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarsson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 366: 1719-1724, 2005.
6. Litzelman DK, Marriot DJ, Vinicor F: Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20:1273, 1997.
7. International Working Group on the Diabetic Foot: International Consensus Document on the Diabetic Foot, Mediserve 2000.
8. Kumar S., Ashe H.A., Parnell L.N.: The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population based study. *Diabetic Med.* 11:480-484, 1994.
9. Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S., Carrington A.L., Boulton A.J.: Multicenter study of the incidence and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 21:1071, 1998.
10. McNeely M.J., Boyko E.J., Ahroni J.E., Stensel V.L., Reiber G.E., Smith D.G., Pecoraro R.E: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 18: 216-219, 1995
11. Lavery LA., Armstrong DG., Vela SA., Quebedeaux TL., Fleischli JG.: Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch. Intern. Med.* 158: 158-162, 1998.
12. American Diabetes Association: Preventative foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 26 (Suppl 1.): S78-S79, 2003. Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S., Carrington A.L., Boulton A.J.: Multicenter study of the incidence and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 21:1071, 1998.
13. Boulton AJ., ViniK AI., Arezzo JC, Bril V., Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28: 956-962, 2005.
14. Fedele D., Comi G., Coscelli., Cucinotta D., Feldman EL., Ghirlanda G., Greene DA., Negrin N., Santeusano F. A multi center study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 20: 836-843, 1997.
15. UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
16. Boulton A.J.M., Knight G., Drury J., Ward J.D.: The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin treated population. *Diabetes Care* 8:125-128, 1985.

17. Boulton A.J.M.: The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetic Med.* 13(suppl1): S12-S16, 1996.
18. Harrelson J.M.: The diabetic foot: Charcot arthropathy. *Inst. Course Lect.* 42:141, 1993.
19. Armstrong DG., Todd WF., Lavery LA., Harkless LB., Bushman TR.: The natural history of acute charcot's arthropathy in a diabetic foot speciality clinic. *Diabetic Medicine* 14:357-363, 1997.
20. Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico: pag.41, 2005.
21. ADA a AAN Consensus Statement: Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 11:592-597, 1988.
22. Dick P.J., O'Brian P.C.: Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and association with other complications. *Diabetic Neuropathy.* WS Saunders Co, Philadelphia, 1987.
23. Kumar S., Fernando D.J., Veves A., Knowles E.A., Young M.J., Boulton A.J.: Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 13:63, 1991.
24. Mueller M.J.: Identifying patients with diabetes who are at risk for lower extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. *Phys Ther* 76:68-71, 1996.
25. Young M.J., Breddy J.L., Veves A., Boulton A.J.M.: The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception threshold. *Diabetes Care* 17:557, 1994.
26. Boulton A.J., Kubrusly D.B., Bowker J.H., Gadia M.T., Quintero L., Becker D.M., Skyler J.S., Sosenko J.M.: Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet. Med.* 3:335, 1986.
27. Claus D. Hilz M.J., Hummer I., Neundorfer B.: Methods of measurements of thermal thresholds. *Acta Neurol Scand.* 76(4):288-96, 1987.
28. Liniger C., Albeanu A., Moody J.F., Richez J., Bloise D., Assal J.P.: The Termocross: a simple tool for rapid assessment of thermal sensation thresholds. *Diabetes Res Clin Pract.* 12(1):25-33, 1991.
29. Walters DP., Gatling W., Mullee MA., Hill RD.: The prevalence, detection and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabetic Medicine* 9:710-715, 1992.
30. Faglia E., Carvaggi C., Marchetti R., Mingardi A., Morabito S., Piaggese A., Uccioli L., and Cervello A.: Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine* 22:1310-1314, 2004.
31. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Position Statements. *Diabetes Care* 26: 3333-3341, 2003.
32. Kallio M., Forsblom C., Groop L., Lepantalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes care* 26: 1241-1245, 2003.
33. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM: Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 13(5): 513-21, 1990.
34. Walters DP., Gatling W., Mullee MA., Hill RD. The prevalence, detection and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabetic Medicine* 9:710-715, 1992.
35. Ballard J.L., Eke C.C., Bunt T.J., et al.: A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *J of Vasc. Surg.* 22(4):485-490, 1997.

36. Faglia E., Favales F., Quarantiello A., Calia P., Brambilla G., Rampoldi A., Morabito A.: Feasibility and effectiveness of peripheral percutaneous transluminal balloon angioplasty in diabetic subject with foot ulcers. *Diabetes Care* 19:1261, 1996.
37. Reiber Ge, Vileikyte L, Boyko EJ: Casual pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 22:157-162, 1999.
38. Van Schie CH., A review of the biomechanics of the Diabetic Foot. *Int J Low Extrem Wounds* 4: 160-170, 2005.
39. American Diabetes association: Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diabetes Care* 22:1354-1360, 1999.
40. Armstrong DG., Lavery LA., Vazquez JR., Short B., Nixon BP., Boulton AJ. Clinical efficacy of the first metatars-phalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. *Diabetes Care* 26: 3284-3287, 2003.
41. Piaggese A., Scipani E., Campi F., Romanelli M., Baccetti F., Arvia C., Navalesi R. Conservative surgical approach versus non surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial *Diabet Med* 15: 412-417, 1998.
42. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, pag. 103, 2010.
43. Larsson j, Carl-David A, Apelqvist j, Stentrom A: Long-term prognosi after healed amputation in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res* 350:149-158, 1998.
44. Jeffcoate WJ, Van Houtum WH: Amputations as a marker of the quality of foot care in diabetes. *Diabetologia* 47:2051-2058, 2004.
45. Adler AI, Boyko EJ, Ahron JH, Smith DG: Lower extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 22:1029-1035, 1999.
46. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB: Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation. *Diabetes care* 29:566-570, 2006.
47. Bodily K, Burgess EM: Controlateral limb and patient survival after leg amputation. *Am J Surg* 146:280-282, 1983.
48. Pecoraro RE., Ahroni JH., Boyko EJ., Stencil VC. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes* 40: 1305-1313, 1991.
49. Reiber GE., Pecoraro RE., Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case control study. *Ann Intern Med* 117: 97-105, 1992.
50. Bridges RM., Deitch EA. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am* 74: 537-545, 1994.
51. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from Eurodiale study. *Diabetologia* 50:18-25, 2007.
52. Prompers L., Schaper N., Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F,: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences

- between individuals with and without peripheral arterial disease. The Eurodiale study. *Diabetologia* 51: 747-755, 2008.
53. Faglia E., Clerici G., Caminiti M., 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. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 4: 220-226, 2006.
 54. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Jude E, Edmonds M, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Piaggese A, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Uccioli L, Urbancic V, Ragnarson Tennvall G: Resource utilization and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale study. *Diabetologia* 51: 1826-1834, 2008.
 55. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Kirkman MS, Lavery LA, Lemaster JW, Mills JL, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK: Comprehensive foot examination and risk assessment. A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 31: 1679-1685, 2008.
 56. Monteriro-Soares M., Dinis-Ribiero M.: External validation and optimisation of a model for predicting foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetologia* 53: 1525-1533, 2010.
 57. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, p. 100, 2010.
 58. Peters EJG, Lavery LA: Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the diabetic foot. *Diabetes Care* 24:1442-1447, 2001.
 59. Leese GP., Reed F., Green F., et al. Stratification of foot ulcer risk in patients with diabetes: a population based study. *Int. J Clin. Pract.* 60: 541-545, 2006.
 60. Mayfield JA., Reiber GE., Sanders LJ., Janisse D., Pagach LM. Preventive foot care in diabetes: American Diabetes Association. *Diabetes Care* 27 (suppl 1): s63-s64, 2004.
 61. Boyko EJ., Ahroni JH., Cohen V., et al. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 29: 1202-1207, 2006.
 62. Monteriro-Soares M., Boyko EJ., Ribiero J., Ribiero I., Dinis-Ribiero M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetologia* 54: 1190-1199, 2011.
 63. Apelqvist J., Bakker K., Van Houtum WH, for the International Working Group on Diabetic Foot et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 16 (suppl. 1): s84-s92, 2000.
 64. Lavery LA., Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC: Reevaluating the way we classify the diabetic foot. Restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 31: 154-156, 2008.
 65. Siitonen OI., Niskanen LK., Laakso M., Siitonen JT., Pyorala K. Lower-extremity amputations in diabetic and non diabetic patients: a population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care*: 16: 16-20, 1993.
 66. Chen HF., Ho CA., Li CY. Age and sex may significantly interact with diabetes on the risks of lower extremity amputation and peripheral revascularization procedures. *Diabetes care* 29: 2409-2414, 2006.

67. Moss SE., Klein R., Klein BEK. The 14-year incidence of lower extremity amputations in a diabetic population. *Diabetes Care* 22: 951-959, 1999.
68. Merza Z., Tesfaye S. The risk factors for diabetic foot ulceration. *The Foot*, 13: 125-129, 2003.
69. Reiber GE. The epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. *The Diabetic Foot* 6th ed. St. Louis, p.13-32, 2001.
70. Hehenberger K., Heilborn JD., Brismar K., Hanson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of L-lactate. *Wound Repair Regen.* 6: 135-141, 1998.
71. Loots MA., Lamme EN., Mekkes JR., Bos JD., Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin dependent diabetes mellitus) showed disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res* 291: 93-99, 1999.
72. Robinson AHN., Adler AI., Erqou S., Lima TSA. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus—review and meta-analysis. *Diabetologia* 53:840–849, 2010.
73. Hamalainen H., Ronnema T., Halonen JP., Toikka T. Factors predicting lower extremity amputations in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a population-based 7-year follow-up study. *Journal of International Medicine* 246: 97-103, 1999.
74. Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. Gruppo di studio intersocietario piede diabetico SID-AMD, pag. 52, 2007.
75. Agbor N. Emerging evidence for neuroischemic diabetic foot ulcers: model of care and how to adapt practice. *The International Journal of Lower extremity Wounds*, vol 8, n°. 2. 82-94, 2009.