

Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico

Seconda Edizione Italiana

Gruppo di Studio Internazionale Piede Diabetico

*Gruppo di Studio Interassociativo Piede Diabetico
della Società Italiana di Diabetologia e
della Associazione Medici Diabetologi*



Titolo originale dell'opera:

International Consensus on the Diabetic Foot

by the International Working Group on the Diabetic Foot

© Copyright 1999 by The International Working Group on the Diabetic Foot

ISBN 90-9012716-X

Titolo italiano dell'opera:

Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico

Gruppo di Studio Interassociativo "Piede Diabetico"

della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi

Coordinamento scientifico delle precedenti edizioni:

Prima Edizione

Dott. Luigi Uccioli

Cattedra di Endocrinologia

Dipartimento di Medicina Interna

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Coordinamento scientifico della seconda edizione italiana:

Dott. Alberto Piaggese

Direttore Sezione Piede Diabetico

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

© 2005 by MEDISERVE - Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o conservata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi sistema elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, registrazioni o altro, senza un'autorizzazione scritta da parte dell'editore.

2^a Edizione

www.mediserve.it

contact@mediserve.it

Prefazione

È con grande piacere e soddisfazione che presentiamo un'altra produzione del Gruppo di Studio intersocietario SID-AMD sul Piede Diabetico.

L'attività di questo gruppo ormai da molti anni è indirizzata alla formazione e alla diffusione della cultura su questa complicità della malattia diabetica, così temibile se trascurata ma anche così controllabile se affrontata nei tempi e nei modi corretti.

In questi ultimi anni abbiamo assistito al progressivo diffondersi dell'interesse dei diabetologi al problema piede, fino ad allora confinato in qualche struttura di buona volontà ma soprattutto nelle strutture chirurgiche, poco adatte e formate a seguire patologie croniche.

Il grande salto di qualità è stato quindi quello della presa in carico da parte delle strutture diabetologiche del piede del diabetico al fine di non farlo evolvere in "piede diabetico" prevenendo così le amputazioni.

Il Gruppo di Studio ha avuto il grande merito di contribuire a formare una classe di diabetologi sensibili e attivi, che hanno profuso e approfondono gran parte delle loro energie nei confronti della prevenzione, diagnosi precoce e terapia delle lesioni del piede.

Questo ha sicuramente contribuito in modo determinante alla riduzione delle amputazioni e delle invalidità legate ai danni sul piede, e quindi al miglioramento della qualità della vita delle persone con diabete mellito.

La grande diffusione dell'interesse e l'implementazione di ambulatori per la cura del piede in moltissime strutture diabetologiche italiane hanno però portato ad una situazione di abbondanza che talvolta ha rischiato di non coniugarsi con la qualità dell'intervento, per il fatto che la buona volontà di molti, in condizioni di lavoro non ottimali e improvvisate, talvolta non ha consentito attività qualitativamente accettabili.

Da qui l'opportunità di linee guida sia culturali che operative e assistenziali che forniscano a tutti le conoscenze della medicina basata sull'evidenza.

Attraverso l'applicazione puntuale, corretta e continua di queste linee guida si potranno ottenere i migliori risultati possibili in tutte le realtà operative, a qualunque livello di intervento.

SID e AMD e, in futuro prossimo, Diabete Italia, guardano con interesse e sostengono con forza queste iniziative perché i gruppi di studio e di lavoro sono l'anima stessa delle società scientifiche.

L'augurio e l'auspicio è che questo documento sia un utile strumento per consentire un ulteriore miglioramento dell'assistenza e della ricerca clinica nelle nostre strutture diabetologiche e, che sia anche un'opportunità di miglioramento culturale della classe medica in generale.

Le premesse ci sono tutte, i risultati non tarderanno.

Complimenti dunque a tutti i componenti del Gruppo di Studio sul piede diabetico per questo ottimo documento e per la competenza e l'entusiasmo che pongono nel loro lavoro.

Antonio Pontiroli

Presidente della Società Italiana di Diabetologia

Giacomo Vespasiani

Presidente dell'Associazione Medici Diabetologi

Presentazione della seconda edizione italiana

Nel 1999, il Diabetic Foot Study Group (DFSG) dell'EASD, un gruppo di studio europeo composto dai maggiori esperti internazionali sul piede diabetico, realizzò il primo documento internazionale di consenso sul piede diabetico, riconosciuto e sponsorizzato dall'International Diabetes Federation.

Lo stesso anno il Gruppo di Studio italiano sul piede diabetico realizzò la versione italiana del documento, non limitandosi a tradurre i contenuti dell'edizione inglese, ma implementandola con sezioni aggiuntive e adattamenti alla nostra specifica realtà.

Quella Italiana è stata la prima versione nazionale del documento internazionale, che è stato successivamente tradotto in 35 lingue, ed è divenuto un punto di riferimento assoluto per gli operatori del settore, sia a livello internazionale che in Italia, dove sono state eseguite due ristampe successive della prima edizione, distribuite a circa cinquemila operatori sanitari su tutto il territorio nazionale.

Nel 2003 il DFSG ha realizzato una seconda edizione del documento, aggiungendo al contenuto originale un documento di consenso sulla gestione delle infezioni e due progress report, uno sulla classificazione e l'altro sulla cura locale delle lesioni. Il documento è stato approvato definitivamente il 21 maggio 2003 nel corso del congresso internazionale sul piede diabetico a Noordwijkerhout, in Olanda, e ancora una volta il Gruppo di Studio italiano sul piede diabetico è stato il primo gruppo nazionale a tradurlo e sottoporlo ad un processo di revisione e completamento, integrandolo con sezioni originali e contenuti peculiari, che rispettino la nostra realtà nazionale.

Dal 21 al 23 Aprile 2004, 223 diabetologi, appartenenti al Gruppo di Studio si sono riuniti a Pisa, dove hanno discusso, emendato e approvato la seconda edizione Italiana delle linee-guida sul piede diabetico.

Allo sviluppo di questa edizione hanno partecipato, oltre ai diabetologi, anche i rappresentanti delle Società Scientifiche degli ortopedici, dei chirurghi vascolari, degli angiologi, dei chirurghi plastici e degli infettivologi, i quali, nel ruolo di moderatori o discussants, hanno portato il proprio contributo critico ai lavori del gruppo, e hanno quindi sottoscritto il documento.

La seconda versione italiana del documento, rispetto alla versione originale presenta alcune sezioni aggiuntive, che il Gruppo ha ritenuto essere rilevanti per la gestione del piede diabetico nel contesto italiano attuale: tra queste ci preme ricordare come la sezione sulla co-morbidità, quella sull'accreditamento istituzionale, quella sulle condizioni di urgenza e di emergenza, e la chirurgia locale siano state valutate positivamente dal comitato responsabile della terza edizione del documento e che verranno probabilmente recepite anche a livello internazionale.

Le parti, frutto del lavoro della conferenza di consenso italiana, sono state inserite, così come nell'edizione precedente, in colore diverso, in modo da dare la possibilità al lettore di riconoscere il lavoro originale dagli emendamenti e dalle aggiunte.

È infine importante sottolineare come anche questa seconda edizione italiana rappresenti il risultato del lavoro corale in gruppo di tutti i diabetologi facenti parte del Gruppo di Studio italiano sul piede diabetico, i quali hanno contribuito in maniera sostanziale e originale allo sviluppo del progetto.

Questa è e rimane una peculiarità italiana, della quale dobbiamo essere orgogliosi: infatti in nessun altro paese, tra quelli che hanno tradotto il documento, la partecipazione è stata altrettanto attiva, a testimonianza della vitalità della nostra comunità diabetologica.

Ringrazio tutti coloro che hanno partecipato alla realizzazione di questa seconda edizione italiana delle linee-guida, che vedono la luce nell'anno che la International Diabetes Federation ha dedicato al piede diabetico, e spero che questa edizione del documento possa costituire un valido punto di riferimento operativo e culturale per tutti coloro che quotidianamente si impegnano nella gestione di questa complessa patologia.

Alberto Piaggese

Coordinatore del Gruppo di Studio Interassociativo SID/AMD "Piede Diabetico"
Responsabile Scientifico della Seconda Edizione delle
Linee Guida Internazionali sul Piede Diabetico

Aggiornamento del Consensus sul Piede Diabetico 2003

Nel 1996 è stato formato l'International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Nel 1999 questo gruppo di studio ha promosso l'International Consensus e le Linee Guida Pratiche sulla gestione e la prevenzione del piede diabetico, in occasione del III Simposio Internazionale sul piede diabetico a Noordwijkerhout, in Olanda.

Dal 1999 in poi il documento dell'International Consensus e/o le Linee Guida Pratiche sono state tradotte in 21 lingue e ne arriveranno ancora altre. Queste traduzioni hanno facilitato l'implementazione delle linee guida in molti paesi, e proprio questo era lo scopo principale del progetto del consenso dell'IWGDF. Inoltre, nel 2001 l'IWGDF è diventato sezione ufficiale consultativa dell'International Diabetes Federation (IDF).

Per completare questo straordinario successo, il Comitato Direttivo dell'IWGDF ha deciso nel 2001 di aggiornare il Documento del Consensus aggiungendo tre nuove aree che, nel documento originale, non erano state discusse dettagliatamente. Esperti da vari paesi sono stati invitati a partecipare in tre separati gruppi di lavoro, per sviluppare testi di consensus sui seguenti temi:

- International Consensus su "Diagnosi e trattamento delle infezioni del piede diabetico".
- Progress Report: "Trattamento e guarigione delle lesioni di pazienti con ulcere del piede diabetico".
- Progress Report: "Sistema di classificazione dell'ulcera del piede diabetico ai fini della ricerca".

In questo volume è possibile consultare i risultati di tali progetti di consenso. Inoltre, il documento di consenso e le linee guida sono stati anche installati in un Cd-Rom con un programma di ricerca interattivo.

Il Comitato è molto grato a tutti coloro che hanno contribuito alla creazione di questo importante documento sulla possibile gestione e prevenzione del piede diabetico. Queste continue iniziative ci aiuteranno a ridurre il peso della malattia del piede diabetico in tutto il mondo.

A nome del Comitato Editoriale

Dr Karel Bakker,

Presidente della sezione consultativa dell'IDF
sul piede diabetico e dell'IWGDF.

Maggio 2003

Membri del Comitato Editoriale dell'International Working Group on the Diabetic Foot

J. Apelqvist (co-chairman), University Hospital, dept. of Diabetology and Endocrinology, Lund, Sweden

K. Bakker (chairman), Spaarne Ziekenhuis Heemstede, dept. of Medicine, Heemstede, The Netherlands

W.H. van Houtum (secretary), Medisch Centrum Alkmaar, dept. of Medicine, Alkmaar, The Netherlands

M.H. Nabuurs-Franssen (secretary), Academisch Ziekenhuis Maastricht, dept. of Medicine, Maastricht, The Netherlands

N.C. Schaper (scientific secretary), Academisch Ziekenhuis Maastricht, dept. of Medicine, Maastricht, The Netherlands

Membri dell'International Working Group on the Diabetic Foot

K. van Acker, University Hospital Antwerp, dept. of Endocrinology, Antwerp, Belgium

J. Apelqvist (co-chairman), University Hospital, dept. of Diabetology and Endocrinology, Lund, Sweden

K. Bakker (chairman), Spaarne Ziekenhuis Heemstede, dept. of Medicine, Heemstede, The Netherlands

A.J.M. Boulton (co-chairman), Manchester Royal Infirmary, dept. of Medicine, Manchester, United Kingdom

J.H. Bowker, University of Miami School of Medicine, dept. of Orthopaedics and Rehabilitation, Miami, United States of America

L. Campbell, St. Vincent Hospital, Director Diabetes Center, Sydney, Australia

P.R. Cavanagh, Penn State University, Center for Locomotion Studies, United States of America

E. Chantelau, Heinrich-Heine University, dept. of Medicine, Düsseldorf, Germany

E.R. Chaytor, McGill University, Jewish General Hospital, dept. of Orthopaedic Surgery, Montreal, Canada

A. Clarke, Center for Diabetes and Endocrinology, dept. of Podiatry, Johannesburg, South Africa

H. Connor, County Hospital, Consultant Physician, Hereford, United Kingdom

V. Dargis, Rehabilitation Hospital, dept. of Endocrinology, Kaunas, Lithuania

M. Edmonds, Kings College Hospital, dept. of Diabetology, London, United Kingdom

M. Falkenberg, Primary Health Care Centre, Kisa, Sweden

A. Foster, King's College Hospital, dept. of Podiatry, London, United Kingdom

R.G. Frykberg, Harvard Medical School, dept. of Podiatry, United States of America

E. Gil Zorzo, Hospital Clinico Universitario San Carlos, Diabetes Nurse, Madrid, Spain

I.V. Gourieva, Diabetic Foot Center / Russian Academy of Postgraduate Medical Education, dept. of Endocrinology and Diabetology, Moscow, Russia

L.B. Harkless, University of Texas Health Science Center, dept. of Podiatry, San Antonio, United States of America

P.H. Holstein, Copenhagen Wound Healing Center, Bispebjerg Hospital, dept. of Vascular Surgery, Copenhagen, Denmark

K. Hosokawa, Saiseikai Centrai Hospital, dept. of Endocrinology and Metabolism, Tokyo, Japan

W.H. van Houtum, Medisch Centrum Alkmaar, dept. of Medicine, Alkmaar, The Netherlands

J. Juang, Chang Gung Memorial Hospital, dept. of Endocrinology and Metabolism, Taoyuan, Taiwan

I. Kalo, World Health Organization, Quality of Care and Technologies, Copenhagen, Denmark

H. King, World Health Organization, Division of Noncommunicable Diseases, Geneva, Switzerland

C.V. Krishnaswami, Voluntary Health Services, dept. of Diabetes, Madras, India

J. Mayfield, Indiana University, dept. of Family Medicine, Indianapolis, United States of America

M.H. Nabuurs-Franssen, Academisch Ziekenhuis Maastricht, dept. of Medicine, Maastricht, The Netherlands

L. Norgren, University Hospital, dept. of Surgery, Lund, Sweden

S. O'Rourke, Diabetes Center, dept. of Public Health, Cairns, Australia

C. Payne, LaTrobe University, dept. of Podiatry, Victoria, Australia

H.C. Pedrosa, Fundação Hospitalar do Distrito Federal, Program of Education and Control of Diabetes, Brasília, Brazil

S. Pendsey, Director Diabetes Clinic and Research Center, Nagpur, India

B. Peter Riesch, University of Geneva, dept. of Endocrinology and Diabetology, Geneva, Switzerland

A. Piaggese, University of Pisa, Department of Endocrinology and Metabolism, Pisa, Italy

T.R. Pieber, Karl-Franzens-University, dept. of Medicine, Graz, Austria

J.A. Rauwerda, Free University Amsterdam, dept. of Vascular Surgery, Amsterdam, The Netherlands

G.E. Reiber, University of Washington, dept. of Health Services and Epidemiology, Seattle, United States of America

N.C. Schaper (scientific secretary), Academisch Ziekenhuis Maastricht, dept. of Medicine, Maastricht, The Netherlands

D.L. Steed, University of Pittsburgh, dept. of Vascular Surgery, Pittsburgh, United States of America

L. Uccioli, University of Rome, dept. of Endocrinology, Roma, Italy

V. Urbancic-Rovan, University Medical Center, dept. of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Ljubljana, Slovenia

L. Vang, Steno Diabetes Center, Diabetes Nurse, Gentofte, Denmark

L. Vileikyte, Manchester Royal Infirmary, dept. of Medicine and Psychology, Manchester, United Kingdom

D. Voyatzoglou, A. Fleming General Hospital, dept. of Medicine, Athens, Greece

E. Witso, University Hospital of Trondheim, dept. of Orthopaedic Surgery, Trondheim, Norway



Membri dei gruppi di studio sul Consenso Internazionale 2003

Gruppo di studio sul Consenso Internazionale su diagnosi e trattamento del piede diabetico infetto

B.A. Lipsky, Seattle, USA, Chairman

Membri:

B.A. Berendt, Oxford, UK

J. Embil, Winnipeg, Canada

M. Eneroth, Lund, Sweden

V. Urbancic-Rovan, Ljubljana, Slovenia

Membri corrispondenti:

A. Jirkovska, Prague, Czech Republic

Z. Gulam-Abbas, Dar-es-Salaam, Tanzania

F. De Lalla, Vicenza, Italy

V. Viswanathan, Tamilnadu, India

D. Yue, Sydney, Australia

Gruppo di studio sul Consenso Internazionale sui trattamenti e la guarigione delle ferite per pazienti con ulcere del piede diabetico

K.G. Harding, Cardiff, UK Chairman

Membri:

J. Apelqvist, Lund-Malmö, Sweden

M.E. Edmonds, London, UK

J. Embil, Winnipeg, Canada

F. Gottrup, Odense, Denmark

V. Falanga, Providence, USA

L.B. Harkless, San Antonio, USA

P. Holstein, Copenhagen, Denmark

W.J. Jeffcoate, Nottingham, UK

P.E. Price, Cardiff, UK

K. van Acker, Antwerp, Belgium

Gruppo di studio sul Consenso Internazionale sulla classificazione delle lesioni ai fini di ricerca

N.C. Schaper, Maastricht, the Netherlands, Chairman

Membri:

K. van Acker, Antwerpen, Belgium

J. Apelqvist, Lund-Malmö, Sweden

D. Armstrong, Tucson, USA

A.J.M. Boulton, Miami, USA/Manchester, UK

H. Condor, hereford, UK

M.E. Edmonds, London, UK

R.G. Frykberg, Des Moines, USA

K.G. Harding, Cardiff, UK

W.J. Jeffcoate, Nottingham, UK

G. Reiber, Seattle, UK

Gruppo di Studio Interassociativo “Piede Diabetico” della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi - Comitato di Coordinamento

Coordinatore:

Dr Alberto Piaggese, Pisa

Membri:

Dr Giacomo Angileri, Marsala (TP)

Dr Alberto Bruno, Torino

Dr Carlo Caravaggi, Abbiategrasso (MI)

Dr Luca Dalla Paola, Abano Terme (PD)

Dr Fabio Romagnoli, Ancona

Dr Luigi Uccioli, Roma

Seconda Conferenza di Consenso per l'Implementazione delle Linee Guida Internazionali sul Piede Diabetico - Pisa 21, 22 e 23 Aprile 2004.

Moderatori e Relatori:

G. Andreozzi, Padova	L. Graziani, Brescia
G. Angileri, Marsala (TP)	B. Lipsky, Seattle (USA)
R. Anichini, Pistoia	A. Massei, Pisa
J. Apelqvist, Malmo (S)	F. Menichetti, Pisa
U. Baccaglini, Padova	M. Montesi, Roma
K. Bakker, Heemstede (NL)	A. Piaggese, Pisa
A. Bruno, Torino	A. Pinchera, Pisa
C. Caravaggi, Abbiategrasso (MI)	R. Pistolese, Roma
F. Ceccarelli, Bologna	L. Ricci, Arezzo
A. Ciavarella, Bologna	L. Rizzo, Pisa
A. Corsi, Genova	F. Romagnoli, Ancona
L. Dalla Paola, Abano Terme (PD)	M. Romanelli, Pisa
M.E. De Feo, Napoli	A. Sansevero, Pisa
F. De Lalla, Vicenza	L. Scionti, Perugia
S. Del Prato, Pisa	A. Stella, Bologna
U. Di Mario, Roma	C. Tascini, Pisa
M. Edmonds, London (UK)	B. Trazzi, Modena
E. Faglia, Milano	L. Uccioli, Roma
E. Fallani, Empoli (FI)	C. Vermigli, Perugia
G. Ghirlanda, Roma	G. Vespasiani, S. Benedetto del Tronto (AN)
S. Giannini, Bologna	

Partecipanti:

Aliquò Maria Stella, Palermo	Calbucci Giovannino, Cesena (FC)
Ambrosini Nobili Laura, Pisa	Campi Fabrizio, Pisa
Andreozzi Giuseppe Maria, Padova	Cancelli Roberta, Genova
Angileri Giacomo, Trapani	Caravaggi Carlo, Abbiate Grasso (MI)
Anichini Roberto, Pistoia	Carbonaro Flaminia, Trento
Apelqvist Jan, Malmo (SE)	Carboni Luciano, Cagliari
Armentano Vincenzo, Napoli	Carneglia Laura, Milano
Ascoli Marchetti Andrea, Roma	Carreras Letizia, Cagliari
Baccaglini Ugo, Padova	Cavalot Franco, Torino
Baccetti Fabio, Pisa	Cavani Enrico, Terni
Baggiore Cristiana, Firenze	Ceccarelli Francesco, Bologna
Bakker Karel, Amsterdam (NL)	Centaro Grazia Maria, Roma
Basso Alfonso, Vicenza	Ceraudo Anna Maria, La Spezia
Battiato Rosario, Catania	Cernigoi Anna Maria, Gorizia
Bearzatto Adriano, Pordenone	Chiaromonte Francesco, Roma
Bernardi Renato, Roma	Chiavetta Agatina, Catania
Bertaina Silvana, Torino	Ciavarella Adolfo, Bologna
Bertoli Stefania, Pietrasanta (LU)	Cicalò Anna Maria, Nuoro
Bertolotto Alessandra, Pisa	Cocco Lorenzo, Campobasso
Bianchi Cristina, Pisa	Colucci Francesco, Udine
Bordone Caterina, Genova	Cordone Samantha, Roma
Bosi Isabella, Milano	Corsi Andrea, Genova
Bruno Alberto, Torino	Corsi Laura, Chiavari (GE)

Corsini Giovanni, Genova	Lepri Massimo, Domodossola (VB)
Costa Antonietta , alermo	Lipsky Benjamin, Seattle (USA)
Crispino Giuseppe, Vibo Valentia	Lo Presti Antonino, Trapani
Cristoferi Giuseppe, Padova	Loddoni Salvatore, Ozieri (SS)
Cuccuru Ilaria, Pisa	Longo Elisabetta, Roma
Cusaro Claudio, Novara	Lorenzetti Monica, Lucca
Dal Moro Emira, Reggio Calabria	Maiorana Raffaella, Catania
Dalla Paola Luca, Abano Terme (PD)	Manara Ermanna, Cremona
De Bellis Alessandra, Pistoia	Mancini Lorena, Roma
De Feo M. Eugenio, Napoli	Manicardi Giacomo, Genova
De Giorgi Renato, Torino	Marchini Francesca, Pisa
De Giuli Giancarlo, Brescia	Maresca Paolo, Alessandria
De Lalla Fausto, Vicenza	Martini Romeo, Padova
De Luca Antonio, Empoli (Fi)	Massei Alessandro, Pisa
De Nicola Antonino, Meta (Na)	Massimiani Fiorella, Roma
Del Prato Stefano, Pisa	Maturo Nicola, Napoli
Della Valle Maria Pia, Cuneo	Melga Pierluigi, Genova
Deon Luisa, Genova	Meloni Gisella, Nuoro
Desimoni Massimo, Parma	Menichetti Francesco, Pisa
Di Benedetto Antonino, Messina	Meniconi Rosa Maria, Lido Di Camaiore (LU)
Di Blasi Vincenzo, Salerno	Mingardi Roberto, Vicenza
Di Fabio Franco, Roma	Miranda Cesare, Napoli
Di Martino Giuseppe, Pescara	Monacelli Giampaolo, Roma
Dolci Maria, Massa (MS)	Monesi Gabriella, Rovigo
Edmonds Michael, London (UK)	Montani Valeria, Roma
Faglia Ezio, Milano	Montesi Mauro, Roma
Falivene Maria Rosaria, Chiavari (GE)	Morello Salvatore, Palermo
Fallani Eliana, Empoli (FI)	Mormile Alberto, Torino
Fichera Francesco, Roma	Mulas Franca, Oristano
Fleres Mattia, Palermo	Nuzzo Mario, Lecce
Fondelli Cecilia, Siena	Orsini Paola, Livorno
Fumelli Paolo, Ancona	Ozzello Alessandro, Pinerolo (TO)
Galasso Domenico, Catanzaro	Pacenza Salvatore, Crotone
Gargiulo Mauro, Rimini	Palumbo Francesca, Pisa
Gentile Luigi, Asti	Pancani Francesca, Pisa
Gherardini Valerio, Livorno	Passera Pietro, Torino
Gheri Fabio Luigi, Castelnuovo G. (LU)	Pata Pietro, Catania
Ghio Alessandra, Pisa	Perfetti M. Grazia, Milano
Ghirlanda Giovanni, Roma	Piaggese Alberto, Pisa
Giannini Sandro, Lido Di Camaiore (LU)	Pinchera Aldo, Pisa
Giovagnetti Marilena, Macerata	Pinna Angela, Olbia
Giugno Giuseppe, Torino	Piro Rosanna, Cosenza
Goretti Chiara, Pisa	Ponzani Paola, Genova
Graziani Lanfroi, Brescia	Provenzano Vincenzo, Palermo
Grimaldi Michele Salvatore, Bologna	Puccio Luigi, Catanzaro
Guarneri Gabriella, Padova	Quadrini Corrado, Frosinone
Guarnieri Rita Graziella, Catanzaro	Rabuazzo Agata Maria, Catania
Guido Roberta, Genova	Ragonese Francesco, Catania
Lambiase Claudio, Salerno	Ramunni M.Isabella, Bari
Laudato Mario, Caserta	Ricci Lucia, Arezzo
Leone Benedetto, Roma	Richini Donata, Brescia
Leporati Elisa, Pisa	Rizzo Loredana, Pisa

Rocca Liliana, Brescia
Romagnoli Fabio, Ancona
Romanelli Marco, Pisa
Romano Roberto, Cosenza
Russo Livio, Roma
Sacchetti Giacomo, Roma
Saldalamacchia Gennaro, Napoli
Sanna Anna Maria, Cagliari
Sansevero Andrea Domenico, Pisa
Savino Teresa, Bari
Scatena Alessia, Pisa
Schembri Salvatore, Cecina (LI)
Sciangula Luigi, Como
Scionti Luciano, Perugia
Scirè Vincenzo, Pisa
Sinagra Domenico Palermo
Sposito Pietro, Messina
Stagno Gaudenzio, Reggio Calabria
Stella Andrea, Bologna

Tascini Carlo, Pisa
Tedeschi Anna, Pisa
Teobaldi Ilaria, Pisa
Trazzi Bernardino, Modena
Trifiro' Riccardo, Carrara (MS)
Troisi Antonio, Saronno (VA)
Trojani Cristina, Rimini
Tufano Antonietta, Milano
Uccioli Luigi, Roma
Vermigli Cristiana, Perugia
Vespasiani Giacomo, S. Benedetto del Tronto (AN)
Vetrano Antonio, Avellino
Vinci Carmela, S. Dona' Di Piave (VE)
Virgili Flavio, Mestre
Viti Secondina, Pescia (PT)
Vittoria Edmondo, Roma
Zappavigna Alfredo, Parma
Zavaroni Donatella, Piacenza
Ziller Paolo, Cles (TN)



Sommario

1. Consenso Internazionale e Linee Guida pratiche sul trattamento e la prevenzione del piede diabetico - Edizione 1999	1
2. Consenso Internazionale e Linee Guida pratiche sulla diagnosi e i trattamenti delle infezioni del piede diabetico - Edizione 2003	169
3. Progress Report: trattamenti e guarigione delle lesioni di pazienti con ulcere del piede diabetico - Edizione 2003	201
4. Progress Report: sistema di classificazione dell'ulcera del piede diabetico ai fini della ricerca - Edizione 2003 <i>un progress report sui criteri di inclusione dei pazienti negli studi di ricerca</i>	263

Prefazione

Più di 120 milioni di persone nel mondo sono affette da diabete mellito e un numero troppo elevato di questi individui presenta ulcere del piede, che possono col tempo comportare un'amputazione. Dati gli alti costi associati alle ulcere del piede, questa malattia non è soltanto un onere assai gravoso per il paziente, ma anche per il sistema sanitario. Sebbene i percorsi che conducono all'ulcerazione e all'amputazione non presentino delle differenze sostanziali fra le diverse aree del mondo, la prevalenza delle ulcere e delle amputazioni varia marcatamente nei differenti paesi.

Queste differenze con tutta probabilità riflettono la varietà delle caratteristiche delle popolazioni e delle strategie di trattamento delle lesioni a seconda delle regioni geografiche. In genere sono coinvolti contemporaneamente numerosi meccanismi, il che accentua la necessità di un approccio multidisciplinare nella gestione del paziente, al fine di ridurre il numero delle ulcerazioni, delle amputazioni e delle elevate spese sanitarie a esse associate. Inoltre, dovrebbe essere presente un'organizzazione adeguatamente strutturata e attrezzata per la cura del piede diabetico. Perché tale approccio possa essere efficace, si richiede un'azione concertata di tutto il personale che lavora attorno ai pazienti diabetici e sono necessarie delle linee guida specifiche al fine di rendere il più uniforme possibile la cura del piede diabetico. Sfortunatamente però la mancanza di consapevolezza, di conoscenze e di capacità sia da parte dei pazienti sia da parte degli operatori sanitari, comporta un'insufficiente prevenzione e cura per un numero troppo elevato di pazienti.

Nell'ultimo decennio sono state formulate in alcuni paesi delle linee guida per la prevenzione e per il trattamento del piede diabetico. Tuttavia le differenze nelle competenze, negli scopi, nei gruppi presi in esame o nelle caratteristiche dei pazienti hanno portato alla redazione di documenti non omogenei. Inoltre, in molti paesi il piede diabetico non compare all'ordine del giorno degli amministratori del servizio sanitario; non è facile pertanto mutare la ripartizione delle risorse finanziarie. Si è resa pertanto necessaria la realizzazione di un Documento di Consenso internazionale che potesse essere il punto di partenza per la formulazione di linee guida per i differenti paesi o aree geografiche.

Nell'ultimo decennio il numero degli scienziati coinvolti nella ricerca sul piede diabetico è in costante aumento, ma in molte aree mancano definizioni chiare alla base della ricerca e della registrazione dei dati. Per venire incontro a queste esigenze, un gruppo indipendente di esperti ha formulato un Documento di Consenso internazionale sul piede diabetico, in stretta collaborazione con svariate organizzazioni internazionali dedite alla cura dei soggetti affetti da diabete mellito.

Introduzione

Il Documento di Consenso internazionale sul piede diabetico

Lo scopo del presente documento è quello di fornire delle linee guida per la gestione e per la prevenzione del piede diabetico che possano ridurre l'impatto di questa complicanza attraverso idonee cure sanitarie, con attenzione ai costi e utilizzando i principi di una medicina provata sperimentalmente e sostenuta dall'opinione degli esperti. In tale documento sono indicati i concetti base per la cura del piede diabetico, con descrizione puntuale delle differenti strategie diagnostiche, preventive o terapeutiche. Inoltre, vengono descritte l'organizzazione delle cure e la messa in pratica delle linee guida.

Questo documento è composto da tre testi differenti, che si rivolgono rispettivamente agli amministratori sanitari, ai medici generici e agli specialisti delle cure del piede:

- “Il piede diabetico: una sfida per gli amministratori sanitari.” Questo testo contiene elementi essenziali per gli amministratori che si occupano della pianificazione e della ripartizione dei mezzi finanziari. È focalizzato sull'impatto socioeconomico del piede diabetico e sulla possibilità di ridurre tale impatto per mezzo di strategie di intervento mirate.
- “Le Linee guida pratiche sul trattamento e sulla prevenzione del piede diabetico”. Consta di una serie di semplici linee guida che descrivono i principi base di prevenzione e trattamento. Queste linee guida possono essere utilizzate nella pratica quotidiana da tutti gli operatori sanitari dediti alla cura dei pazienti diabetici.
- “Il Documento di Consenso internazionale sul trattamento e sulla prevenzione del piede diabetico”. Questo testo serve da approfondimento delle “Linee guida pratiche.” Inoltre, fornisce una serie completa di definizioni degli aspetti essenziali del piede diabetico, riassume le attuali strategie di terapia e prevenzione e può essere utilizzato dagli specialisti dediti alla cura del piede.

Essendo subordinati alle circostanze locali, i principi delineati nei documenti devono essere reinterpretati per l'uso locale, tenendo conto delle differenze regionali per quanto concerne i fattori socioeconomici, l'accessibilità alle cure ed i fattori culturali. Per facilitare tale processo, è stato istituito un gruppo di studio per la messa in pratica delle linee guida, che lavorerà in stretta collaborazione con le organizzazioni internazionali, quali l'IDF e l'OMS. Trascorsi quattro anni, il documento verrà revisionato sulla base dell'esperienza maturata con le linee guida in centri selezionati su scala mondiale.

Durante l'elaborazione di questo documento si è tentato di tenere un approccio basato sull'esperienza e sui risultati, al fine di ottenere una serie di linee guida pratiche chiare e trasparenti. Tuttavia, allo stato attuale, viene a mancare un'informazione scientifica solida su numerosi argomenti di rilevante importanza e il documento andrebbe considerato come il consenso raggiunto da un gruppo di rinomati esperti indipendenti provenienti da differenti campi, dediti alla cura dei pazienti affetti da piede diabetico. L'informazione utilizzata per questa elaborazione è stata tratta da ricerche nella letteratura.

Elaborazione del Documento di Consenso

Il testo del documento si basa su:

- ricerca nella letteratura
- documenti di altri consensi
- parere degli esperti

Il documento è stato realizzato in seguito a ripetuti cicli di:

- stesura dei capitoli da parte di esperti selezionati
- revisione da parte del comitato editoriale
- valutazione critica da parte del Gruppo di Studio al completo
- incontri nei quali sono stati discussi i testi e i commenti

Hanno partecipato rappresentanti di organizzazioni internazionali

Il documento finale è stato approvato da tutti i membri del Gruppo di Studio

Il Gruppo di Studio internazionale sul Piede Diabetico

Nel 1996 un gruppo di esperti del piede diabetico manifestò la necessità di delineare una serie di definizioni e di linee guida sul trattamento e sulla prevenzione del piede diabetico. Venne formato un Gruppo di Studio pilota composto da 15 esperti, che si incontrarono all'inizio del 1997 per due giorni, al fine di formulare gli obiettivi, gli argomenti specifici del documento e le procedure da seguire. Il testo venne suddiviso in vari capitoli, ciascuno assegnato a uno o più specialisti in qualità di autori principali e fu istituito un comitato editoriale che soprassedesse alla stesura.

Sulla base delle linee guida fornite dal Gruppo di Studio pilota, i testi furono rivisti dal comitato editoriale svariate volte e, in collaborazione con gli autori, venne prodotta una serie di testi preliminari. Nel 1998 questi testi vennero presentati durante un meeting di due giorni al "Gruppo di Studio internazionale Piede Diabetico". Tale gruppo composto da 45 esperti provenienti da tutti i continenti comprendeva medici generici, diabetologi, podiatri, personale infermieristico specializzato nella cura del diabete, chirurghi generali, vascolari e ortopedici. Parteciparono anche rappresentanti di numerose organizzazioni internazionali. In seguito una lista di modifiche venne concordata sulla base di estese discussioni sia durante la discussione in sottogruppi sia durante la discussione in generale. Dopo il meeting i testi furono riscritti dal comitato editoriale in stretta collaborazione con gli autori responsabili dei vari capitoli. Il documento revisionato fu inviato al Gruppo di Studio internazionale per essere commentato e fu successivamente riscritto dal comitato editoriale. Questa procedura venne ripetuta nuovamente anche in seguito. Infine il documento venne approvato da tutti i membri del Gruppo di Studio internazionale.

Il Documento di Consenso è stato presentato durante il Third International Symposium on the Diabetic Foot tenutosi a Noordwijkerhout, Olanda, dal 5 all'8 maggio 1999.

Messa in pratica

Il passo cruciale successivo all'elaborazione del Documento di Consenso consisterà in un programma di attuazione delle linee guida. Il Documento dovrà essere tradotto in tutto il mondo ed adattato agli standard locali. È stato chiesto, pertanto, ai membri del Gruppo di Studio internazionale di organizzare incontri per tradurre il Documento per uso locale, tenendo conto delle differenze culturali e socioeconomiche. Verrà chiesta la partecipazione anche di operatori sanitari appartenenti a nazioni non ancora rappresentate nel Gruppo di Studio internazionale. In questo iter sarà basilare il supporto di organizzazioni quali l'OMS e l'IDF.

Senza dubbio il documento necessiterà di una revisione nel giro di pochi anni. Il numero di studi clinici specifici sul piede diabetico è in costante aumento e nella fase di messa in pratica si potranno ottenere informazioni essenziali. Pertanto, si è pensato di elaborare una seconda edizione nell'anno 2003, in modo tale che sia la formulazione sia la messa in pratica del Documento di Consenso internazionale sul Piede Diabetico risultino un processo continuo.

Patrocinio e sponsorizzazione da parte delle organizzazioni sanitarie

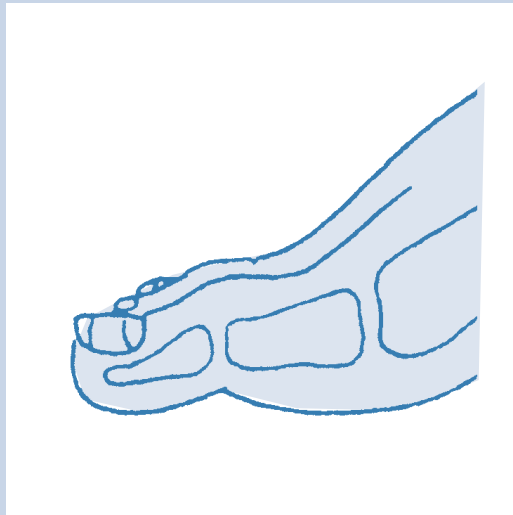
Il Documento di Consenso internazionale è stato realizzato in stretta collaborazione con l'OMS, rappresentanti dell'IDF, inoltre hanno partecipato l'ADA e l'EASD e il documento è stato presentato a queste organizzazioni per ottenerne il sostegno.

Il Documento, come è stato specificato prima, è stato realizzato da un gruppo di esperti indipendenti ed il presente documento è scritto senza che fosse stata esercitata alcuna influenza da parte delle case farmaceutiche. Tuttavia, sia la creazione del documento che il programma di messa in pratica sono stati in larga misura facilitati dal supporto finanziario fornito dalle case farmaceutiche. Fino a oggi la Johnson & Johnson e la Dermagraft Joint Venture (Advantage Tissue Sciences/Smith & Nephew) hanno generosamente finanziato l'iniziativa. Inoltre, è stata elargita una donazione dal Dutch EASD Fund. Grazie al loro incondizionato supporto finanziario, questi sponsor hanno contribuito allo sviluppo del documento internazionale.

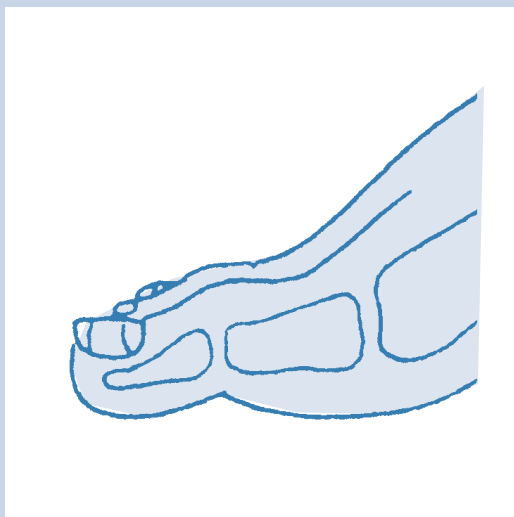
Il Comitato Editoriale del Gruppo di Lavoro internazionale sul Piede diabetico

1

Consenso Internazionale e Linee Guida pratiche sul trattamento e la prevenzione del piede diabetico - Edizione 1999



Il piede diabetico, una sfida per operatori e amministratori sanitari



Il piede diabetico, una sfida per operatori e amministratori sanitari

Il diabete è una malattia cronica molto seria causata da fattori ereditari ed ambientali. La prevalenza globale per l'anno 1996, secondo cui sarebbero affetti da diabete 120 milioni di individui, sarà più che raddoppiata entro l'anno 2025, fino a raggiungere i 250 milioni e ciò a causa dell'aumento dell'età media, dell'obesità, dello stile di vita sedentario, nonché del cambiamento del regime alimentare. Le persone affette da diabete si sottopongono a visite mediche più frequenti, subiscono un numero maggiore di ricoveri ed è meno probabile che trovino occupazione rispetto a coetanei non affetti da diabete. Studi di numerose strutture sanitarie di grandi dimensioni hanno rivelato che i pazienti affetti da diabete rappresentano il 3-4% della popolazione ma fanno uso del 12-15% delle risorse di assistenza sanitaria.

Sebbene svariate complicanze come cardiopatie, insufficienza renale e cecità, colpiscano seriamente, anche dal punto di vista economico, gli individui affetti da diabete, le complicanze che interessano il piede fanno pagare il tributo maggiore; il 40-70% di tutte le amputazioni delle estremità inferiori è correlata al diabete mellito. In alcune zone è stata registrata una percentuale pari addirittura al 70-90%. Negli USA vengono eseguite ogni anno più di 50.000 amputazioni associate al diabete. Sono state prodotte cifre equivalenti in altri paesi sviluppati e sottosviluppati. Ne consegue che le complicanze del piede rivelano un quadro piuttosto preoccupante. I rappresentanti di molti paesi europei del Medio Oriente e dell'Africa, insieme a rappresentanti di organizzazioni come l'OMS e l'IDF si sono posti l'obiettivo di ridurre il numero di amputazioni del 50% (dichiarazione di St. Vincent).

L'85% di tutte le amputazioni delle estremità inferiori legate al diabete è conseguenza di ulcere del piede. I fattori più importanti correlati allo sviluppo di ulcere del piede sono la neuropatia periferica, microtraumi del piede e deformità. Molti individui affetti da diabete perdono la sensibilità a livello dei piedi, possono sviluppare deformazioni e possono non rendersi conto di ripetuti microtraumi o di lesioni della cute del piede. La gamma di lesioni del piede varia fra le differenti aree del mondo in ragione delle condizioni socioeconomiche, degli standard di cura del piede e della qualità delle calzature. Calzature sia non idonee sia non adoperate a sufficienza, oppure la mancanza delle calzature stesse costituiscono la causa maggiore di ulcerazioni traumatiche del piede. Molte ulcere del piede possono essere evitate grazie a regolari ispezioni del piede, grazie alla possibilità di aver accesso alla cura del piede e a calzature adeguate. Tuttavia, persino al giorno d'oggi la maggior parte dei pazienti diabetici non è sottoposta a regolari controlli delle estremità inferiori e non riceve cure appropriate.

Una combinazione di più fattori rallenta il normale processo di guarigione di un'ulcera e può favorire l'insorgere di un'infezione o di una gangrena, con conseguente lunga degenza ospedaliera ed amputazione. Fattori determinanti predittivi per l'esito delle ulcere del piede diabetico sono le infezioni, l'ischemia, il trattamento delle lesioni, la riduzione del carico, la neuropatia e la comorbidità. Queste problematiche necessitano di un approccio di gruppo multidisciplinare. Una strategia che compren-

da la prevenzione, l'educazione sanitaria del paziente e dello staff, il trattamento multifattoriale delle ulcere del piede e lo stretto monitoraggio riduce il tasso delle amputazioni del 49–85%.

Il piede diabetico è un problema economico di rilevanti proporzioni, specie nel caso in cui un'amputazione comporti prolungati periodi di ospedalizzazione e di riabilitazione, nonché maggiore necessità di assistenza a domicilio e di servizi sociali. Il costo delle guarigioni primarie è stato stimato intorno ai 7.000–10.000 dollari. Il costo immediato di un'amputazione associata al piede diabetico si aggira intorno ai 30.000–60.000 dollari. Il costo a lungo termine (tre anni) per un'iniziale amputazione si valuta attorno a 43.100–63.100 dollari, soprattutto legato all'accresciuto bisogno di assistenza domiciliare e di servizi sociali. È stato valutato che il costo corrispondente per individui con guarigione primaria era di 16.000–27.000 dollari. In aggiunta a queste spese dovrebbero essere tenuti in considerazione anche i costi che derivano indirettamente dalla perdita di produttività, i costi sostenuti personalmente dai pazienti e lo scadimento della qualità di vita. Ne consegue che la spesa totale per il piede diabetico negli USA è stata valutata in 4.000.000 di dollari l'anno.

Un considerevole numero di studi ha dimostrato che il tasso di amputazioni può essere ridotto di più del 50%, qualora vengano applicate le seguenti strategie:

- Ispezione regolare del piede e della calzatura durante le visite periodiche del paziente.
- Cura preventiva del piede e valutazione dell'idoneità delle calzature in soggetti ad alto rischio.
- Approccio multidisciplinare nel caso di lesione al piede.
- Diagnosi precoce di vasculopatia periferica e intervento rivascolarizzazione.
- Continuo follow-up del paziente con pregressa ulcera del piede.
- Registrazione delle amputazioni e delle ulcere del piede.

Secondo quanto sostenuto da alcuni *report* svedesi, se le strategie citate sopra vengono attuate con conseguente riduzione del 50% del tasso delle amputazioni, ci si può attendere che le spese dirette per la gestione delle ulcere del piede diabetico si riducano del 20-40%. Un *report* inglese ha stimato che per ciascuna amputazione evitata si risparmiavano 4000 sterline, esclusi i costi indiretti (per esempio, la perdita di produttività, il maggior bisogno di assistenza domiciliare, ecc.).

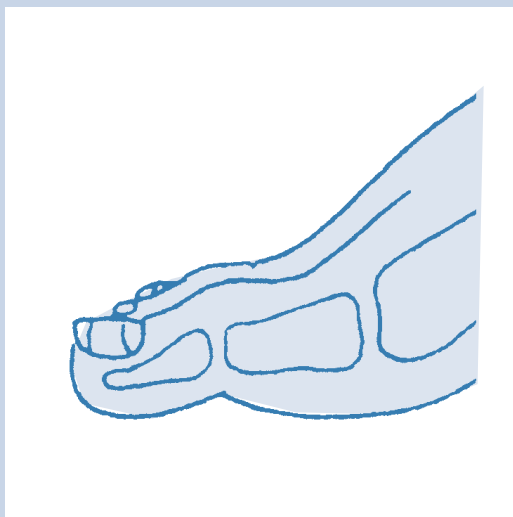
Che cosa possono fare gli amministratori sanitari per alleviare questo onere?

- Essere consapevoli dell'entità dei problemi legati al diabete e del peso delle complicanze dovute al diabete.
Si osservano variazioni nella distribuzione delle complicanze, questo suggerisce opportunità di intervento per cui interventi di prevenzione dell'amputazione possono essere programmati per quelle comunità con elevata frequenza di amputazione.

- Essere determinati a promuovere infrastrutture atte alla creazione di gruppi sul piede diabetico. Il gruppo dovrebbe essere in grado di fornire cure per il diabete continue ed adeguate a quella determinata zona, con la capacità di identificare e di seguire gli individui ad alto rischio di complicanze del piede. Mirare alle popolazioni con rischio più elevato di complicanze porterà ad un utilizzo più efficiente delle risorse disponibili, identificando, per esempio, gli individui con rischio più elevato di sviluppare ulcere del piede e fornendo a questi pazienti calzature e plantari per prevenire l'insorgenza delle ulcere stesse.
- Riconoscere che numerose discipline possono contribuire alla cura del diabete e che le cure ottimali comprendono il trattamento delle complicanze già esistenti nonché le cure preventive, che consentono di ritardare l'insorgenza di nuove complicanze. La giusta combinazione di operatori sanitari con approccio multifattoriale può contenere i costi ed essere efficace.
- Applicare ai programmi sul diabete i risultati della ricerca.
- Incoraggiare i pazienti e gli operatori sanitari a porsi congiuntamente degli obiettivi terapeutici realistici che individuino il successo in termini di controllo metabolico, complicanze e qualità di vita. Ciò implica educare i pazienti per aiutarli nell'acquisizione di conoscenze sulle procedure per la cura personale e sulle scelte dello stile di vita.

In conclusione, attraverso una maggior consapevolezza e grazie a sforzi mirati, i responsabili della politica sanitaria possono garantire una migliore cura del diabete, migliori risultati terapeutici per i pazienti e un utilizzo più efficiente delle risorse disponibili. Dato l'elevato costo complessivo e delle amputazioni ed il relativo risparmio associato alla cura conservativa del piede, quest'ultima sarà la scelta da preferire anche in termini di economia sanitaria.

Documento di Consenso internazionale sul trattamento e la prevenzione del piede diabetico



Definizioni e Principi

Generali

Piede Diabetico:	sindrome clinica caratteristica del diabete, la cui gravità è stabilita da un grading che va da alterazioni morfo-strutturali all'ulcerazione o alla necrosi, senza o con infezione e/o distruzione di tessuti profondi, associate ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori (secondo i criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, integrati con i suggerimenti della precedente edizione).
Piede:	la struttura anatomica distale rispetto all'articolazione tibio-astragalica.
Lesioni del piede:	alterazioni morfo-strutturali e/o della continuità cutanea con vari gradi di interessamento delle strutture sottostanti.
Alto rischio:	presenza di caratteristiche che indichino un'elevata probabilità di sviluppare complicanze specifiche.
Basso rischio:	assenza o scarsità di caratteristiche che indichino probabilità di sviluppare complicanze specifiche.
Guarigione:	evoluzione favorevole di una lesione esitata nella ricostituzione di un'entità morfo-funzionale stabile, anche con eventuale perdita di segmenti.
Necrosi:	tessuto devitalizzato, umido o secco.
Gangrena:	necrosi continua della pelle e/o delle strutture sottostanti (muscoli, tendini, articolazioni o ossa), indicante un danno irreversibile; per avviare il processo di guarigione deve essere asportata.
Edema:	tumefazione del piede sulla quale la digitopressione lascia l'impronta.
Eritema:	arrossamento.
Callosità:	formazione ipercheratosica localizzata causata da eccessivo stress meccanico.
Neuropatia diabetica:	compromissione del sistema nervoso periferico nei pazienti affetti da diabete, in assenza di altre cause note, che

si manifesta con segni e sintomi caratteristici degli arti inferiori e che costituisce il maggiore fattore di rischio per l'ulcerazione nel piede diabetico.

Neuroischemico: la combinazione degli aspetti caratteristici della neuropatia e della vasculopatia.

Vascolari

ABPI: Ankle-Brakial Pressure Index (Indice Pressorio Caviglia – Braccio). E' il rapporto tra la massima pressione sistolica alla caviglia e la pressione sistolica omerale.

Vasculopatia periferica: espressione clinica della localizzazione agli arti inferiori della aterosclerosi nei pazienti con diabete. Si manifesta con i sintomi classici della arteriopatía cronica ostruttiva quali claudicatio o dolore a riposo, ma può decorrere anche in modo paucisintomatico a causa della contemporanea presenza di neuropatia. Interessa in ugual misura i due sessi, è bilaterale, plurisegmentaria, prevalentemente distale. È spesso associata a coronaropatía e cerebro-vasculopatia.

Ischemia: condizione clinica provocata dalla vasculopatia periferica, esprimendosi obiettivamente con pallore cutaneo e termotatto ridotto e soggettivamente con la claudicatio o dolore a riposo, che può essere assente nelle neuropatie. Un ABPI <0.9 definisce una condizione di ischemia agli arti inferiori.

Ischemia critica: persistente dolore ischemico a riposo, tale da rendere necessario l'utilizzo di analgesici per un periodo superiore alle due settimane e/o ulcerazione e gangrena del piede e delle dita, entrambe associate ad una pressione sistolica alla caviglia minore di 50 mmHg o ad una pressione sistolica alle dita del piede minore di 30 mmHg.

Claudicatio: sintomatologia dolorosa crampiforme che insorge con la marcia e si manifesta a livello del segmento distale alla lesione critica: può essere di piede, di gamba, di coscia. Il dolore compare classicamente dopo la stessa distanza percorsa (intervallo libero) ed esige qualche minuto di riposo (tempo di ristoro). Nello sforzo (marcia in salita, scale) si accorcia l'intervallo libero e si allunga il tempo di ristoro.

	Tale sintomatologia può essere sottovalutata o non rilevata in pazienti che presentano neuropatia sensitiva.
Dolore a riposo:	dolore intenso e persistente che si manifesta nei segmenti distali dell'arto in clinostatismo. Può essere alleviato mettendo l'arto in posizione declive.
Angioplastica (PTA):	ricostituzione del lumen arterioso per mezzo di tecnica strumentale per-cutanea transluminale.
	Ulcera
Ulcera:	alterazione della normale struttura anatomica e funzionale dei tessuti, determinata da processi patologici endogeni o esogeni ristretto agli organi interessati, che non evolve secondo il normale processo riparativo.
Ulcera superficiale:	soluzione di continuo di tutto lo spessore cutaneo, che non interessa la struttura profonda.
Ulcera profonda:	lesione ulcerativa che interessa i tessuti profondi, muscoli, tendini, ossa e articolazioni.
Ulcera ischemica:	ulcera che caratterizza il quadro clinico della vasculopatia periferica. Presenta margine sottile e spesso sottominiato, cute circostante pallida o cianotica, ipotrofica, fondo asciutto. È localizzata distalmente, sulle dita, sui punti di sfregamento con la calzatura, sui margini del piede, è in genere dolente.
Ulcera neuropatica:	si localizza nelle zone di iperpressione provocate da deformità strutturali causate dalla neuropatia motoria (plantari, in corrispondenza delle teste metatarsali, sulla sommità di dita ad artiglio o sul loro appoggio plantare). Presenta bordo calloso, cute circostante ispessita, fondo indurito dal trauma ripetuto. Non è dolente.
	Infezione
Cellulite:	presenza di tumefazione, eritema e calore, indicanti una reazione infiammatoria del tessuto sottocutaneo, a pre-

scindere dalle cause. E' espressione dell'entità della flogosi a livello locale.

Infezione: condizione clinica determinata dalla invasione e moltiplicazione di microorganismi nei tessuti e relativa reazione flogistica. Di solito l'ingresso avviene da soluzione di continuo cutanea provocata da microtraumatismo ripetuto o trauma diretto. Può evidenziarsi come processo localizzato, a seguito dell'azione locale dei germi e delle loro tossine, o come propagazione a distanza, con evidenza di linfangite, linfadenopatie, ascessi metastatici.

Infezione superficiale: processo che rimane confinato a cute e sottocute.

Infezione profonda: evidenza di ascesso, flemmone, fascite, artrite settica, osteomielite o tenosinovite settica.

Osteite: infezione ossea che non coinvolge la midollare.

Osteomielite: infezione ossea che coinvolge la midollare ossea.

Amputazione

Amputazione: resezione di una parte o di tutto l'arto inferiore.

Amputazione primaria: l'amputazione effettuata nell'intento di salvare parte dell'arto, per evitare complicanze potenzialmente anche mortali, nell'intento di far guarire il paziente.

Prima amputazione: il primo intervento chirurgico demolitivo effettuato a cui sono seguite revisioni successive che hanno esteso l'amputazione.

Riamputazione: amputazione prossimale di un'estremità che ha già subito un'amputazione distale non guarita.

Nuova amputazione: amputazione di un'estremità che ha già subito una precedente amputazione, successivamente guarita.

Amputazione bilaterale: amputazione simultanea a carico di entrambi gli arti, a prescindere dal livello di amputazione.

Amputazione dell'arto residuo:	amputazione maggiore in un paziente già sottoposto allo stesso intervento all'arto controlaterale.
Amputazione minore:	amputazione distale all'articolazione tibiotarsica.
Amputazione maggiore:	amputazione prossimale all'articolazione tibiotarsica.
Livello di amputazione:	definizione anatomotopografica dell'escissione chirurgica del segmento asportato: • disarticolazione parziale o totale delle dita: falangea, transfalangea, metatarsofalangea, • amputazione transmetatarsale, • disarticolazione tarsometatarsale (di raggio), • disarticolazione mediotarsale, • disarticolazione tibiotarsica, • amputazione transtibiale, • disarticolazione del ginocchio, • amputazione transfemorale, • disarticolazione all'anca. Varie
Deformità del piede:	anomalie strutturali del piede, come dita a martello, ad artiglio, alluce valgo, teste metatarsali prominenti, alterazioni conseguenti a neuroosteoartropatia, che riguardano l'intero piede e/o la caviglia, a pregresse amputazioni o interventi chirurgici.
Detersione:	rimozione di tessuto necrotico, detriti cellulari, pus o secrezioni fino al tessuto sano e vitale.
Osteoartropatia neuropatica (piede di Charcot):	distruzione non infettiva delle ossa e delle articolazioni associata a neuropatia e conseguente deformazione morfostutturale progressiva dell'architettura del piede.
Scarico zone portanti:	riduzione del carico di una zona portante tramite gambaleto gessato e altri tutori ortopedici non rimovibili.
Calzature provvisorie:	calzature progettate per alleviare lo stress biomeccanico che grava su un'ulcera e che possono accogliere bendaggi nelle fasi post-operatorie.

Calzature protettive:	calzature confezionate per prevenire le ulcerazioni e le recidive.
Ortesi:	un apparecchio che controlla, corregge o accomoda un'anomalia strutturale o funzionale del piede, oltre alle ortesi plantari complete, possono essere confezionate ed applicate ortesi parziali su misura.
Plantare:	ortesi che viene applicata all'interno della scarpa, sul fondo, rimovibile, con funzione di ridistribuzione omogenea del carico.

Epidemiologia del piede diabetico

- Approssimativamente il 40–60% di tutte le amputazioni non traumatiche degli arti inferiori sono eseguite su pazienti affetti da diabete.
- L'85% delle amputazioni delle estremità inferiori associate al diabete sono precedute da ulcere del piede.
- Quattro ulcere su cinque nei soggetti diabetici sono determinate da traumi esterni.
- La prevalenza di ulcere del piede varia fra il 4 e il 10% della popolazione diabetica.

Gli esiti più infausti in relazione ai problemi del piede diabetico sono le ulcere e le amputazioni. Grandi differenze dei tassi di amputazione sono state documentate in svariate nazioni e aree geografiche. Approssimativamente il 40–60% di tutte le amputazioni non traumatiche della parte inferiore della gamba viene eseguito su pazienti affetti da diabete. Nella maggior parte degli studi l'incidenza delle amputazioni dell'arto inferiore è stata stimata tra 7–206 su 100.000 abitanti/anno. Le cifre più elevate sono state registrate nelle riserve indiane degli USA e le incidenze più basse si sono riscontrate in zone della Danimarca e della Gran Bretagna. Tuttavia, anche se adeguatamente realizzati, gli studi di popolazione concernenti l'incidenza delle amputazioni nell'arto inferiore sono poco numerosi, specialmente nei paesi sottosviluppati. La differenza dell'incidenza è dovuta in molti casi a diversità nell'impostazione di tali studi, a differenze nei fattori demografici e nella prevalenza del diabete, nonché a variazioni nel sistema di registrazione e a differenze nelle diverse modalità di rimborso. Si è rilevato che nel 15–19% dei pazienti diabetici che si sottoponevano ad amputazione il diabete era stato diagnosticato per la prima volta al momento dell'intervento chirurgico. I pazienti affetti da diabete subiscono più spesso amputazioni al di sotto della caviglia rispetto ai pazienti non diabetici. Ne consegue che gli studi il cui obiettivo principale sono le amputazioni al di sopra della caviglia tendono a sottostimare il numero totale delle amputazioni correlate al diabete. Pertanto, quando si registrano le amputazioni, dovrebbero essere presi in considerazione tutti i livelli di amputazione. Anche nei paesi sviluppati sembra che le amputazioni siano sottostimate, se non viene realizzato un sistema aggiornato di registrazioni. Tenuti presenti questi fattori, è verosimile che l'incidenza più comune delle amputazioni legate al diabete sia di 5–24 su 100.000 abitanti/anno, o di 6–8 su 1000 soggetti diabetici/anno. È documentato che le ulcere del piede precedono approssimativamente l'85% di tutte le amputazioni legate al diabete. In numerosi studi si è riscontrato che la proporzione di pazienti con gangrena che si sottoponevano ad amputazione era attestata tra il 50–70%, ed era presente infezione nel 20–50% dei casi. Nella maggior parte dei casi l'amputazione doveva essere praticata a causa della combinazione di infezione profonda e di ischemia. Le indicazioni più comuni per le amputazioni, descritte in letteratura, erano la gangrena, l'infezione e un'ulcera non guaribile. Sebbene frequentemente riportata come tale, un'ulcera non guaribile non dovrebbe essere considerata un'indicazione per l'amputazione.

La prevalenza puntuale di ulcere del piede nei paesi sviluppati è stata stimata al 4–10% dei soggetti diabetici. È stata riferita un'incidenza corrispondente del 2,2–5,9%. Va riconosciuto che la maggior parte di questi dati sono basati su studi trasversali di popolazioni di pazienti selezionati, composti da pazienti diabetici di età inferiore ai 50 anni. In studi focalizzati su soggetti più giovani, affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2, si è valutato che la prevalenza fosse compresa tra l'1,7 e il 3,3%, rispetto al 5–10%, la maggioranza dei pazienti era o di età più avanzata o affetta da diabete di tipo 2.

Quando si discute dei fattori di rischio per il piede diabetico, è importante distinguere tra fattori correlati alla neuropatia periferica e alla vasculopatia periferica, fattori legati allo sviluppo di ulcere del piede e fattori legati all'amputazione. Nella maggior parte dei casi, i fattori di rischio legati allo sviluppo di un'ulcera del piede sono stati considerati simili a quelli concernenti l'amputazione delle estremità inferiori. Ciò, tuttavia, non è stato dimostrato. Inoltre, gli studi che trattano dei fattori di rischio includono di solito pazienti diabetici di tipo 1 o giovani pazienti di tipo 2 seguiti da centri specializzati per la cura del piede, si riferiscono a campioni di piccole dimensioni, retrospettivi, trasversali e per lo più comunemente non di popolazione.

Sono stati indicati numerosi fattori legati allo sviluppo di ulcere del piede (Tabella "Fattori associati all'ulcera del piede"). Il sesso maschile è stato associato a un rischio aumentato di ulcere ed amputazioni nella maggior parte degli studi sul diabete di tipo 2, ma questi dati non sono stati confermati. C'è accordo unanime sul fatto che il più importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'ulcera del piede è la presenza di neuropatia sensitivo-motoria periferica. La prevalenza di neuropatia periferica stimata varia dal 30 al 70%, a seconda delle popolazioni studiate, delle definizioni e dei criteri diagnostici. L'80–90% delle ulcere del piede descritte negli studi trasversali erano determinate da traumi esterni (in genere calzature inadeguate o che calzavano male). In questi studi la proporzione tra lesioni puramente neuropatiche, lesioni neuroischemiche e lesioni unicamente ischemiche variava ampiamente. Approssimativamente il 70–100% delle ulcere mostrava segni di neuropatia periferica, con vari gradi di vasculopatia periferica. In uno studio di popolazione trasversale la proporzione delle lesioni neuropatiche, neuroischemiche e ischemiche era rispettivamente del 55%, del 34% e del 10%. Soltanto l'1% delle ulcere non era considerato legato al diabete. Inoltre, in questo studio il 47% delle ulcere era ancora sconosciuto ai medici. La prevalenza di vasculopatia periferica nei soggetti diabetici, definita come insieme di sintomi o segni tra cui un indice gamba/braccio al di sotto dello 0,8–0,9 è stata stimata del 10–20% nella maggior parte degli studi.

Fattori associati all'ulcera del piede	
• Ulcera/amputazione pregressa	
• Neuropatia	Sensitivo-motoria
• Traumi	Calzature non idonee Camminare scalzi Cadute/Incidenti Oggetti all'interno della scarpa
• Biomeccanica	Limitata motilità articolare Prominenze ossee Deformità del piede/osteoartropatia Ipercheratosi
• Vasculopatia periferica	
• Condizione socioeconomica	Basso ceto sociale Scarsa possibilità di accesso alle cure Scarsa adesione alle cure/trascuratezza Scarsa educazione sanitaria

DEFINIZIONE, PRINCIPI ED EPIDEMIOLOGIA DEL PIEDE DIABETICO

E. Faglia, O. Vaccaro

Piede diabetico: definizione

Nella definizione riportata nel documento di consenso il piede diabetico viene definito come “ una condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione di tessuti profondi associate ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori (secondo criteri stabiliti dall'OMS)”. I partecipanti al convegno hanno suggerito una definizione diversa e cioè “ piede con alterazioni anatomico-funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica” volendo estendere in questo modo la definizione a tutti quei soggetti diabetici che in assenza di ulcera sono a rischio di ulcerazione.

I problemi relativi all'allargamento della definizione sono di due ordini: il primo relativo alla definizione stessa che necessiterebbe a monte di un'adeguata definizione di neuropatia e di vasculopatia, con parametri clinici-strumentali, possibilmente numerici, tali da permettere una univoca definizione dei soggetti a rischio, il secondo è un problema di natura socio-economica in quanto utilizzare una definizione così ampia significa allargare tale patologia a soggetti a rischio, che, come tali, implicano degli interventi di tipo preventivo ovviamente gravati da costi economici rilevanti dato che si rivolgono ad una popolazione molto più ampia. Si può prevedere comunque che tali costi permetterebbero in futuro di ridurre il numero di ulcerazioni e quindi i costi legati al loro trattamento.

Classificazione delle lesioni

Nel documento di consenso viene riportata la classificazione di Wagner, che è quella più diffusamente utilizzata.

Recentemente è stata riportata in letteratura una classificazione la “Texas wound classification system”, che permette di stadare le lesioni anche sulla base di parametri quali la profondità, l'infezione e l'ischemia, e quindi in grado di fornire informazioni prognostiche superiori a quelle di altre classificazioni.

CLASSIFICAZIONE DI WAGNER (Wagner F.W. Foot Ankle 1981)

Classe 0 = Non ulcerazioni, presenza di eventuali deformità, edema, cellulite etc.

Classe 1 = Ulcera superficiale

Classe 2 = Ulcera profonda fino al tendine, alla capsula articolare all'osso, senza infezione

Classe 3 = Ulcera profonda con ascesso, osteomielite, artrite settica

Classe 4 = Gangrena localizzata alle dita o al tallone

Classe 5 = Gangrena di tutto il piede o di una porzione significativa

Texas wound classification system (Lavery L.A. et al Foot Ankle Surg. 1996)

	GRADO			
	0	I	II	III
Stadio A	Lesione pre o post-ulcerativa completamente epitelizzata	Ulcera superficiale che non coinvolge tendini, capsula articolare, ossa	Ulcera profonda che interessa i tendini o la capsula articolare	Ulcera profonda che interessa l'osso o l'articolazione
Stadio B	Con infezione	Con infezione	Con infezione	Con infezione
Stadio C	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia
Stadio D	Con infezione ed ischemia	Con infezione ed ischemia	Con infezione ed ischemia	Con infezione ed ischemia

La classificazione proposta da Lavery et al. rappresenta un importante passo avanti rispetto alla precedente classificazione di Wagner, la quale, se pur più nota e diffusa tra gli operatori dedicati alla gestione delle complicanze del diabete alle parti inferiori, presenta limiti notevoli nella identificazione delle diverse condizioni patologiche. Infatti, sia la caratterizzazione della componente ischemica delle lesioni che lo specifico coinvolgimento delle diverse strutture anatomiche nel contesto delle lesioni stesse, sono nettamente deficitarie nella classificazione Wagner, mentre sono adeguatamente specificate in quella di Lavery.

Inoltre, quest'ultima è stata validata in diversi studi già pubblicati contro popolazioni molto ampie di pazienti. Per questo senz'altro il "Texas Wound classification System" è sicuramente da preferirsi rispetto alla classificazione di Wagner.

Rilevazione dei dati

Nei pazienti che vanno incontro ad un'amputazione è necessario sempre specificare la sede (vedi tabella) indicando sempre il DRG di riferimento alla patologia endocrina.

Tabella: Sede di amputazione

- Dita
- Raggio
- Metatarso
- Tarso-metatarsale
- Tarsale
- Gamba
- Coscia

Fattori sociali ed economici

- Le complicanze del piede diabetico sono costose a causa della prolungata ospedalizzazione, della riabilitazione e dell'accresciuto bisogno di assistenza a domicilio e di servizi sociali.
- Dato il costo elevato delle ulcere diabetiche e delle amputazioni sia per gli individui sia per la società, le spese relativamente basse degli interventi di cura del piede sono economicamente più vantaggiose nella maggior parte delle società.
- L'informazione circa la prognosi a lungo termine delle ulcere del piede diabetico è carente.

In studi di popolazione dove non si teneva conto dei fattori socioeconomici era risultato che la condizione di non appartenenza alla razza bianca era associata a un rischio più elevato di amputazioni. Tuttavia, in due studi analitici che prendevano in considerazione i fattori socioeconomici, si è scoperto che l'appartenenza a una minoranza etnica non era correlata a un rischio più elevato di amputazione. Allo stato attuale le condizioni socioeconomiche e l'accesso alle cure sembrano essere fattori più importanti nel determinare il rischio di amputazione rispetto all'appartenenza a un gruppo etnico.

È stato messo in luce che individui che vivono da soli, con pochi amici o parenti, che non partecipano alla vita sociale e religiosa della comunità, inoltre con scarsa istruzione e appartenenti a ceti sociali disagiati sono soggetti a un rischio più elevato di amputazione. Si è dimostrato poi che il sostegno della famiglia e della società riveste una grande importanza per i pazienti che hanno perso la vista e che hanno difficoltà nella deambulazione.

I costi delle ulcere e delle amputazioni sono elevati (tabella). Molto difficoltoso risulta confrontare i costi legati alle ulcere del piede e alle amputazioni nei diversi studi, e ciò poiché detti studi si differenziano per impostazione, metodi, definizioni, sistema di assistenza sanitaria e modalità dei rimborsi. In genere questi studi prendono in considerazione soltanto le spese per il sistema sanitario (spese dirette). È stato valutato che le spese indirette rappresentano il 40–50% del costo totale di una malattia cronica. Inoltre, le conseguenze sulla qualità di vita in genere non sono state prese in considerazione. Negli Stati Uniti, si è riscontrato che quasi il 77% dei soggetti di età superiore ai 75 anni che si sottoponevano ad amputazione erano incapaci di fare ritorno alle loro case successivamente all'intervento chirurgico e che necessitavano pertanto di sostegno finanziario aggiuntivo e di servizi sociali. Questi risultati sono stati confermati in altri studi realizzati nell'Europa occidentale.

La maggior parte delle ulcere del piede viene trattata in strutture ambulatoriali ed è risultato che richiede una media di 6–14 settimane per guarire. Tuttavia, ulcere del piede più complesse (infezione profonda, gangrena, ecc.) richiedono un tempo di guarigione sostanzialmente più lungo. Molte ulcere complicate rendono necessaria l'ospedalizzazione. In numerosi paesi sviluppati è risultato che la durata media della

degenza in ospedale per pazienti con ulcera del piede (30–40 giorni) fosse almeno del 50% più lunga rispetto a quella di pazienti diabetici non colpiti da ulcera. Da uno studio risultava che pazienti diabetici con lesioni del piede e disturbi vascolari avevano avuto una degenza ospedaliera due volte più lunga rispetto a soggetti non diabetici con vasculopatia periferica (PVD) e un'ulcera del piede. È stato stimato che la guarigione primaria (guarigione senza amputazione) costasse 7.000–10.000 dollari. Il corrispondente costo a lungo termine (nuova ulcerazione, nuova amputazione, servizi sociali, assistenza domiciliare) in seguito a guarigione con o senza ischemia è stato stimato rispettivamente in 16.100–26.700 dollari. In uno studio la spesa totale annua per il trattamento di 274 pazienti diabetici con un'ulcera del piede era di 3.500.000 dollari.

I costi associati alle amputazioni sono particolarmente elevati quando, in aggiunta alle spese legate all'ospedalizzazione, vengono prese in considerazione (tabella) anche le spese dovute alle continue cure mediche che si protrarranno fino alla guarigione. Nel 1992 la media dei rimborsi per un'amputazione delle estremità inferiori negli Stati Uniti era di 10.969 dollari, secondo Medicare, e di 26.940 dollari, da assicurazioni private. Va riconosciuto che in numerosi *report* il costo delle amputazioni è sottostimato, dato che molti pazienti non vengono seguiti fino al raggiungimento della guarigione. In uno studio prospettico realizzato in Svezia il costo per la guarigione di un'amputazione maggiore era di 65.000 dollari (valuta del 1990), laddove il 77% delle spese sopraggiungeva proprio in seguito all'amputazione (assistenza geriatrica, cure mediche di base, riabilitazione). In uno studio simile i costi a lungo termine in seguito a guarigione da una iniziale amputazione minore o maggiore, incluse le spese per l'assistenza a domicilio e per i servizi sociali, erano di 43.100–63.100 dollari. Da questi dati si può dedurre, pertanto, che il piede diabetico costituisce un problema economico di vasta portata, specialmente nel caso in cui si richieda un'amputazione, a causa della prolungata ospedalizzazione, della riabilitazione, del maggior bisogno di assistenza domiciliare e dei servizi sociali.

Si è in possesso di poche informazioni a proposito della prognosi a lungo termine delle ulcere del piede diabetico. I tassi di recidiva a lungo termine di differenti tipologie di ulcere e amputazioni sono a tutt'oggi sconosciuti. In uno studio prospettico si è riscontrato che i tassi di recidiva delle ulcere del piede dopo 1, 3 o 5 anni erano rispettivamente del 44, 61 e 70%. In uno studio prospettico svedese il tasso di mortalità tra i pazienti con guarigione primaria era doppio e, tra quelli con precedente amputazione, quadruplo rispetto al tasso di mortalità di un campione medio della popolazione di età e sesso equivalenti. L'incremento della mortalità tra pazienti con ulcere del piede è stato spiegato con la presenza di molteplici disturbi cardio-cerebrovascolari e con nefropatie.

Numerosi studi hanno riportato il dato secondo cui un approccio multidisciplinare che associ prevenzione, istruzione del paziente e trattamento multifattoriale delle ulcere del piede, potrà ridurre i tassi di amputazione del 43–85%.

C'è grande necessità di studi che prendano in esame le spese dirette ed indirette, nonché la qualità di vita in differenti nazioni. Le maggiori controversie che

riguardano i costi sono: la chirurgia vascolare piuttosto che l'amputazione primaria, il trattamento conservativo piuttosto che la chirurgia nelle infezioni del piede, la prevenzione piuttosto che il trattamento dell'ulcera, l'equipe multidisciplinare piuttosto che l'approccio monodisciplinare. Sono peraltro necessari anche degli studi che valutino le spese dal punto di vista del paziente. Dati gli alti costi delle ulcere e delle amputazioni sia per i singoli individui sia per la società, gli interventi di cura preventiva del piede, relativamente poco costosi, risultano economicamente più vantaggiosi nella maggior parte delle società.

Costi associati alle ulcerazioni e alle amputazioni non traumatiche delle estremità inferiori

Autore	Nazione	Costi
Guarigione primaria		
Bouter et al. (1988)	Paesi Bassi ¹	\$ 10.000
Apelqvist et al. (1994)	Svezia ³	\$7.000
Guarigione con amputazione		
Connor (1987)	Regno Unito ¹	\$ 14.000
Bouter et al. (1989)	Paesi Bassi ¹	\$ 15000
Bild et al. (1989)	Stati Uniti ¹	\$ 8.000-12.000
Reiber (1992)	Stati Uniti ²	\$20.000-25.000
Thompson et al. (1993)	Nuova Zelanda ¹	\$ 11.000
Apelqvist et al. (1994)	Svezia ³	\$ 43000 ⁴ -65.000 ⁵
van Houtum et al. (1995)	Paesi Bassi ¹	\$14.500
Spese a lungo termine (3 anni)		
Apelqvist et al. (1995)	Svezia ³	Guarigione primaria: \$16.100 ⁶ -26.700 ⁷ Guarigione con amputazione: \$43100 ⁴ -63100 ⁵

¹ Spesa ospedaliera - ² Riabilitazione inclusa - ³ Spese dirette totali fino alla guarigione -

⁴ Amputazione minore - ⁵ Amputazione maggiore - ⁶ Senza ischemia - ⁷ Con ischemia.

Sviluppo di un'ulcera plantare provocata da trauma meccanico



Differenti stadi nello sviluppo di un'ulcera plantare provocata da trauma meccanico



ASPETTI SISTEMICI E CO-MORBIDITÀ

A. Bruno, M.E. De Feo

Il presente documento è organizzato in due livelli, per ogni fattore di comorbidità sono riportate le evidenze bibliografiche e le proposte operative.

Introduzione

Chiunque si occupi di “piede diabetico” sa quanto complessa sia la gestione dei pazienti portatori di lesioni ulcerative, soprattutto quando le condizioni cliniche generali o lo stato del piede richiedano un ricovero sia per la complessità delle lesioni sia per la presenza di numerosi fattori di comorbidità. È particolarmente importante in questi pazienti “critici” non limitarsi alle cure del “piede”, ma affrontare con approccio multidisciplinare tutte le comorbidità.

Nel testo delle Linee Guida Internazionali, anche se in più punti si fa presente la gravità e complessità di questi pazienti, si trova un breve accenno al problema comorbidità. I riferimenti si trovano nel capitolo “L'ulcera del piede diabetico – Esiti e trattamento” nel paragrafo “Caratteristiche generali e comorbidità”. Dove si legge “...la presenza di comorbidità deve essere tenuta in considerazione nel trattamento di un'ulcera del piede diabetico e queste condizioni devono essere trattate aggressivamente...”. Data l'importanza e complessità del problema il Gruppo di Studio Italiano sul Piede Diabetico ha deciso di dedicare alle comorbidità uno spazio autonomo.

Piede diabetico come marker di gravità

La mortalità può essere considerata come il più semplice indicatore di gravità di una patologia e molti sono in letteratura gli studi che hanno evidenziato come questa sia aumentata: nei pazienti diabetici neuropatici, in pazienti diabetici con ulcere periferiche o in pazienti diabetici sottoposti ad amputazione. Se analizziamo i dati relativi ai pazienti che già presentano ulcere, emerge come l'aumentata mortalità dipenda sia per il diabete di tipo 1 sia per il diabete di tipo 2 essenzialmente da cause vascolari o infettive (1,2) e molti sono i deceduti prima della guarigione delle ulcere (3). In conclusione: i pazienti diabetici con rischio di ulcerazione o già ulcerati presentano una maggiore mortalità in tutte le situazioni studiate e le principali comorbidità sono rappresentate da cause cardiovascolari o renali.

Proposta operativa:

il paziente che presenta lesioni ai piedi o che è a rischio di ulcerazione deve essere considerato nella sua globalità e le principali comorbidità devono essere ricercate e affrontate con determinazione.

Le principali comorbidità che modificano l'esito di risultato sono:

- I DANNI VASCOLARI DI ALTRI DISTRETTI
- LA NEFROPATIA
- LO STATO METABOLICO E NUTRIZIONALE
- LO STATO PSICOLOGICO DEL PAZIENTE

I danni vascolari di altri distretti

La presenza di neuropatia si associa, come già ricordato, ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare e rappresenta un fattore di rischio indipendente. In particolare, alcuni sintomi di neuropatia autonoma si associano alla mortalità, come: la gastroparesi, la disfunzione erettile, l'ipotensione ortostatica, la sudorazione gustativa (4). Nei pazienti con ulcere frequentemente sono presenti segni di disautonomia (5) anche con ulcere di tipo vascolare (6). Può essere presente un danno miocardio asintomatico e la frequente ridotta sensibilità al dolore può rappresentare, in questi pazienti, il motivo del ritardo nell'intervento e nell'inizio delle cure. Una recente metanalisi ha confermato l'associazione tra neuropatia autonoma e cardiopatia silente (7). Nei pazienti diabetici con o senza neuropatia nota qualsiasi dolore toracico deve essere considerato di origine miocardica e sintomi vaghi come l'astenia di non chiara origine, la confusione, l'edema, l'emottisi, la nausea o il vomito, le aritmie, la tosse o la dispnea devono essere degni della massima considerazione. La comparsa di questi sintomi non altrimenti spiegabili deve allertare il medico sulla possibilità di un infarto silente. Anche il danno vascolare periferico (PVD), la malattia cardiovascolare (CVD) (8) e la presenza di un basso Ankle-Brachial Index (ABI) si associano ad un'aumentata mortalità (2). In particolare un valore dell'ABI inferiore a 0.90 è da considerarsi un predittore indipendente di danno coronarico, valutato con la coronarografia, dopo aver normalizzato i dati per età, colesterolo LDL e spessore dell'intima-media a livello femorale e carotideo (9). In questi soggetti, oltre al danno coronario, la vasculopatia cerebrale è presente con maggior frequenza e un recente lavoro pubblicato sui dati di Framingham ha messo in evidenza come una alterazione dell'ABI (<0.9) sia predittiva in una popolazione anziana anche per stroke ischemico (rischio relativo di 2) (10). Esistono segnalazioni sulla presenza contemporanea (dal 3 all'8%) di danno vascolare nei tre distretti: coronarico, cerebrale e periferico (11), purtroppo questo dato deriva da studi ideati per valutare un solo distretto e che hanno considerato gli altri in modo poco approfondito. Ad esempio lo studio CAPRIE che ha arruolato 20,000 pazienti, ha valutato la presenza o assenza di ischemia critica agli

arti nei pazienti arruolati dopo un infarto acuto basandosi su una sola domanda (12). Più preciso, anche se basato sull'analisi di questionari e delle schede di dimissione ospedaliera e non sulla raccolta diretta di dati, appare il lavoro di Morgan (13) dove la contemporanea presenza di coronaropatia, cerebropatia vascolare e lesioni ai piedi era presente nell'1.8% del campione studiato.

Proposta operati a:

in tutti i pazienti ricoverati o in cura per una lesione agli arti inferiori devono essere valutati:

La presenza di un possibile danno neuropatico autonomico (da considerare presente se 2 o più delle seguenti prove sono alterate):

- frequenza a riposo superiore a 100 battiti al minuto;
- eccessivo aumento della pressione diastolica in risposta ad una contrazione isovolumetrica (hand-grip);
- alterazioni del rapporto R-R espiratorio/inspiratorio;
- ipotensione posturale.

La presenza di un danno possibile vascolare miocardico (14):

- valutazione di malattia subclinica:
 - anamnesi: claudicatio, angina, dispnea o alterazioni cerebrali,
 - EO: ricerca dei soffi vascolari, dei polsi e valutazione dell'indice caviglia/braccio, controllo della pressione,
 - laboratorio: dosaggio della microalbuminuria;
- ECG (l'ipertrofia del ventricolo sx è predittiva per morbidità e mortalità);
- Test da sforzo, il test è attendibile tuttavia bisogna tener conto di alcune peculiarità più frequenti nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale:
 - la pressione e la frequenza cardiaca possono essere elevate anche a riposo,
 - modificazioni come il sotto-slivellamento del tratto ST possono non accompagnarsi a dolore,
 - la specificità diagnostica della depressione del tratto ST si riduce in questi pazienti per la possibile presenza di pregressi infarti non noti,
 - minore attendibilità del test, se sono presenti alterazioni della conduzione o aumento della massa del ventricolo sinistro,
 - difficoltà di esecuzione in pazienti sofferenti di lesioni agli arti inferiori;
- Scintigrafia miocardica (da preferire al test da sforzo nei pazienti diabetici);
- Monitoraggio continuo dell'ECG (può essere utile ma non raccomandato come routine);
- Ecocardiogramma (con Doppler basale e/o da stress)(15):
 - la disfunzione diastolica è frequentemente asintomatica e spesso precede la disfunzione sistolica,
 - le alterazioni della mobilità della parete del ventricolo sinistro suggeriscono una cardiomiopatia

La presenza di un eventuale danno vascolare cerebrale con:

- ecocolordoppler vasi epiaortici.

Tutti questi test devono essere applicati in base ai modelli organizzativi e ai percorsi diagnostici concordati con le strutture operanti nella propria realtà.

La nefropatia

Nelle popolazioni ad alto rischio per nefropatia e tra questi sono da annoverare i pazienti diabetici, la riduzione del filtrato glomerulare (GFR) è correlata ad un aumento della mortalità cardiovascolare (16,17). Nei pazienti diabetici con lesioni ai piedi il problema ha almeno tre possibili cause:

1. possibile presenza di nefropatia con microalbuminuria e nei soggetti microalbuminurici è stata dimostrata una mortalità aumentata (18);
2. probabile presenza di un danno nefro-vascolare non noto che si rende manifesto in occasione dell'evento acuto al piede;
3. frequente uso di mezzi di contrasto agiografici.

Per la valutazione del GFR si raccomanda l'uso della formula di correzione di Cockcroft-Gault che partendo dal dosaggio della creatinina sierica calcola la clearance utilizzando alcuni fattori di correzione: l'età, il sesso e il peso corporeo. La formula pur presentando dei limiti è da preferirsi in un uso routinario al calcolo della clearance tradizionale per la difficoltà di effettuare una corretta e riproducibile raccolta del campione di urina.

$$\text{Clearance creatinica (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{kg peso}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \times (0.85 \text{ se donna})$$

Le definizioni di nefrotossicità al mezzo di contrasto presenti in letteratura sono diverse, ma può essere considerato come indicatore affidabile del peggioramento della funzionalità renale l'aumento del 50% della creatininemia entro 48-72 ore dalla somministrazione di mezzo di contrasto.

L'ipovolemia è un importante fattore di rischio per l'insufficienza renale e garantire un adeguato apporto di liquidi è considerato molto importante nella prevenzione dell'insufficienza renale acuta. La somministrazione di liquidi può essere utile, in quanto assicura un adeguato volume intravascolare e favorisce la formazione di urina, limitando quindi teoricamente il tempo di esposizione del rene alle concentrazioni più alte di nefrotossine. *“Nella maggior parte dei soggetti le quantità di liquidi (solitamente circa un litro) e la velocità di infusione (di solito <500 ml/ora) normalmente consigliate non sono associate al rischio di effetti negativi rilevanti”* (19), mentre è controindicato l'uso isolato della furosemide (20).

Lo schema di idratazione varia secondo gli Autori utilizzando soluzioni ipotoniche (NaCl 0.45%) o isotoniche (NaCl 0.90%) senza una significativa differenza tra i due schemi. Negli ultimi anni sono comparse in letterature numerose segnalazioni sull'efficacia della prevenzione del danno da mezzo di contrasto con la somministrazione di acetil-cisteina (21) prima e dopo l'esame contrastografico (600 mg x2/die per os di acetilcisteina il giorno prima e il giorno dell'esecuzione dell'esame). La somministrazione di acetilcisteina è stata testata anche in acuto (22) con somministrazione per via endovenosa al dosaggio di 150 mg/kg in 500 ml di soluzione salina nell'arco di 30 minuti prima della somministrazione del mezzo di contrasto seguita da 50 mg/kg in 500 ml di soluzione salina per 4 ore. In questi soggetti si è registrata una nefropatia indotta da mezzi di contrasto radiologici nel 5% contro il 21% nel gruppo trattato con la sola idratazione ($p=0.045$; rischio relativo=0,28). Tuttavia una metanalisi pubblicata nel 2004 (23) conclude che i lavori presenti attualmente in letteratura sono troppo inconsistenti per giungere ad una conclusione sull'uso di routine di questo farmaco. Recentemente (24) è stata segnalata l'efficacia del bicarbonato di sodio nell'idratazione allo scopo di ridurre la formazione di radicali liberi favorita dall'ambiente acido (schema utilizzato: bicarbonato di sodio 1.4% 3 ml/kg/h un'ora prima della manovra seguito da bicarbonato di sodio 1.4% 1 ml/kg/h per sei ore dopo la manovra).

Proposta operati a:

Valutare la clearance creatinica utilizzando la formula di Cockcroft-Gault;

In caso di angiografia:

- idratare il paziente con soluzione salina isotonica alla velocità di 1 ml/kg/h per 12 ore prima e 12 ore dopo la procedura;
- valutare preventivamente un possibile danno miocardio con ecocardiogramma misurando la contrattilità miocardica (frazione di eiezione), per evitare il sovraccarico idrico;
- monitorare il compenso emodinamico e la funzionalità renale nelle 48 ore successive (nefropatia se aumento 50% della creatininemia entro 48 ore);
- sospendere i farmaci in grado di inibire le prostaglandine renali (FANS);
- sospendere l'assunzione di metformina 48 ore prima dell'esame.
- In caso di necessità urgente di angiografia in un paziente che assume la metformina si consiglia (25):
 - misurare la creatininemia:
 - ✓ se normale procedere all'esame seguendo le indicazioni generali e riprendere la terapia dopo lo studio se la funzionalità renale non è peggiorata:

- se la funzionalità renale è alterata o non conosciuta valutare il rischio/beneficio della procedura d'urgenza e
 - ✓ sospendere metformina,
 - ✓ idratare il paziente dopo la procedura con 1 ml/kg/h di soluzione salina in rapporto allo stato emodinamico,
 - ✓ correggere la bassa gittata cardiaca se possibile,
 - ✓ somministrare il minimo di mezzo di contrasto non iodato (< 125 ml),
 - ✓ monitorare diuresi e creatininemia dopo la procedura,
 - ✓ controllare segni e sintomi di lattacidosi (dolori addominali, obnubilamento, ipotensione, tachicardia),
 - ✓ confermare il sospetto di lattacidosi con il dosaggio ematico del beta-idrossi-butilato;
 - ✓ consultare emodialisi se aumentato acido lattico (26).

Lo stato metabolico e nutrizionale

È di frequente riscontro una scarsa sensibilità al controllo glicemico in pazienti ricoverati per eventi acuti, soprattutto in reparti non dedicati alla cura del diabete. Tuttavia è stato dimostrato che la presenza di iperglicemia si associa a una maggior mortalità (27). L'iperglicemia acuta può contribuire all'aumento della mortalità con vari meccanismi: aumento delle infezioni nosocomiali (infezioni chirurgiche da 3 a 4 volte più frequenti), aumentato rischio trombotico, ridotta resistenza miocardica all'ischemia, aumento dei radicali liberi, ridotta risposta al danno neurologico. Il controllo dell'iperglicemia in ospedale deve essere preferibilmente ottenuto con l'uso dell'insulina, sono presenti in letteratura evidenze che dimostrano come questa terapia sia in grado di ridurre la mortalità senza aumentare il rischio di ipoglicemie (28,29) e di raggiungere l'obiettivo di mantenere la glicemia compresa tra 90 e 180 mg/dl (30). Sebbene esistano molte buone ragioni a sostegno della necessità di tenere la glicemia sotto controllo, non vi sono dimostrazioni che ciò sia indispensabile per migliorare la guarigione di ulcere acute o croniche nel paziente diabetico. I pazienti diabetici in quanto tali sono spesso ad alto rischio per malnutrizione e sebbene sia evidente il rapporto tra malnutrizione e capacità rigenerativa delle ulcere (31-34) il vero collegamento tra macronutrienti, micronutrienti e guarigione è ancora sconosciuto. Sono da considerarsi a rischio di malnutrizione i pazienti che consumano stabilmente meno del 70% degli alimenti forniti o che presentano valori di albumina sierica <3.5 g/dl, una conta linfocitaria <1.800 mm³, prealbuminemia <15 mg/dl, transferrinemia <150 mg/dl (35). Da tener presente che il dosaggio delle proteine circolanti per valutare la malnutrizione calorico-proteica è scarsamente utile, questi esami servono soprattutto a

valutare lo stato di malattia e mantengono quindi un valore prognostico. Un altro strumento utile per la valutazione dello stato di nutrizione è l'uso di scale nutrizionali come la scala di Plymouth (36) o, per la popolazione anziana, il Mini Nutritional Assessment (MNA) che inserisce, oltre ai parametri utilizzati per la valutazione dei pazienti ospedalizzati, due variabili di grande importanza per il rischio nutrizionale nella popolazione anziana: la mobilità e lo stato neuropsicologico (37).

Proposte operati e:

mantenere un controllo glicemico più stretto possibile (80-180 mg/dl) soprattutto prima e dopo interventi chirurgici e procedure terapeutiche per garantire al paziente il massimo successo possibile delle stesse manovre;

per ottenere il miglior controllo glicemico si consiglia di utilizzare la terapia insulinica;

Controllare lo stato di malnutrizione:

- dosaggio di: albumina, prealbumina, transferrina, conta linfocitaria;
- uso di scale di valutazione come la scala di Plymouth, (Allegato n.1) o il Mini Nutritional Assessment (Allegato 2).

Per i pazienti a rischio di malnutrizione occorre:

- fornire un adeguato aiuto durante il pasto;
- adeguare la consistenza dell'alimentazione;
- fornire supporti nutrizionali;
- monitorare lo stato di nutrizione.

Se i pazienti presentano segni di malnutrizione:

- consultare il servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica per interventi ad personam.

Lo stato psicologico

Esistono numerosi studi che hanno messo in evidenza come il paziente diabetico è affetto, in maniera significativamente maggiore rispetto al non diabetico, da sindromi depressive, minori e maggiori (38-40). Quasi tutti questi studi dimostrano però che la presenza del diabete da solo non è sufficientemente influente, ciò che fa la differenza ai fini della comparsa di evidenti sintomi depressivi è la presenza di complicanze del diabete o la presenza di co-morbidità. Anche la correlazione specifica tra lesioni ai piedi o amputazioni e sindrome depressiva è

sufficientemente documentata (40,41) ed è logico attenderlo visto che le complicanze agli arti inferiori causano una riduzione di mobilità per il paziente e una ridotta capacità a svolgere le normali funzioni quotidiane con un netto peggioramento della qualità della vita. Black et al. (43) hanno tentato di valutare l'effetto dell'associazione di depressione e diabete su alcuni outcomes e hanno dimostrato, in una popolazione di diabetici anziani tipo 2 dopo un follow-up di 7 anni, che la presenza di depressione ha un effetto negativo sulla mortalità e sulla comparsa di varie complicanze fra cui le lesioni agli arti inferiori. Alla luce di quanto messo in evidenza dagli studi citati, possiamo affermare che ricercare e curare, nei pazienti affetti da ulcere ai piedi, uno stato di depressione è sicuramente importante per migliorare la prognosi, le possibilità di una riabilitazione successiva e ridurre le recidive di ulcera. Sarebbe interessante anche valutare, con degli studi ad hoc, se la riduzione dello stress psichico e il miglioramento della depressione possa favorire la guarigione delle lesioni come è emerso da un piccolo studio sperimentale (44) effettuato in Inghilterra su 53 pazienti.

Allegato n. 1

SCALA NUTRIZIONALE di PLYMOUTH				
PUNTEGGIO	1	2	3	4
ETÀ	31-44 anni	45-60 anni	61-70 anni	> 70 anni < 30 anni
PESO	Peso abituale e stabile	Perdita di peso > 10% negli ultimi 3 mesi	Perdita di peso > 10% nelle ultime 4-6 settimane	Estremamente magro, emaciato o cachettico
APPETITO	Appetito abituale, capacità di mangiare tutto il cibo e bevande offerte ai pasti e tra i pasti	Appetito ridotto, lascia la metà della quantità di cibo offerto ai pasti	Appetito scarso, lascia la maggior parte del cibo ai pasti, riluttante a bere	Appetito poco o nullo, rifiuta i pasti e le bevande, incapacità a mangiare
ABILITÀ A MANGIARE	Capacità di mangiare e bere normalmente e indipendentemente	Richiede aiuto per tagliare gli alimenti e a portare il cibo alla bocca	Ha difficoltà a masticare e ha bisogno di una dieta liquida	Incapace di mangiare e bere
CONDIZIONE MEDICA E TRATTAMENTO	Condizione medica non complicata per esempio: infarto miocardico, aritmie cardiache, asma. Non interruzione nell'alimentazione	Post-intervento di chirurgia minore. Malattie gastrointestinali, infezioni moderate. Fratture delle ossa lunghe, talora interruzione dell'alimentazione per eseguire esami	Post-operatorio di chirurgia maggiore. Fratture multiple. Numerosi periodi di interruzione dell'alimentazione per eseguire esami	Ustioni, tumori, fratture multiple, radioterapia, chemioterapia. Interruzione dell'alimentazione per più di 24 ore
FUNZIONE INTESTINALE	Normale	Nausea	Vomito e/o diarrea	Diarrea-vomito profuso o non funzionalità intestinale
0-10 RISCHIO MINIMO 11-18 RISCHIO MEDIO 19-24 RISCHIO ELEVATO				

Allegato n. 2

Minimal Nutritional Assessment	
A	Ha ridotto il consumo di cibo negli ultimi 3 mesi per perdita dell'appetito, problemi digestivi, difficoltà alla masticazione o alla deglutizione? 0 = severa perdita dell'appetito 1 = moderata perdita 2 = non perdita dell'appetito
B	Ha perso peso nell'ultimo mese? 0 = più di 3 kg 1 = non lo so 2 = tra 1 e 3 kg 3 = nessuna perdita di peso
C	Mobilità 0 = allettato o costretto in poltrona 1 = si alza ma non esce 2 = esce
D	Ha sofferto di stress psicologici o malattie acute negli ultimi 3 mesi? 0 = sì 2 = no
E	Soffre di problemi neuropsicologici? 0 = demenza severa o depressione grave 1 = demenza media 2 = non problemi psicologici
F	Indice di Massa Corporea (BMI) 0 = se inferiore a 19 1 = se tra 19 e 21 2 = se tra 21 e 23 3 = se superiore a 23
punteggio 12 o maggiore = normale, non a rischio punteggio 11 o inferiore = possibile malnutrizione	

Bibliografia

1. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and Mortality in New-Onset Diabetic Foot Ulcers Stratified by *Etiology Diabetes Care*. 26:491-494; 2003.
2. Faglia E, Favales F, Morabito A. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993: a 6.5-year follow-up. *Diabetes Care*. 24(1):78-83; 2001.
3. Chammas NK, Hill R, Foster A, Edmonds M. What is the major cause of death for diabetic foot ulcer patients and is it related to the type of ulcer? *Diab Med* 17(Suppl.1):53; 2000.
4. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B., Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diab Med*. 10:820-824, 1993.
5. Aso Y, Fujiwara Y, Inukai T, Takemura Y. Power spectral analysis of heart rate variation in diabetic patients with neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 21(7):1173-7; 1998.
6. Imano E, Yoshioka R, Nakatani Y, Arai K, Motomura M, Kanda T, Yamasaki Y, Hori M. QT dispersion is increased in diabetic patients with foot ulcer. *J Atheroscler Thromb*. 6(1):13-7; 2000.
7. Vinik AI, Mitchell BD, Maser RE, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 26:1553-70; 2003.
8. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Barbano P, Puttini M, Calmieri B, Brambilla G, Rampolli A, Mazzola E, Valenti L, Fattori G, Rega V, Cristalli A, Oriani G, Michael M, Morabito A. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinants for major amputation. *J Diab.Compl*. 2:96-102; 1998.
9. Papamichael CM, Lwekakakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannu TG, Alevizaki MK, Cimponeanu AT, Kanakakis JE, Papapanagiotou A, Kalofoutis AT, Stamatelopoulos SE. Ankle-Brachial Index as a Predictor of the Extent of Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 86:615-618; 2000.
10. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson F. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death. *Arch Intern Med*. 163:1939-1942; 2003.
11. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. *Am J Cardiol*. 74: 64-65; 1994.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded Trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet*. 348:1329-1339; 1996.
13. Morgan CL, Currie CJ, Stott CH, Smithers M, Burler CC, Peters JR. The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diab Med*. 16, 146-151, 2000.
14. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 100:1134-1146, 1999.
15. Penfornis A, Zimmermann C, Boumal D, Sabbah A, Meneveau N, Gaultier-Bourgeois S, Bassand JP, Bernard Y. Use of dobutamine stress echocardiography in detecting silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients: a comparison with thallium scintigraphy and exercise testing. *Diab Med*. 18, 900-905; 2001.
16. Sadeghi MH, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD. Impact of renal insuffi-

- ciency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 108:2769-2775; 2003.
17. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*. 108:2154-2169; 2003.
18. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med*. 157:1413-1418; 1997.
19. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 331:1416-1420; 1994
20. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron*. 62:413-415, 1991.
21. Tepel M, Van Der Giet M, Schwrzefeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent-Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 343:180-184; 2000.
22. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPID study. *J Am Coll Cardiol*. 41:2114-2118, 2003.
23. Kshirsagar AV, Poole C, Motti A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, Agrawal M, Denu-Ciocca C, Oham EM, Finn WF. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 15:761-769, 2004.
24. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Rousch TS, Kowalehuk GJ, Bersin RM, Moore AV, Simonton AC, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA*. 219:2338-2334; 2004.
25. Heupler F.A.J.R. Guidelines for Performing Angiography in Patients Taking Metformin. *Cathet Cardiovasc Diag*. 43:121-123; 1998.
26. Members of the Laboratory Performance Standards Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions Guidelines for performing angiography in patients taking metformin. *Cathet Cardiovasc Diag*. 43(2):121-3, 1998.
27. Van Der Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 345:1159-67; 2001.
28. Preiser JC, Devos P, Van Den Berghe G. Tight control of glycaemia in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 5(5):533-537, 2002.
29. Metchick LN, Petit WA, Inzucchi SE. Inpatients management of diabetes mellitus. *Am J Med*. 113:317-25, 2002.
30. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 27:s15-s35; 2004.
31. Yue DK, Swanson B, McLennam S, Marsh M, Spaliviero J, Delbridge L, Reeve T, Turtle JR. Abnormalities of granulation tissue and collagen formation in experimental uraemia and malnutrition. *Diab Med*. 3(3), 221-225, 1986.
32. Hehenberger K, Kratz G, Hansson A, Brismar K. Fibroblasts derived from human chronic diabetic wounds have a decreased proliferation rate, which is recovered by the addition of heparin. *J Dermatol Sci*. 16(2):144-51, 1998.

33. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson 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 Rege.* 6(2):135-41, 1998.
34. Black E, Vibe-Pedersen J, Jorgensen LN, Madsen SM, Ågren M, Holstein PE, Perrild H, Gottrup F. Decrease of collagen deposition in wound repair in type 1 diabetes independent of glycemic control. *Arch Sur.* 138:34-40, 2003.
35. Abu-Rumman PL, Armstrong DG, Nixon BP. Use of clinical laboratory parameters to evaluate wound healing potential in diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Ass.* 92(1):38-47, 2002.
36. Pouwer F, Beekman AT, Nijpels G, Dekker JM, Snoek FJ, Kostense PJ, Heine RJ, Deeg DJ. Rates and risks for co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes mellitus: results from a community-based study. *Diabetologia.* 46(7):892-8, 2003.
37. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med.* 2002 Nov;18(4):737-57.
38. De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 63(4):619-30, 2001.
39. Katon W, Von Korff M, Ciechanowski P, Russo J, Lin E, Simon G, Ludman E, Walker E, Bush T, Young B. Behavioral and Clinical Factors Associated With Depression Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care.* 27:914-920, 2004.
40. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Hons BA, Wilson DH. Diabetes, Depression, and Quality of Life A population study. *Diabetes Care.* 27:1066-1070, 2004.
41. Carrington AL, Mawdsley SK, Morley M, Kincey J, Boulton AJ. Psychological status of diabetic people with or without lower limb disability. *Diabetes Res Clin Pract.* 32:19-25, 1996.
42. Tennvall GR, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *J Diab Compl.* 14:235-241, 2000.
43. Black S, Markides K, Ray L. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 26:2822-2828, 2003.
44. Cole-King A, Harding KG. Psychological factors and delayed healing in chronic wounds. *Psychosom Med.* 63(2):216-220, 2001.

Fisiopatologia dell'ulcerazione del piede

La neuropatia sensitiva, motoria ed autonoma è la causa principale delle ulcere del piede diabetico

Oltre alle ulcere esclusivamente neuropatiche e alle ulcere esclusivamente vascolari esiste un tipo misto di ulcere neurovascolari

Le lesioni del piede diabetico si manifestano frequentemente in seguito alla combinazione di due o più fattori di rischio che sopraggiungono congiuntamente. I percorsi che portano all'ulcerazione sono mostrati schematicamente nella figura. Nella neuropatia periferica diabetica sono colpite tutte le fibre (sensitive, motorie ed autonome). La neuropatia sensitiva è accompagnata dalla perdita della sensibilità al dolore, dell'avvertenza della pressione, della temperatura e degli stimoli propriocettivi. A causa di tale perdita, eventuali stimoli dannosi o traumi sono percepiti meno chiaramente o non vengono avvertiti del tutto. È generalmente accettato il fatto che la neuropatia motoria comporti atrofia e debolezza dei muscoli intrinseci del piede, il cui esito sono deformità nella flessione delle dita ed anomalie della deambulazione. Le deformità comporteranno la comparsa di aree di maggior carico, per esempio, sotto le teste metatarsali e sotto le dita. La neuropatia autonoma si manifesta con ridotte o assenti secrezioni sudoripare, che provocano pelle secca con screpolature e fessurazioni. Inoltre, aumenta il flusso sanguigno attraverso gli *shunt* artero-venosi, con conseguente piede caldo, spesso edematoso e dilatazione delle vene dorsali.

La mobilità articolare nei pazienti diabetici può risultare limitata probabilmente a causa della glicazione delle proteine nelle articolazioni, nei tessuti molli e nella cute. Le deformità del piede, le anomalie della deambulazione e la limitata mobilità articolare sono tutte destinate a sfociare in un alterato carico biomeccanico del piede, con elevata compressione plantare e con un possibile aumento del carico trasversale. A causa della perdita della sensibilità protettiva, non vengono avvertiti i continui traumi a seguito della deambulazione e, come normale risposta fisiologica, ne consegue la formazione di una callosità. Sfortunatamente il callo si comporta come un corpo estraneo alla cute e può ulteriormente aumentare la pressione locale a carico della cute. Le ulcere sono spesso conseguenza di fattori estrinseci al piede privo di sensibilità, come per esempio un trauma esterno, che si manifestano insieme a fattori intrinseci, come un aumento del carico sul piede. Nel caso di ulcere plantari il callo si forma a causa dello stress meccanico ripetitivo, a questo segue un'ulcera spesso preceduta da un'emorragia sottocutanea.

La vasculopatia periferica (PVD), spesso associata a traumi minori o a ferite superficiali, può sfociare in ulcere del piede unicamente ischemiche assai dolorose. Spesso, però, la PVD e la neuropatia sono presenti contemporaneamente nello stesso paziente. È probabile che la riduzione del flusso sanguigno cutaneo, dovuta a disturbi macrovascolari, renda il sistema vascolare più suscettibile ad occlusioni nel corso dei periodi di elevata pressione biomeccanica sulla cute. È improbabile, tuttavia, che

disturbi microvascolari occlusivi siano una causa diretta di ulcerazione. In passato si riteneva che la microangiopatia ricoprisse un ruolo importante nella patogenesi delle ulcere del piede diabetico. C'è un ispessimento della membrana basale ed un rigonfiamento endoteliale dei capillari, ma questo non provoca occlusione. Andrebbe evidenziato, che le arterie terminali sono responsabili del rifornimento arterioso delle dita del piede. L'edema relativo causato per esempio dal trauma, la trombosi settica o l'infezione possono dare un'occlusione totale delle arterie terminali preventivamente compromesse e determinare quindi la gangrena del dito del piede.

Le infezioni sono di rado la causa diretta di un'ulcera. Tuttavia, una volta che un'ulcera si è complicata da un'infezione, il rischio di una successiva amputazione aumenta notevolmente.

In conclusione, sebbene un gran numero di studi abbia dimostrato che i traumi legati alla calzatura sono i più importanti elementi scatenanti l'ulcera, numerosi fra gli *iter* fisiopatologici sopra descritti agiscono in concomitanza nella maggioranza delle ulcere del piede diabetico. Un accordo su questi percorsi che portano all'ulcerazione (Figura "Percorsi che conducono all'ulcera plantare nel diabetico") dovrebbe rendere possibile concertare delle strategie in grado di consentire l'identificazione dei pazienti ad alto rischio, nonché prevenire le potenziali interazioni pericolose, che spesso hanno come esito un'ulcera. Tuttavia, è evidente che, a dispetto della messa in pratica delle suddette strategie, l'ulcerazione resta una complicanza assai comune.

La ricerca recente ha enfatizzato l'importanza dei fattori psicologici nello sviluppo di ulcere del piede diabetico, poiché tali fattori possono influenzare le procedure di cura del piede da parte del paziente. Alcuni studi hanno mostrato che la percezione, fondata sui sintomi, dei rischi che si possono correre e l'intima convinzione dell'efficacia della cura personale nei pazienti diabetici si associavano a comportamenti orientati alla cura preventiva. Quando si organizza una strategia di prevenzione devono essere tenuti in considerazione anche questi aspetti.

FISIOPATOLOGIA

G. Ghirlanda, G. Angileri, A. Piaggese

Il compenso metabolico ha un ruolo nell'evoluzione delle lesioni

Nel corso della discussione si è voluto sottolineare che il compenso metabolico ha un ruolo nell'evoluzione delle lesioni includendo in questo gli aspetti generali che vanno dall' iperglicemia, all'iperlipidemia, alle alterazioni della crasi ematica, come pure le alterazioni dello stato nutrizionale, il metabolismo proteico etc. In sostanza si vuole sottolineare che quando si deve curare un'ulcera o una lesione del piede, la prima cosa da guardare è l'aspetto generale qui indicato appunto come compenso metabolico.

Le condizioni sociali disagiate, il basso reddito, il basso livello culturale entrano a pieno diritto nella catena patogenetica del piede diabetico

Si possono a questo proposito fare delle distinzioni: la prima relativa alla necessità di individuare, tra le persone disagiate, quelle che però sono sensibili ad un cambiamento, cioè quelle persone che hanno sufficiente sensibilità e motivazione da avviare un dialogo costruttivo con gli operatori sanitari e quindi modificare, laddove necessario, i propri comportamenti; il secondo aspetto è quello relativo alla possibile influenza di fattori negativi non dipendenti né dalla volontà né dalla responsabilità del paziente quali ad esempio la distanza del paziente dal punto dove viene erogata l'assistenza, l'erogabilità in termini gratuiti o non dei presidi che servono per curare il paziente, ecc.

I deficit sensoriali e motori condizionano negativamente l'evoluzione delle lesioni

Si è voluto sottolineare non tanto i deficit sensoriali e motori legati alla neuropatia quanto piuttosto la capacità del paziente di accudire a sé stesso, quindi ci si riferisce a deficit visivi, deficit motori, nel senso proprio di capacità di gestire la medicazione etc. . Bisogna includere in questo gruppo le alterazioni della deambulazione o dell'appoggio plantare secondarie a pregresse fratture come i deficit neuro-sensoriali secondari ad ictus cerebrali.

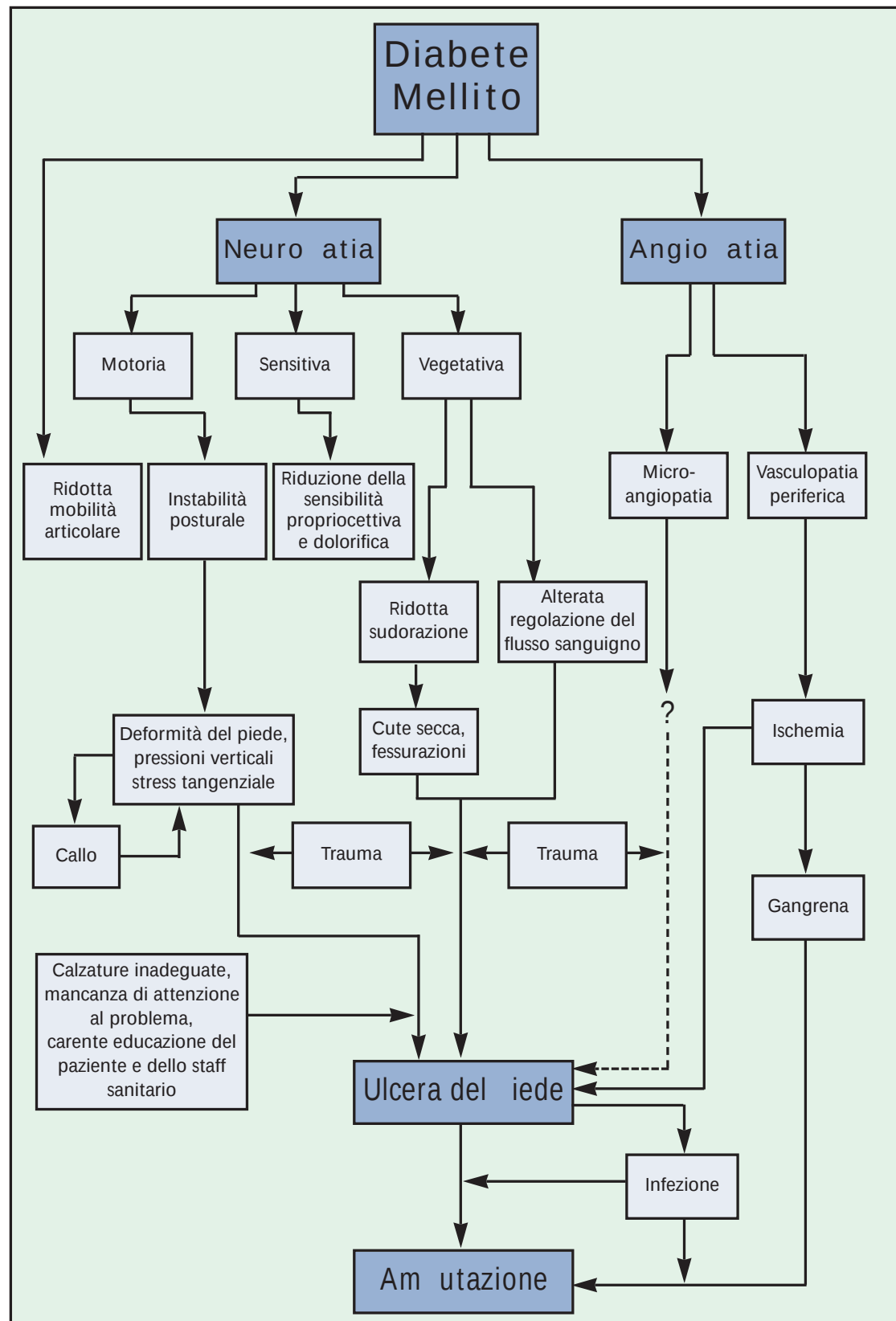
Il microcircolo ha un ruolo nell'evoluzione della lesione

Quando si parla di microcircolo bisogna innanzitutto essere molto attenti alla terminologia per non assimilare microcircolo a microangiopatia diabetica, infatti bisogna considerare il microcircolo come sistema funzionale nell'albero arterioso nutritivo dell'arto inferiore, diverso ovviamente dalla microangiopatia renale o retinica con le sue patologie di tipo anatomico e funzionale nel soggetto diabetico. Per quanto riguarda il microcircolo poi esiste una ulteriore possibilità di confusione legata alla terminologia utilizzata dai chirurghi i quali intendono come microcircolo le arterie più piccole, mentre nella nostra terminologia nel microcircolo si comprendono i capillari con le arteriole precapillari, le venule postcapillari e gli shunts arterovenosi. Innanzitutto va sottolineato che il microcircolo nei pazienti diabetici non è occluso, e quindi i chirurghi vascolari possono effettuare delle rivascolarizzazioni distali in quanto esiste in questi pazienti un circolo accogliente. È noto che le alterazioni del microcircolo sono di tipo funzionale non di tipo anatomico occlusivo, quindi in grado di influenzare l'evoluzione della lesione, ma non per questo causa di impedimento di interventi di rivascolarizzazione sia chirurgica che endovascolare. Entrando poi nel dettaglio di quello che si intende per alterazioni funzionali si possono considerare tali tutte quelle alterazioni della risposta del microcircolo che si osservano sia nei pazienti con vasculopatia periferica che in quelli con neuropatia. In particolare il ruolo del microcircolo nell'ischemia critica è assolutamente ben consolidato, nel senso che in presenza di ipoafflusso secondario a caduta della pressione di perfusione per la presenza di una arteriopatia periferica, quando il flusso di sangue scende sotto una certa pressione di perfusione (ad es. 20-30 mmHg), il microcircolo si vasodilata e non è più in grado di rispondere alle diverse sollecitazioni, in maniera analoga a quanto succede in presenza di una neuropatia autonoma dove la vasodilatazione non è influenzata né da stimoli nervosi, né da quelli meccanici e neppure da quelli termici.

Per quanto riguarda poi le associazioni riportate tra la microangiopatia, e cioè retinopatia, nefropatia e le manifestazioni del piede diabetico, queste non hanno una relazione causa-effetto, ma probabilmente sono legate ad elementi comuni che nel diabete influenzano anche il rischio e l'evoluzione del piede diabetico, quali il compenso metabolico, la durata di malattia ecc.

L'obesità può essere considerata una concausa nella genesi delle lesioni?

Per quanto riguarda il rapporto tra obesità e rischio ulcerativo, dal punto di vista biomeccanico sappiamo che il peso corporeo non influisce sulla comparsa dell'ulcera, al contrario può essere considerata un fattore generale di rischio in quanto fattore di rischio metabolico.



Percorsi c e conducono all'ulcera plantare nel diabetico

Neuropatia diabetica

La neuropatia periferica sensitiva e motoria e la neuropatia autonomica sono i fattori di rischio maggiori di ulcere nel piede diabetico. La neuropatia non può essere diagnosticata solamente sulla base dell'anamnesi, non si può prescindere dall'accurato esame del piede. La neuropatia si manifesta a partire anche in assenza di sintomi nei pazienti diabetici di tipo 1 e 2, in cui il piede è a rischio.

La neuropatia diabetica si definisce come “la presenza di sintomi e/o segni di disfunzione dei nervi periferici in persone affette da diabete, dopo aver escluso altre cause”, così come descritto nelle “Linee guida per la diagnosi ed il trattamento della neuropatia diabetica periferica”, e può essere ulteriormente classificata sulla base delle manifestazioni cliniche. Le neuropatie croniche sensitivo-motoria e simpatica periferica costituiscono fattori di rischio noti per le lesioni del piede. Per esempio, studi prospettici hanno dimostrato che la perdita della sensibilità dolorifica e della sensibilità delle grandi fibre (vibrazioni, pressione, tatto) sono tra i maggiori fattori di rischio per l'ulcerazione del piede. Bisogna tenere presente che la stessa ulcerazione del piede può essere l'unico elemento visibile di una neuropatia, in totale assenza di ogni altro sintomo pregresso di neuropatia. Pertanto la neuropatia non può essere diagnosticata sulla base della sola anamnesi: è indispensabile un attento esame neurologico del piede.

I sintomi della neuropatia periferica comprendono bruciore, fitte, parestesia, sensazioni di caldo e di freddo, iperestesia: tutti sintomi che tendono a esacerbarsi durante la notte. I segni comprendono: deficit della sensibilità dolorifica, termica e vibratoria, lieve atrofia muscolare, assenza di sudorazione e dilatazione delle vene dorsali del piede. Gli ultimi due sono prova di una disfunzione vegetativa che coinvolge le fibre dei nervi simpatici: questo porta a un aumento della circolazione attraverso le anastomosi artero-venose e alla presenza di piede caldo. Pertanto, un piede caldo e insensibile è un tipico piede “ad alto rischio”.

Dal momento che studi prospettici hanno dimostrato che la perdita della sensibilità è un importante segno predittivo delle ulcere del piede, è essenziale procedere a regolare esame neurologico dei piedi di tutti i pazienti diabetici. Questo esame può includere un test sulla sensibilità alle vibrazioni, utilizzando un diapason a 128 Hz, uno sulla capacità di discriminazione, utilizzando uno spillo (soltanto quando la pelle è integra) e uno sulla capacità di avvertire le sensazioni profonde, utilizzando un martelletto (riflesso del tendine di Achille). In aggiunta a questo semplice esame, si può ricorrere a test semi-quantitativi:

Monofilamenti di Semmes-Weinstein. Studi prospettici hanno rivelato che l'incapacità di percepire il monofilamento da 10 grammi (5.07) sulle dita o sul dorso del piede è predittiva dell'insorgenza di un'ulcera del piede diabetico. Attualmente non vi sono dati evidenti che indichino su quali e quanti punti del piede dovrebbe esse-

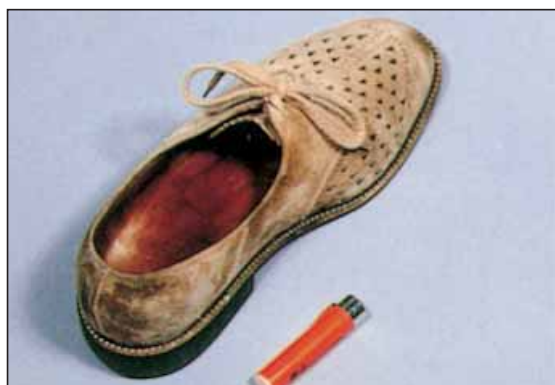
Piede privo della sensibilità



Un uomo dell'età di 42 anni con neuropatia associata a dolore è stato trattato con la terapia cinese del calore.



A causa di grave neuropatia sensitiva, il trattamento ha provocato una bruciatura, senza provocare sensazione dolorosa.



Un uomo di 47 anni ha perso l'accendino; dopo aver camminato per tre ore, lo ha ritrovato all'interno della scarpa, senza sapere che aveva i piedi privi di sensibilità. In seguito a ciò ha perso l'alluce.



Una donna di 67 anni ha camminato con un pezzo di porcellana all'interno della scarpa, provocandosi una grossa ulcera plantare.

re applicato il monofilamento. Il vantaggio di questo test sta nella sua semplicità e nei costi contenuti. Pertanto gli esperti suggeriscono che il test con i monofilamenti da 10 grammi dovrebbe essere il test chiave per determinare il rischio futuro di ulcerazione.

Prove di percezione delle vibrazioni. Studi prospettici hanno dimostrato che il deficit della capacità di avvertire le vibrazioni è predittivo di una successiva ulcerazione. Questi studi venivano eseguiti utilizzando piccoli apparecchi elettronici portatili, al fine di determinare, con criteri semiquantitativi, la soglia di percezione delle vibrazioni. Sfortunatamente queste apparecchiature (ad esempio il biotesiometro e il neuroestesometro) sono troppo costosi per molti centri. Un'alternativa per misurare semiquantitativamente la sensibilità vibratoria potrebbe essere il diapason tarato a 128 Hz, la cui correlazione con la soglia di percezione delle vibrazioni è stata evidenziata in uno studio.

Dettagliati test quantitativi sulla percezione delle vibrazioni o del calore si possono utilizzare in centri specializzati.

Non esiste trattamento farmacologico in grado di produrre sostanziali effetti benefici sul decorso della neuropatia diabetica periferica.

Riassumendo, la neuropatia può facilmente essere diagnosticata ambulatoriamente e in ospedale, grazie a un semplice esame neurologico del piede. Inoltre, esistono numerosi test predittivi per future ulcerazioni. Se viene fatta una diagnosi di neuropatia diabetica, l'unica opzione per il trattamento è uno stretto controllo metabolico, come mostrato dal *trial* DCCT e dai *trials* UKPDS. Per ulteriori dettagli, il lettore faccia riferimento al documento di consenso sulla neuropatia, sopra citato.

IL PIEDE NEUROPATICO

L. Scionti, L. Uccioli

La neuropatia periferica rappresenta il maggior fattore di rischio di ulcerazione del piede nei pazienti diabetici. La valutazione dello stato del sistema nervoso periferico nei pazienti con diabete mellito rappresenta quindi un passaggio importante e irrinunciabile per la determinazione del rischio di ulcerazione nel singolo paziente diabetico.

Nella discussione sulle modalità dell'approccio diagnostico sono emersi alcuni punti che saranno qui di seguito discussi in dettaglio.

1. È stata affermata la necessità di una stadiazione del rischio ulcerativo per neuropatia diabetica. Si è convenuto che a tal fine non è sufficiente basarsi sul risultato di un singolo test ma è necessario utilizzare sistemi che si basano su multiple modalità di indagine che concorrono poi alla formulazione di un punteggio complessivo. Di sicuro in Italia il più conosciuto di tali sistemi è il DNI (Diabetic Neuropathy Index) che è basato sull'ispezione del piede e sulla analisi della sensibilità vibratoria mediante diapason e sulla valutazione del riflesso achilleo. Si è anche tuttavia convenuto che il DNI può e, anzi, deve essere associato all'uso del monofilamento di Semmes-Weinstein (10 g).
In alternativa è stato proposto l'uso del Toronto Clinical Neuropathy Scoring System (1) che è l'unico sistema di stadiazione della neuropatia diabetica la cui validità è stata confermata anche da indagini morfologiche del nervo periferico.
2. In aggiunta alle indagini sopra indicate, l'uso del Biotesiometro è stato sostenuto da alcuni partecipanti alla riunione, allo scopo di ottenere una determinazione quantitativa della soglia di sensibilità vibratoria. Questa strumentazione è abbastanza diffusa in Italia, ma si ha la sensazione che il suo uso sia solo sporadico e occasionale per la maggior parte dei servizi di diabetologia. Inoltre, esistono problemi di taratura dello strumento che è difficile eseguire nel nostro paese e che si aggiungono alle recenti disposizioni legislative che ne limitano l'uso per motivi di sicurezza. La conclusione è che se si vuole disporre di un dato quantitativo della soglia di sensibilità vibratoria, in aggiunta alle valutazioni di base in precedenza esposte, devono essere usate altre apparecchiature quali il Neurotesiometro.
L'utilità del diapason graduato è stata di recente riaffermata in due articoli pubblicati su importanti riviste di neurologia. Il suo uso può quindi essere suggerito se non si dispone di alcuna altra strumentazione che serva per quantificare un'alterazione della soglia di sensibilità vibratoria.
3. Si è ribadito che non vi è alcuna necessità di eseguire l'esame elettrofisiologico per la definizione della classe di rischio di ulcerazione dei pazienti diabetici.

4. Vi è stato unanime consenso nel ribadire la validità delle cadenze temporali dei controlli di follow-up che sono indicate nella tabella delle classi di rischio.
5. Si è infine auspicata una maggiore diffusione di specifici ambulatori per la valutazione del rischio di ulcerazione con partecipazione di figure professionali diverse e operanti in stretta collaborazione con il medico di medicina generale e con le strutture sanitarie territoriali.

Bibliografia

1. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening test for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 24:250-256, 2001.

Vasculopatia periferica e diabete

La vasculopatia periferica costituisce il fattore più importante nel determinare l'esito dell'ulcera del piede diabetico

La vasculopatia periferica può essere spesso riconosciuta attraverso un semplice esame clinico: colore e temperatura della pelle, palpazione dei polsi periferici, misurazione della pressione sanguigna alla caviglia

La probabilità di guarigione di un'ulcera del piede diabetico può essere valutata utilizzando metodi e ausili non invasivi e gli indici della pressione sanguigna alla caviglia e occasionalmente all'arteria polmonare possono risultare erroneamente positivi e causare la causa della sclerosi della media

Il dolore a riposo provocato dall'ischemia può essere assente nei pazienti diabetici a causa probabilmente della neuropatia periferica

La microangiopatia non dovrebbe mai essere considerata come la causa principale di un'ulcera

I processi conservati dovrebbero includere nel proprio programma delle passeggiate se non sono presenti lesioni o anomalie calcaree adatte a smettere di fumare e dovrebbero contemplare un trattamento aggressivo dell'ipertensione e della dislipidemia

Le percentuali di recupero dell'arto inferiore limbale e a seguito di riassottigliamento non sono differenziali per pazienti affetti da diabete e per pazienti non diabetici pertanto non c'è ragione per non tentare questo trattamento nei diabetici

La vasculopatia periferica (PVD), che causa un'insufficienza arteriosa, costituisce il fattore più importante nel determinare l'esito dell'ulcera del piede diabetico. Nei pazienti diabetici le più comuni malattie arteriose sono l'aterosclerosi e la sclerosi della media. L'aterosclerosi provoca ischemia, restringendo e ostruendo le arterie. La sclerosi della media (sclerosi di Moenckeberg) è una calcificazione della tunica media che irrigidisce un condotto, senza tuttavia invadere il lumen arterioso. La sclerosi della media non provoca ischemia, ma l'irrigidimento delle arterie può seriamente interferire con la misurazione indiretta della pressione arteriosa. Infine, la microangiopatia non dovrebbe essere considerata come la causa principale di una lesione cutanea.

Caratteristiche

Non vi sono lesioni arteriose periferiche specifiche del diabete, ma le caratteristiche dell'aterosclerosi sono in certa misura diverse. Le caratteristiche di queste lesioni, secondo l'opinione degli esperti, sono elencate in tabella.

Vasculopatia periferica



Sclerosi della media dell'arteria,
che irrigidisce i vasi crurali.



Quarto dito in fase di pre gangrena
in seguito ad ischemia.



Gangrena (minore) del IV dito.

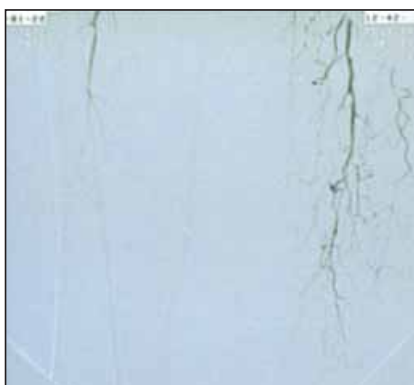


Gangrena (maggiore) della parte
anteriore del piede.

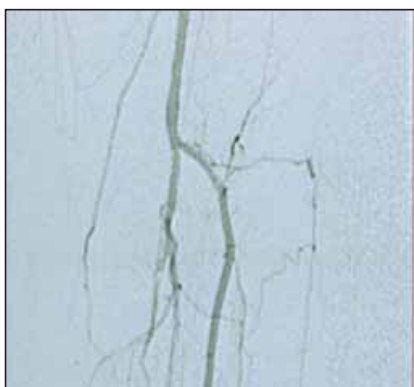
Vasculopatia periferica



Uomo di 69 anni con un'anamnesi di resezione dal secondo al quarto dito con ascesso subplantare, sottoposto ad angiografia.



L'angiografia ha individuato l'occlusione di un breve segmento dell'arteria femorale superficiale e occlusioni crurali multiple.



È stata praticata un'angioplastica percutanea transluminale (PTA) dell'arteria femorale superficiale distale.



Guarigione della lesione in seguito a successo della PTA.

Caratteristiche dell'aterosclerosi nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti non diabetici

Più comune

Colpisce individui più giovani

Nessuna differenza tra i sessi

Evoluzione più rapida

Multisegmentale

Più distale (arterie aorto-iliache raramente interessate)

Fisiopatologia

I fattori associati all'aumento della prevalenza dell'aterosclerosi sono il fumo, l'ipertensione e il diabete. L'accumulo di colesterolo sulle pareti dei vasi è il momento chiave dell'aterogenesi. Durante questo processo si formano delle placche interne che possono ulcerarsi, con susseguente trombosi. Quest'ultima restringe e occlude le arterie, riducendo il flusso sanguigno e la pressione di perfusione nei tessuti periferici. Il processo è per lo più segmentale, poiché lascia aperti e accessibili alla ricostruzione vascolare i segmenti distali, per esempio delle arterie crurali o pedidia. Successivamente alle ostruzioni arteriose sopraggiungono dei cambiamenti microcircolatori locali, a meno che l'ostruzione non venga compensata dalle arterie collaterali.

La PVD può essere interpretata come un segno di aterosclerosi generalizzata. Pertanto in un paziente affetto da PVD dovrebbero essere esaminati anche il cuore e le carotidi. Non è ancora chiaro di preciso perché i pazienti diabetici siano più predisposti a sviluppare una malattia aterosclerotica vascolare, ma è probabile che i cambiamenti nelle lipoproteine in circolo sfocino in un profilo lipidico più aterogenico con basso livello di colesterolo HDL e trigliceridi elevati. Il ruolo dell'iperglicemia nell'aterogenesi è, tuttavia, meno chiaro ed è ancora argomento di dibattito. Fra i diabetici la nefropatia è un indicatore di vasculopatia generalizzata ed è probabile, ma non provato, che questi pazienti siano più predisposti a sviluppare PVD.

Sintomi

Quando vasi collaterali adeguati compensano un'occlusione arteriosa, possono non presentarsi sintomi a riposo, ma quando aumenta la richiesta di flusso sanguigno, per esempio durante una camminata, può comparire la *claudicatio intermittens*. I sintomi dello stadio terminale sono dolore a riposo - specie durante la notte - e ulcerazioni/ gangrena. Secondo Fontaine, esistono quindi quattro stadi:

Stadio 1: malattia occlusiva arteriosa senza sintomi clinici

Stadio 2: *claudicatio intermittens*

Stadio 3: dolore ischemico a riposo

Stadio 4: ulcerazione/gangrena

La classificazione della PVD nei pazienti diabetici secondo Fontaine può risultare imprecisa, poiché questi pazienti possono avere un'ischemia periferica grave in

assenza di sintomi. Si ritiene che ciò sia una conseguenza della perdita della sensibilità dovuta alla neuropatia periferica.

Esame clinico

Gli esperti raccomandano di controllare annualmente lo stato vascolare nei pazienti diabetici, con particolare rilievo a:

- 1) Un'anamnesi da cui risulti *claudicatio intermittens* o dolore ischemico a riposo, distinto dal dolore provocato da neuropatia periferica.
- 2) La presenza di polsi a livello delle arterie tibiale posteriore e dorsale pedidia è fondamentale. La rilevazione dei polsi periferici in seguito a palpazione è condizionata dalla temperatura della stanza e dall'abilità dell'esaminatore. Qualora un polso sia assente, dovrebbero essere controllati i polsi popliteo e femorale. Inoltre, l'arteria dorsale pedidia può essere congenitamente assente. Se sono presenti i polsi periferici, è improbabile che vi sia una malattia vascolare. Alcuni esperti consigliano che, nel caso di polsi pedidi assenti, sarebbe opportuno misurare la pressione sanguigna alla caviglia per mezzo di un apparecchio Doppler manuale a ultrasuoni. Un indice pressorio del sangue alla caviglia (ABI = rapporto tra pressione sanguigna sistolica alla caviglia e pressione sistolica al braccio, entrambe rilevate con il paziente in posizione supina) inferiore a 0,9 sta a indicare la presenza di una malattia arteriosa occlusiva. Tuttavia, al momento attuale la letteratura fornisce scarse indicazioni sul tipo di trattamento nel caso di un paziente non colpito da ulcere del piede, ma con un ABI inferiore a 0,9.
- 3) Potenziali segni di ischemia critica sono: pallore dei piedi all'elevazione, arrossamento variabile, ulcerazione, necrosi della cute o gangrena. Tuttavia, a causa della neuropatia periferica, il piede ischemico critico può presentarsi relativamente caldo, con scarso impallidimento. Infine, l'ischemia critica può talvolta essere confusa con l'infezione, giacché nel piede ischemico si può osservare un eritema locale.

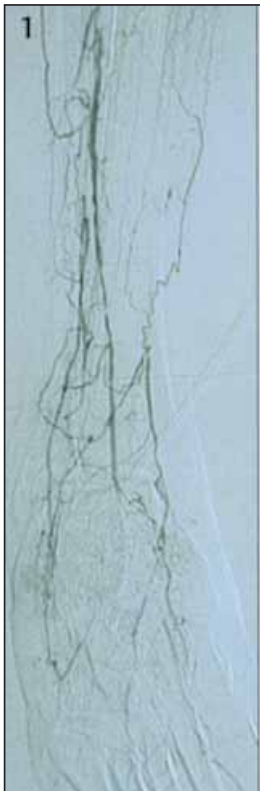
Ischemia critica cronica

L'ischemia critica può essere un importante indice di rischio di amputazione maggiore dell'arto inferiore, a meno che non venga risolta da un intervento di rivascolarizzazione. La definizione della terapia e le linee guida per il trattamento da seguire nel caso di ischemia acuta vanno oltre le finalità di questo studio. L'ischemia critica cronica è definita correntemente da l'uno o l'altro dei criteri che seguono: 1) persistente dolore ischemico a riposo, tale da richiedere trattamento analgesico per un arco di tempo superiore alle due settimane, oppure 2) ulcerazione o gangrena del piede o delle dita del piede, entrambe associate con una pressione sistolica alla caviglia < 50 mmHg o a una pressione sistolica al dito < 30 mmHg. Questi criteri si basano sull'assunto che, per quanto concerne l'ischemia critica, non ci sono differenze tra pazienti diabetici e non diabetici. Tuttavia, alcuni studi sui pazienti diabetici che presentano ulcere del piede sostengono che questi valori di riferimento della pressione sono troppo bassi o poco accurati, come descritto sotto.

Vasculopatia periferica



Ascesso subplantare e profonda lesione calcaneare.



1) L'angiografia ha evidenziato occlusioni crurali multiple.

2) A causa della mancata guarigione della lesione è stato praticato un by-pass popliteo-pedidio dal tratto genicolare dell'arteria poplitea all'arteria pedidia.



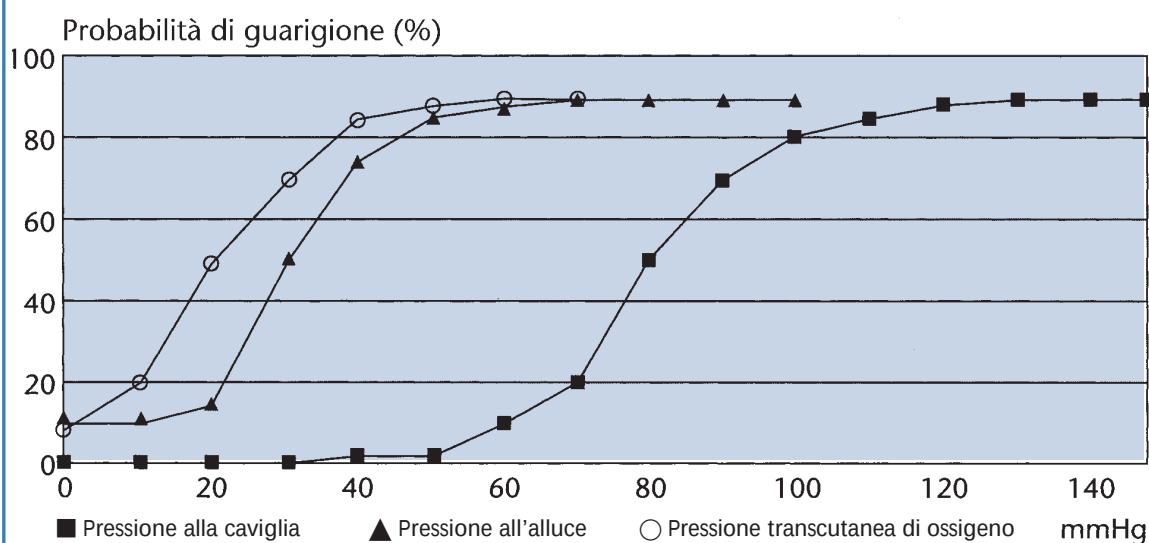
Guarigione della lesione in seguito a riuscito intervento di rivascolarizzazione costruttiva.

Metodiche non invasive di indagine vascolare

Date le incertezze dell'anamnesi e dell'esame clinico, si rendono spesso indispensabili misurazioni più obiettive della perfusione della cute. Le tecniche comunemente più utilizzate comprendono le misurazioni della pressione alla caviglia, all'alluce e (meno frequentemente) la misurazione transcutanea della pressione dell'ossigeno (TcPO₂). Queste metodiche vascolari non invasive possono essere utilizzate per:

- 1) la diagnosi e la quantificazione della PVD;
- 2) predire la guarigione della lesione, nel caso di ulcera del piede diabetico;
- 3) il follow-up e il controllo della terapia.

Il metodo più largamente utilizzato per la diagnosi e la quantificazione della PVD consiste nella misurazione della pressione alla caviglia, come descritto sopra. Gli indici pressori alla caviglia possono risultare falsamente alti (a causa della sclerosi della media) e un ABI superiore a 1,15 è poco attendibile. In questo caso è stato suggerito di rilevare la pressione di perfusione alla caviglia con il *pole-test*, che permette di registrare la scomparsa del segnale a ultrasuoni a gamba sollevata. Tuttavia, gli indici pressori alla caviglia non permettono di diagnosticare con accuratezza la guarigione di una lesione. Pertanto, gli esperti suggeriscono che in un paziente colpito da ulcera del piede queste misure dovrebbero essere integrate, se possibile, con una misurazione più periferica. Sono stati pubblicati svariati studi a proposito delle potenzialità diagnostiche di queste metodiche circa la probabilità di guarigione di una ferita. Una stima schematica della probabilità di guarigione delle ulcere del piede e delle amputazioni minori in relazione alle misure della pressione del sangue alla caviglia ed all'alluce e della pressione dell'ossigeno transcutaneo (TcPO₂), sulla base di *report* selezionati, è fornita nel grafico. Bisognerebbe osservare che la specificità diagnostica non è confermata da questi diagrammi. In un paziente con un'ulcera che non guarisce andrebbe sempre tenuta in considerazione la vasculopatia periferica. È necessario ripetere le indagini, e quando è necessario anche l'angiografia.



Indagine non invasiva e una stima della probabilità di guarigione.

Trattamento

Ri ascolari a ione

In un paziente che presenti un'ulcera del piede una diagnosi sulla probabilità di guarigione della ferita dovrebbe basarsi sull'esame clinico e, se possibile, sulle metodiche diagnostiche vascolari non invasive descritte sopra. Qualora si ritenga che la probabilità di guarigione sia troppo bassa (vedi figura) o qualora il paziente presenti persistente dolore ischemico a riposo, dovrebbe essere preso in considerazione un intervento di rivascolarizzazione. Una seconda indicazione per la rivascolarizzazione può essere una *claudicatio intermittens* che minacci l'attività professionale o che limiti lo stile di vita. In tutti questi casi è necessario visualizzare gli assi arteriosi delle estremità inferiori, arterie del piede incluse. Possono essere utilizzate svariate metodiche. Nella maggior parte dei centri l'arteriografia degli arti inferiori viene praticata utilizzando la tecnica di Seldinger, combinata con l'angiografia digitale a sottrazione di immagine o senza. Qualora non siano presenti segni di vasculopatia più prossimale, l'indagine può restringersi a una gamba sola, con puntura dell'arteria femorale al fine di limitare la quantità del mezzo di contrasto. L'arteriografia può essere rimpiazzata o affiancata da una angio-RMN, oppure dall'utilizzo di ecodoppler. Tuttavia, queste metodiche sono ancora al vaglio degli esperti e richiedono esperienza. Al fine di prevenire una nefropatia da mezzo di contrasto, sono imprescindibili un'adeguata idratazione e il controllo del tasso glicemico, prima, durante e dopo l'esecuzione dell'angiografia.

La ricostruzione delle arterie può essere realizzata attraverso tecniche chirurgiche quali il by-pass o, più raramente, la trombo-endarterectomia o con una metodica endovascolare, tipicamente la dilatazione di un palloncino (angioplastica percutanea transluminale). Le metodiche endovascolari possono essere utilizzate solo nel caso in cui le lesioni arteriose siano brevi. La vena grande safena è più adatta al trapianto rispetto al materiale sintetico. La maggior parte dei *report* più recenti afferma che la durata è dello stesso ordine di grandezza sia nei pazienti diabetici sia in quelli non diabetici.

L'intervento di rivascolarizzazione è tecnicamente praticabile nella maggior parte dei pazienti che soffrono di ischemia critica. Dal momento che sono stati pubblicati eccellenti risultati a breve e a lungo termine sulla ricostruzione distale, bisognerebbe promuovere un approccio più deciso verso le metodiche di rivascolarizzazione. Qualora venga presa in considerazione l'ipotesi di un'amputazione maggiore, andrebbe per prima valutata l'opzione della rivascolarizzazione.

La terapia farmacologica per mantenere la pervietà dopo una ricostruzione vascolare è motivo di controversia, sebbene l'aspirina venga utilizzata dalla maggior parte dei chirurghi vascolari. Nel primo anno dall'intervento il controllo per mezzo di eco-doppler dei tratti venosi trapiantati permette la scoperta e la correzione delle stenosi sul tratto vascolare trapiantato e quindi da ultimo permette un miglioramento della loro pervietà.

Modifica del rischio

Nei pazienti non diabetici si è avuto modo di constatare che smettere di fumare riduce il rischio di *claudicatio intermittens* e il conseguente rischio di amputazione. Inoltre i tassi di pervietà associati alla ricostruzione vascolare sono più elevati e il rischio di morte è più basso, se i pazienti smettono di fumare. Sebbene non vi siano degli studi che dimostrino che il fatto di trattare l'ipertensione e la dislipidemia abbia degli effetti benefici sui problemi del piede ischemico, gli esperti sono della ferma opinione che questi fattori debbano essere aggrediti energicamente. Gli esperti credono che pazienti con vasculopatia periferica dovrebbero essere trattati con basse dosi di aspirina per ridurre la comorbidità vascolare. *Trial* controllati con placebo hanno dimostrato che la terapia farmacologica può rivestire una certa importanza nel migliorare la perfusione periferica in pazienti affetti da ischemia critica, ma allo stato attuale, non ci sono prove di efficacia sufficienti per indicare l'uso routinario di alcuni di questi farmaci a questo proposito.

È stato dimostrato che le passeggiate programmate contribuiscono a migliorare i sintomi di *claudicatio intermittens* in pazienti non diabetici. Le calzature idonee sono essenziali e, prima di dare inizio a un programma di passeggiate, bisognerebbe accertare che vi sia un'adeguata funzionalità cardiaca. È opinione degli esperti che tali programmi non dovrebbero venire avviati in caso di ulcerazioni o di gangrena.

La simpaticectomia lombare è una procedura obsoleta nel trattamento della *claudicatio intermittens* e dell'ischemia critica nei pazienti diabetici.

IL PIEDE ISCHEMICO: APPROCCIO DIAGNOSTICO

E. Faglia, G.M. Andreozzi

Il gruppo di lavoro ha rilevato nella precedente stesura delle linee guida su vasculopatia periferica e diabete i seguenti punti meritevoli di aggiornamento:

1. nel documento originale le indicazioni diagnostiche e terapeutiche non sono sufficientemente differenziate rispetto ai diversi quadri clinici che possono presentarsi nel paziente diabetico. Si è ritenuto opportuno identificare ben distinti percorsi diagnostico-terapeutici a seconda che si tratti di pazienti apparentemente esenti da vasculopatia periferica sottoposti a screening, oppure pazienti con claudicatio, o pazienti con dolore a riposo o con ulcera del piede;
2. mancano i più recenti criteri diagnostici di ischemia critica della TransAtlantic Inter-Society (TASC): management of Peripheral Arterial Disease (PAD) (Eur J Vasc Endovasc Surg 19 Suppl A 6-2000).

Si ribadisce che la microangiopatia diabetica non è la causa né principale né secondaria di un'ulcera e non comporta una difficoltà di guarigione laddove un'ulcera venga adeguatamente curata.

SCREENING

L'arteriopatia periferica può essere presente nel paziente diabetico ed essere asintomatica. Per coesistenza di neuropatia sensitiva può mancare la claudicatio, che è il sintomo più precoce di arteriopatia occlusiva. È opportuno che la presenza di arteriopatia occlusiva venga quindi indagata periodicamente in assenza di sintomi. L'American Diabetes Association ha recentemente (Diabetes Care dicembre 2003) raccomandato insieme alla palpazione dei polsi la misura dell'indice caviglia-braccio come metodologia di screening appropriata, dando delle classi di riferimento di gravità riportate in Tabella 1.

Tabella 1. Classi di riferimento di gravità.

Valore di ABI	Gravità della vasculopatia
0.91-1.30	Normale
0.70-0.90	Lieve
0.40-0.69	Moderata
< 0.40	Severa
> 1.30	Non attendibile per calcificazioni

In caso di valori di ABI >1.30 è possibile rilevare la pressione all'alluce con manicotto adatto alla rilevazione in questa sede. Tuttavia si segnala che il cut-off proposto dall'ADA per valori >1.30 non è unanimemente condiviso: alcuni studi hanno segnalato presenza di calcificazioni già per valori di ABI >1.15 . L'esecuzione del rilievo pressorio all'alluce, oltre che tecnicamente molto meno agevole della rilevazione alla caviglia, non è esente da critiche essendo spesso presenti calcificazioni anche delle arterie interdigitali.

L'esecuzione di un ecocolorDoppler può essere utile in questi soggetti per identificare la sede e la morfologia delle ostruzioni in funzione dell'evoluzione nel tempo delle stesse.

Si ritiene opportuno raccomandare uno screening della vasculopatia periferica una volta all'anno in tutti i soggetti adulti rilevando la presenza palpatoria dei polsi ed eseguendo l'indice caviglia-braccio. Il reperto di polsi iposfigmici o assenti o un indice caviglia-braccio patologico porrà il paziente in una condizione di "soggetto ad alto rischio" su cui intraprendere un intenso programma di intervento sullo stile di vita (astensione dal fumo, intensificazione del movimento), e di controllo dei fattori di rischio cardiovascolare. In questi pazienti è mandatario l'uso di terapia anti-aggregante.

Lo screening della vasculopatia periferica e il rafforzamento dell'educazione alla cura del piede nei soggetti positivi allo screening rientra a pieno titolo tra le competenze di tutti i servizi di diabetologia.

SINTOMI

Il paziente diabetico pur essendo spesso paucisintomatico, può ricorrere al consulto medico o per la comparsa di claudicatio e/o di un'ulcera del piede. In questi casi è necessario un approccio diagnostico accurato basato su parametri precisi.

Claudicatio. La diagnosi differenziale sia clinica che strumentale con altre patologie, principalmente di origine neurologica, in grado di provocare dolore agli arti inferiori, non presenta particolari difficoltà. Si raccomanda l'uso di questionari standardizzati come il questionario di Rose (Figura 1).

Nel momento in cui la diagnosi di claudicatio è confermata, può essere utile l'uso del treadmill per una valutazione precisa dell'intervallo libero di marcia. L'approccio unanimemente ritenuto valido per pazienti con claudicatio è simile all'approccio proposto per pazienti con segni strumentali di vasculopatia periferica asintomatici. Tuttavia la presenza di un intervallo libero di marcia molto esiguo o una evidenza clinica al piede di gravità dell'arteriopatia oclusiva possono spingere a decidere per una procedura di rivascolarizzazione. Se vi è una netta evidenza che

a) Quando cammina accusa dolore o altro disturbo alla/e gambe?	☐ Sì	☐ No
b) Il dolore inizia a volte quando è in piedi o seduto?	☐ Sì	☐ No
c) Avverte questo dolore al polpaccio (o ai polpacci)?	☐ Sì	☐ No
d) Lo accusa quando cammina in salita o a passo svelto?	☐ Sì	☐ No
e) Lo accusa quando cammina a passo snormale?	☐ Sì	☐ No
f) Il dolore a volte scompare mentre sta camminando?	☐ Sì	☐ No
g) Cosa fa se compare il dolore mentre sta camminando?	☐ si ferma ☐ rallenta ☐ continua alla stessa velocità	
h) Cosa succede se si ferma?	☐ di solito scompare in 10 minuti ☐ di solito scompare in 10 minuti o meno	

La presenza di claudicatio intermittens è caratterizzata dalle seguenti risposte:
 "Sì" alle domande a, c, e, d
 "No" alle domande b, e, f
 "si ferma" o "rallenta" alla domanda g
 "di solito scompare in 10 minuti o meno" alla domanda h

La claudicatio intermittens è di grado 1 se ha risposto "No" alla domanda e
 grado 2 se ha risposto "Sì" alla domanda e

Figura 1. Questionario di Rose per la diagnosi clinica di claudicatio intermittens.

la rivascolarizzazione è necessaria in presenza di dolore a riposo o di ulcera del piede, non vi sono al momento evidenze analoghe per la claudicatio, ed è da tener presente che queste procedure presentano un rischio di complicanze sia locali che sistemiche.

Un'eventuale indicazione alla rivascolarizzazione potrà essere posta sulla base dei singoli casi.

Ulcera del piede o dolore a riposo. L'approccio in questo caso deve tener conto della paucisintomaticità del paziente diabetico e del significato prognostico per amputazione maggiore di un'ulcera del piede. Non è sufficiente assicurarsi che non vi sia dolore o trascurare un dolore riferito come non continuativo. La presenza di un'arteriopatia occlusiva misconosciuta o sottovalutata può condurre a gravi errori, soprattutto a interventi chirurgici effettuati senza rivascolarizzazione che possono mettere in pericolo la conservazione dell'arto stesso.

È stata pubblicata nel giugno 2000 la TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), i cui criteri diagnostici, esposti in Tabella 2, corrispondono ampiamente ai quadri clinici che si ritrovano nella pratica clinica quotidiana.

Tabella 2. Criteri diagnostici di ischemia critica cronica dell'arto inferiore.

**ISCHEMIA CRITICA CRONICA:
CRITERI DIAGNOSTICI (TASC)**

soggetti con ulcera o gangrena o dolore a riposo
con
pressione alla caviglia < 50-70 mmHg
o all'alluce < 30-50 mmHg
o
ossimetria transcutanea < 30-50 mmHg

Questi criteri identificano i soggetti con ischemia critica cronica: identificano quindi soggetti con arteriopatia occlusiva ad alto rischio di amputazione.

Nei soggetti con lesione del piede è indispensabile assicurarsi che i valori di pressione alla caviglia e di ossimetria transcutanea non collochino il paziente nella classe di ischemia critica. In questo caso è indispensabile provvedere alla rivascolarizzazione, che è essenziale per garantire il massimo di probabilità di guarigione dell'ulcera e remissione del dolore ischemico se presente. Le procedure oggi disponibili che si sono dimostrate di provata efficacia sono l'angioplastica percutanea e il by-pass chirurgico. L'angioplastica percutanea è fattibile ed efficace in un'alta percentuale di casi anche nelle arterie sottogenicolari fino al piede e, non è dipendente dalla lunghezza delle steno-occlusioni. L'esecuzione contemporanea allo studio angiografico diminuisce sia lo stress per il paziente che il rischio connesso alla procedura, soprattutto di danno renale. Il progresso delle tecniche d'immagine come la angio-RM e l'angio-TAC rendono oggi disponibili immagini molto precise dell'asse arterioso periferico ed è prevedibile che tali metodiche subiscano in breve tempo ulteriori miglioramenti nella capacità di fornire immagini sovrapponibili alle immagini angiografiche digitalizzate. I limiti attuali all'uso sistematico di queste tecniche come studio propedeutico alla rivascolarizzazione stanno nell'alto costo e nella scarsa accessibilità.

L'angioplastica percutanea, pur non essendo esente da complicazioni sia sistemiche che locali, è una procedura a basso rischio di complicazioni e provoca uno stress per il paziente minore della ricostruzione chirurgica. Un protocollo razionale di rivascolarizzazione può contemplare un'angioplastica come prima scelta e il by-pass chirurgico laddove l'angioplastica non sia stata possibile o efficace. Sia nel caso dell'angioplastica che del by-pass è essenziale che si rivascolarizzi fino al piede: procedure di rivascolarizzazione prossimale, sia endovascolari che chirurgiche, a livello della coscia che ignorino la malattia occlusiva delle arterie sottogenicolari possono non essere sufficienti al salvataggio d'arto. L'uso concomitante

di angioplastica percutanea e by-pass si è dimostrato valido nel consentire by-pass corti, chirurgicamente meno onerosi per il paziente, e per assicurare il massimo di vasi pervi dopo le procedure.

Si ribadisce che nessun paziente con ischemia critica dovrebbe subire un'amputazione, minore o maggiore, senza arteriografia e valutazione della possibilità di rivascularizzazione, tranne che in caso di infezione che metta a repentaglio la vita del paziente. In caso di infezione che mette a repentaglio la sopravvivenza dell'arto e che necessita di intervento chirurgico urgente, l'arteriografia e l'eventuale rivascularizzazione vanno eseguite immediatamente dopo l'intervento chirurgico. In Figura 2 un protocollo diagnostico terapeutico.

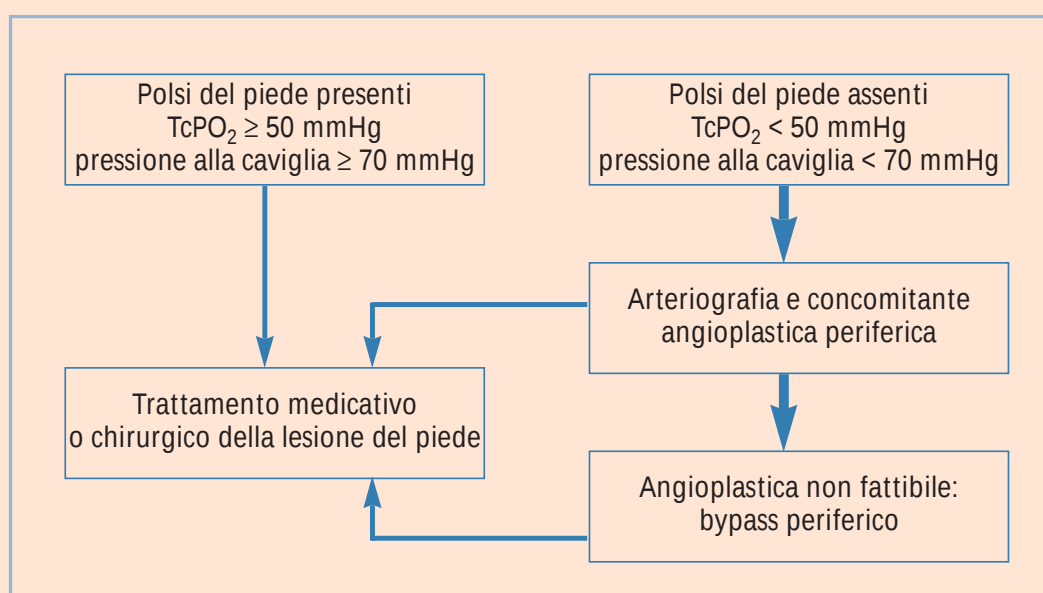


Figura 2. Flow-chart diagnostico-terapeutica in presenza di ulcera del piede o dolore a riposo.

Nei pazienti in cui la rivascularizzazione non porta alla risoluzione del quadro clinico (ischemia critica persistente) è opportuno prendere in considerazione protocolli di trattamento farmacologico intensivo, rivalutando periodicamente le possibilità di rivascularizzazione.

Si sottolinea l'opportunità di valutare anche in assenza di sintomi la presenza di arteriopatia in altri distretti, quando presente l'arteriopatia degli arti inferiori. Sarebbe opportuno, inoltre, che in presenza di arteriopatia di altri distretti venisse valutata la presenza di arteriopatia occlusiva periferica.

IL PIEDE ISCHEMICO: APPROCCIO TERAPEUTICO

L. Graziani, A. Stella, A. Piaggese

- La correzione dell'ischemia distrettuale a livello degli arti inferiori, sia in condizioni croniche che in condizioni critiche, rappresenta un cardine fondamentale per la terapia del piede diabetico ischemico, e nello stesso tempo costituisce una pre-condizione indispensabile per la ripresa dei processi di riparazione tissutale.
- Sebbene non esistano valori-soglia di ischemia per l'indicazione alla rivascolarizzazione, questa dovrebbe essere presa in considerazione in relazione ai singoli quadri clinici in presenza di una documentata condizione locale di ipo-perfusione.
- In particolare, qualsiasi condizione ulcerativa della gamba e del piede non tendente a guarigione, in presenza di segni anche moderati di ischemia (ABPI < 0,9; pressione alla caviglia < 70 mmHg; TcPO₂ al dorso del piede < 50 mmHg), costituisce indicazione per un approfondimento diagnostico ai fini di una possibile rivascolarizzazione.
- Nei pazienti diabetici il dolore ischemico, e in particolare la claudicatio, non possono essere presi in considerazione come indicatori di gravità della condizione di ischemia, a causa della contemporanea presenza di neuropatia periferica. Per questo motivo l'assenza di dolore, in presenza di lesioni, non può essere considerata motivo di esclusione dalle procedure di rivascolarizzazione.
- Per quanto riguarda la valutazione riguardo le diverse opzioni di rivascolarizzazione endoluminale (PTA), chirurgica o combinata, questa dovrebbe essere eseguita congiuntamente dal diabetologo, dal radiologo interventista e dal chirurgo vascolare, in modo da valutare al meglio le diverse possibilità per il caso clinico specifico.
- Salvo casi particolari, la PTA rappresenta la tecnica di prima scelta nel paziente diabetico con AOP (Artereopatia Obliterante Periferica), sia da sola che in maniera combinata con l'intervento chirurgico. Recenti studi hanno confermato l'efficacia e la sicurezza dell'approccio endoluminale, per la rivascolarizzazione dei pazienti in ischemia critica.
- L'approccio chirurgico convenzionale, sebbene lievemente ridimensionato rispetto al passato, soprattutto per il maggior impegno sistemico a carico del paziente, non certo per la sua validità, resta l'unica alternativa terapeutica valida alla PTA. Nel caso si opti per questa soluzione è tuttavia importante ricordare che:
 - Questo tipo di interventi necessitano di un expertise particolare, per cui équipe specificamente orientate, con lunga esperienza hanno mediamente risultati migliori rispetto ad équipe non specializzate.

- Tra le varie possibilità, l'uso di vene autologhe è da preferirsi all'uso di protesi sintetiche nella confezione dei by-pass.
- La scelta per la tecnica d'intervento e per i vasi coinvolti deve essere valutata caso per caso, ma sempre con la filosofia di garantire flusso sanguigno diretto al piede.
- Un'ulteriore possibilità viene dall'approccio combinato, in cui all'intervento di by-pass viene associata una PTA dei distretti a monte e a valle per aumentare rispettivamente il run-in e il run-off della procedura chirurgica, ove se ne pongano le indicazioni.

Fondamentale, nella valutazione del paziente ai fini delle procedure di ri-vascularizzazione, è l'esplorazione degli altri distretti vascolari, e in particolar modo quello coronarico e quello cerebro-afferente, così come una verifica del quadro di compenso glico-metabolico. Gli interventi volti a stabilizzare il paziente da questi punti di vista, salvo condizioni d'urgenza, sono gerarchicamente prioritari rispetto all'intervento sul distretto periferico.

Accanto e oltre a questi interventi eziologici sulle condizioni di ischemia, esistono delle opzioni complementari o palliative che possono essere usate a sostegno delle terapie eziologiche oppure in sostituzione di esse laddove si presentassero controindicazioni assolute sia per la PTA sia per la chirurgia. Tra queste, siano esse procedure di terapia fisica, quali l'ossigenoterapia iperbarica e gli stimolatori midollari, o medica, quali l'uso di prostanoïdi o farmaci emoreologici, nessuna ha accumulato sufficienti evidenze per essere considerata terapia di elezione in nessuna condizione ischemica, ma d'altra parte ciascuna di esse può essere inserita nel programma terapeutico sfruttandone le peculiarità, a condizione che le si consideri come terapie complementari o palliative.

Biomeccanica e calzature

Le anomalie biomeccaniche e sono spesso conseguenza della neuropatia diabetica e portano ad un'anormale carico plantare. La combinazione di deformazioni del piede e neuropatia aumenta il rischio di lacerazione. La riduzione del carico è essenziale per la prevenzione e per la guarigione di un'ulcera dato che anomalie cariche portano a lacerazione plantare. Carpe e plantari dovrebbero essere controllati regolarmente e sostituiti quando necessario. Un paziente non dovrebbe mai ripulire una scarpa che è a rischio di lacerazione. L'impiego di calzature idonee adatte al carico elevato alle deformità o alle lesioni presenti nel piede associato ad un minor numero di recidive e di sviluppo di ulcere.

I fattori biomeccanici giocano un ruolo importante nell'eziologia della maggior parte delle ulcere del piede. La lesione insorge generalmente in seguito a una deformità del piede (come ad esempio teste metatarsali prominenti o dita del piede ad artiglio) che, in presenza di neuropatia sensitiva, porta all'applicazione continua di elevati carichi plantari e forse di stress trasversale in aree specifiche del piede durante la camminata. Questa pressione causa danni al tessuto, che possono cominciare sotto forma di una pre-ulcera (emorragia o un callo, vesciche o ferite minori della pelle). Se il trauma permane, poiché il paziente ha subito la perdita della sensibilità protettiva, si possono sviluppare ulcere cutanee a tutto spessore con annesso rischio di infezione.

Si è constatato che esiste una stretta relazione tra l'anormale pressione di carico del piede e l'incidenza di ulcerazione plantare. La pressione del piede può essere misurata durante il cammino a piedi nudi con una varietà di apparecchi in commercio, che fanno uso di metodi elettronici o ottici con la finalità di elaborare su uno schermo di computer il profilo grafico della pressione stessa. Sono anche disponibili plantari che utilizzano dispositivi elettrici per misurare la pressione di carico e questi plantari possono essere molto utili per valutare l'efficacia delle calzature curative. Altri fattori che contribuiscono ad un'anormale pressione di carico del piede sono indicati in tabella.

Fattori che contribuiscono a un'anormale pressione di carico del piede (e probabilmente stress tangenziale)

attori intrinseci

Prominenze ossee
Limitata mobilità articolare
Deformità articolari
Ipcheratosi
Alterate caratteristiche dei tessuti
Pregresso intervento chirurgico al piede
Articolazioni neuro-osteoartropatiche

attori estrinseci

Calzature inadeguate
Camminare a piedi nudi
Cadute ed incidenti
Corpi estranei nelle scarpe
Livello di attività

Numerosi altri fattori biomeccanici sono rilevanti per l'insorgenza della malattia del piede diabetico. La neuropatia periferica causa una postura instabile nella stazione eretta, un numero maggiore di cadute e di traumi durante la deambulazione, inoltre determina anche un'alterazione dell'andatura ed ulteriori traumi per i piedi (per esempio, sono comuni le fratture metatarsali). Il callo dovrebbe essere sempre rimosso poiché esso contribuisce ad incrementare la pressione. Un piede che è stato sottoposto ad intervento chirurgico (come la resezione di un raggio o un'amputazione parziale), avrà sicuramente anche una distribuzione del carico pressorio marcatamente anomala. La neuropatia motoria può contribuire anche allo sviluppo di deformità del piede. Una limitata mobilità delle articolazioni del piede e della caviglia è probabilmente associata a un aumento del carico plantare.

Calzature curative

Questo tipo di calzatura è concepito al fine di alleviare completamente la pressione di carico su un'ulcera. Una volta formatasi un'ulcera, questa non potrà guarire (anche se l'apporto circolatorio è adeguato) fintanto che non viene rimosso il carico meccanico. Ai pazienti che presentano un'ulcera del piede non dovrebbe essere concesso di camminare senza che si intervenga per alleviare il carico. L'approccio per ridurre il carico consiste nel riposo a letto (nei casi più gravi), nell'utilizzo di stampelle o di una sedia a rotelle. Speciali apparecchi come gambaletti gessati a contatto totale e stivaletti in resine polimeriche sono molto efficaci, se applicati correttamente. Tuttavia, questi apparecchi devono essere impiegati con precauzione da uno staff esperto a causa del rischio di provocare nuove lesioni ulcerative. Le ortesi potrebbero essere adoperate in centri specializzati. Le lesioni della parte anteriore del piede possono essere sottoposte a scarico grazie alla confezione di apparecchi, come per esempio le "mezzescarpe" o i "sandali con tacco", che consentono di camminare solo sulla parte posteriore del piede. Tuttavia, questi tutori renderanno possibile camminare solo per brevi distanze, a causa dell'instabilità dell'andatura e della necessità dell'impiego di stampelle. In casi specifici, potrebbero essere utili delle imbottiture che allevino il carico,

Ispezione della calzatura



A causa della presenza di cuciture all'interno della scarpa, si è sviluppata un'ulcera da sfregamento su entrambi i lati dei talloni.



Calzature



Calzature che non calzano correttamente: troppo strette e troppo corte.



Calzature curative; pantofole morbide e confortevoli da indossare in seguito alla dimissione dall'ospedale, durante la convalescenza.



ma questo tipo di approccio non è stato ancora valutato correttamente. Inoltre, l'educazione del paziente è cruciale. Il paziente deve comprendere che anche pochi passi, caricando il peso su un piede ulcerato possono ostacolare il processo di guarigione. È importante riconoscere l'imprescindibilità dello scarico della pressione anche nella posizione seduta e in clinostatismo e, dal momento che le persone camminano sia in luoghi chiusi sia all'aperto, devono essere attrezzate con calzature idonee per entrambe le situazioni.

Calzature protettive

La calzatura confezionata per ridurre le pressioni di carico del piede al di sotto della soglia di ulcerazione è di importanza cruciale per prevenire un'ulcera o una recidiva. I pazienti non dovrebbero mai riutilizzare una scarpa che aveva provocato un'ulcera. I principi di prescrizione della scarpa per il paziente diabetico sono relativamente semplici e si fondano sul confort e sull'imbottitura, piuttosto che su correzioni biomeccaniche. Si ha un approccio graduale alla prescrizione delle calzature, a seconda della deformità del piede del paziente e del suo livello di attività. Viene utilizzata una crescente complessità di modelli per ridurre il rischio di lesioni dovute all'aumento della deformità e al livello di attività. Dal momento che è frequente la deformazione dorsale del dito (dita ad artiglio), è importante che vi sia sempre uno spazio sufficiente nella sede delle dita. Ciò richiede spesso l'impiego di scarpe extra fonde o super-extra fonde. La parte superiore di talune scarpe speciali può essere adattata per accogliere le deformità dorsali. Invariabilmente il trattamento procede per tentativi ed è inevitabile che si commettano degli errori di procedimento e che si debbano spesso confezionare svariati tipi di calzature o modifiche alle calzature, prima di trovare una soluzione soddisfacente.

I pazienti con uno stile di vita attivo sono sottoposti a un rischio considerevolmente più elevato di lesioni del piede rispetto a quelli che conducono una vita sedentaria. La gamma delle scarpe protettive va dalle normali scarpe sportive con soffici plantari, per pazienti con minima/moderata deformità e bassi/medi livelli di attività, a scarpe, confezionate su misura, con un'ortesi e soles rigide a barchetta per pazienti con importante deformità e/o livelli di attività da moderati a elevati. Negli stadi intermedi di deformità e di livelli di attività, sono spesso efficaci scarpe extra fonde con plantari piatti o confezionati su misura.

È stato dimostrato che calze imbottite sono in grado di ridurre il carico pressorio, ma bisogna prestare attenzione affinché il dorso del piede abbia uno spazio adeguato all'interno della scarpa. In casi di deformità importante (come il collasso del mesopiede nella osteoartropatia neuropatica), può essere necessario lo scarico con un'ortesi (come, ad esempio, un tutore sottopatelare). La scarpa protettiva e l'ortesi possono essere prescritte a seguito di un'amputazione minore. La funzione protettiva delle scarpe può essere testata in centri specializzati che utilizzano metodiche di misurazione della distribuzione del carico all'interno della scarpa.

È importante educare i pazienti ed incoraggiarli a indossare sempre le loro scarpe protettive. Le calzature (specialmente quelle nuove) dovrebbero essere indos-

sate solo per brevi periodi, intervallati dall'ispezione dei piedi. Teoricamente le scarpe dovrebbero essere cambiate più volte al giorno, per evitare lunghi periodi di carico sulle prominenze ossee. Le calzature dovrebbero essere fornite da un professionista qualificato, consapevole del fatto che tutte le scarpe risultano molto confortevoli per una persona affetta da neuropatia, anche se sono di una misura più piccola! Anche in abili mani, la calzatura protettiva ha bisogno di essere frequentemente controllata, prima di risultare efficace e sia il paziente che il fornitore dovrebbero essere consapevoli del fatto che il successo (prevenzione di un'ulcerazione o di una reulcerazione) può non essere raggiunto al primo tentativo. Le scarpe e in particolar modo i plantari dovrebbero essere controllati spesso a causa dell'usura ed essere rimpiazzati, se necessario (il che può avvenire fino a tre, quattro volte l'anno!). I materiali spugnosi che sono necessari per consentire una riduzione del carico, vengono sottoposti spesso a compressione permanente (e a perdita di capacità di ammortizzare il carico) nei punti più importanti. Può essere necessario fornire un tipo di pantofole per quei pazienti che ad esempio si svegliano per urinare durante la notte. Queste possono essere confezionate facilmente e consentono di evitare di camminare a piedi nudi. I pazienti dovrebbero anche sapere che indossare scarpe adeguate è un impegno per tutta la vita. Pertanto, dovrebbero essere in grado di scegliere all'interno di una grande varietà di scarpe il modello che saprà incontrare le loro esigenze estetiche.

Un certo numero di studi ha evidenziato che, quando è disponibile, la scarpa protettiva è in grado di prevenire la recidiva di ulcere nel 60–85% dei pazienti. Tuttavia, i dati sull'efficacia delle calzature nei pazienti diabetici sono scarsi e sono necessari ulteriori studi. L'adesione alle cure è spesso un problema rilevante e i pazienti spesso indossano, per occasioni speciali, calzature convenzionali non prescritte. Inoltre, è fin troppo comune che i pazienti debbano pagare (parzialmente) le scarpe curative e, se non possono permettersi di affrontare questa spesa, la probabilità di indossare calzature non idonee aumenta. Queste iniziative dovrebbero essere scoraggiate, dal momento che indossare scarpe inadeguate anche solo per brevi periodi può portare a una recidiva dell'ulcera.

Qualora la calzatura non sia in grado di ostacolare la recidiva delle lesioni ulcerative, allora, o il livello di attività del paziente deve essere sottoposto a drastiche limitazioni, o può essere presa in considerazione l'ipotesi dell'intervento chirurgico. Sovente vengono realizzati interventi quali le osteotomie metatarsali spesso combinate con l'allungamento del tendine di Achille. Si ha grande necessità di trial controllati randomizzati, che mettano a confronto il trattamento conservativo (calzature) con l'approccio chirurgico.

BIOMECCANICA E CALZATURE

L. Uccioli, E. Fallani, A. Piaggese

La valutazione e la gestione degli aspetti relativi alla biomeccanica e alle calzature è di fondamentale importanza all'interno del programma terapeutico dedicato al piede diabetico.

Da un punto di vista patogenetico, sebbene non sia possibile ancora identificare una soglia protettiva nei confronti dello sviluppo di lesioni, il ruolo dell'iper carico come meccanismo di lesione è stato ulteriormente confermato da studi recenti, che tra l'altro hanno attribuito un ruolo preciso all'attrito tangenziale e alle strutture tendineo-legamentose, oltre che alle ossa e alle articolazioni, nella genesi delle lesioni neuropatiche. Il ruolo patogenetico dell'iper carico è anche determinante non solo nel determinismo delle lesioni, ma anche nel loro mantenimento, tanto che scaricando adeguatamente le ulcere neuropatiche si osserva la ripresa dei processi di riparazione tissutale.

Per diagnosticare delle zone di iper carico a livello del piede non è necessario avere a disposizione strumentazioni sofisticate, quali pedane o solette computerizzate, sebbene queste possano essere utili nel quantificare il carico eccessivo, ma è sufficiente una valutazione clinica, con il reperto di aree di ipercheratosi plantare in corrispondenza di zone sottoposte a carico, confermata dall'impronta del piede su carta podografica, o su podoscopio. Le solette computerizzate sono viceversa molto utili per verificare l'adeguatezza delle ortesi plantari.

L'aspetto terapeutico della gestione dell'iper carico è importante nella fase acuta o nella fase cronica del piede diabetico. Nella fase acuta, in cui siano presenti lesioni attive, è ormai dimostrato come l'apparecchio di scarico in fibra di vetro rappresenti il gold standard e sia imprescindibile per una corretta gestione dei pazienti in questa fase. Possono essere usati in alternativa – soprattutto quando vi siano controindicazioni quali ischemia, difficoltà motorie o sensoriali – tutori pneumatici o calzature da lesione, possibilmente resi non rimovibili con applicazione di bendaggi autoadesivi esterni.

Nella fase preventiva, in cui non siano presenti lesioni, l'atteggiamento sarà diverso, a seconda che ci si trovi in condizione di prevenzione primaria oppure in condizione di prevenzione secondaria.

Nel primo caso, laddove non vi siano particolari condizioni di rischio elevato, è sufficiente l'uso di plantari accomodativi fatti con materiale dotato di memoria finalizzato al riequilibrio dei carichi, in associazione con calzature extra-fonde.

Nel caso di condizioni di rischio elevato, così come in fase di prevenzione delle recidive, le ortesi plantari devono necessariamente essere realizzate su calco, essere multistrato e comunque ulteriormente personalizzate sulla base delle esigenze cliniche ed essere associate all'uso di calzature con suola rigida a dondolo.

In ogni caso la collaborazione, possibilmente continuativa, con un tecnico ortopedico esperto è indispensabile per realizzare un risultato adeguato alle necessità dei pazienti, e in particolare la fase della prescrizione dei presidi ortesici, così come il loro collaudo, dovrebbe essere eseguita congiuntamente dal diabetologo e dal tecnico ortopedico.

Sebbene la biomeccanica sia ancora un aspetto della gestione del paziente lasciato molto alla esperienza personale e frequentemente gravato da una notevole dose di empirismo, la sua rilevanza ai fini della prevenzione primaria e secondaria delle lesioni, suggerisce di promuovere la validazione dell'efficacia dei dispositivi ortesici e delle calzature con studi prospettici randomizzati caso/controllo, al fine di identificare per ciascuna condizione clinica la miglior opzione terapeutica, analogamente a quanto è stato realizzato per il gambaletto in vetroresina per la fase acuta e di standardizzare le procedure diagnostiche e terapeutiche anche in questo settore.

È inoltre importante realizzare una maggiore diffusione e conoscenza, tra gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del piede diabetico, della normativa vigente sulla prescrivibilità delle ortesi e delle calzature, in modo da poter migliorare l'accessibilità a questi presidi da parte dei pazienti che ne abbiano necessità.

L'ulcera del piede diabetico - Esiti e trattamento

Il diabete limita la guarigione delle ulcere del piede limitata da molteplici attori e pertanto necessita di un approccio multidisciplinaria
Il controllo dell'iperglicemia, il trattamento della neuropatia, il controllo della pressione ed il trattamento delle infezioni sono componenti essenziali dell'approccio terapeutico multidisciplinare delle ulcere del piede
A seconda della sede e della causa dell'ulcera devono essere tenute in considerazione nella scelta delle strategie terapeutiche
Il trattamento topico delle infezioni è associato all'uso di antibiotici sistemici ed eventualmente chirurgici
La cura costante ed il follow-up continuo nell'arco della vita del paziente con piede diabetico a rischio sono essenziali sia per il trattamento che per la prevenzione delle ulcere del piede

Introduzione

L'esito delle ulcere del piede nei soggetti diabetici è determinata da una serie di fattori ed è estremamente importante la valutazione di tali fattori. I tassi di guarigione delle ulcere del piede sono sconosciuti, eccetto quelli che provengono da centri di eccellenza, dove si aggirano tra l'80 e il 90%. La maggior parte dei dati concernenti i fattori correlati agli esiti delle ulcere del piede si basa su studi trasversali, di solito retrospettivi, con differenti procedure di selezione dei pazienti, definizioni e strategie di trattamento diverse. Uno degli elementi chiave nel trattamento dell'ulcera del piede è il riconoscere che la lesione è la manifestazione di una malattia che interessa più organi. Attualmente sono stati pubblicati circa sessanta studi comparativi sul trattamento delle ulcere del piede. La maggior parte di questi studi sono limitati da una casistica ristretta, da inadeguata descrizione del tipo di ulcera e delle caratteristiche generali, da un follow-up breve, dalla mancanza di precisi end point e dalla mancanza di analisi sugli obiettivi di cura, valutazioni poco chiare sugli esiti e inadeguata indicazione della randomizzazione e dei casi di ritiro dalla sperimentazione.

Caratteristiche generali e comorbidità

Non è noto se il tipo di diabete possa influenzare gli esiti delle ulcere del piede, specialmente perché la grande maggioranza di queste e delle amputazioni si riscontrano in pazienti con diabete di tipo 2. In studi clinici corretti per età e sesso si è riscontrato che la durata del diabete non è correlata agli esiti dell'ulcera e, negli studi a breve termine neppure il sesso. L'età, tuttavia, ha molta influenza sugli esiti dell'ulcera del piede ed è correlata anche alla probabilità di amputazione maggiore. Ciò nonostante i pazienti di età più avanzata possono anche andare incontro a guarigione primaria: uno studio prospettico ha rilevato che il 43% dei pazienti diabetici di oltre 80 anni di età, con ulcera del piede, raggiungeva una guarigione primaria.

La nefropatia diabetica, definita come macroalbuminuria, è stata identificata come fattore di rischio sia per l'esito delle ulcere del piede sia per l'amputazione degli

Necrosi del calcagno



Differenti stadi di ulcera calcaneare (da decubito).



Differenti apparecchi per proteggere il calcagno al fine di prevenire lo sviluppo di ulcere da decubito.

arti inferiori, mentre la proteinuria è considerata un marker di vasculopatia diffusa. Inoltre, i pazienti in dialisi hanno tassi più elevati di amputazione. Pertanto, le lesioni del piede in questi pazienti dovrebbero essere trattate nel modo più aggressivo possibile. L'insufficienza cardiaca congestizia, la malattia ischemica cardiaca e la malattia cerebrovascolare sono state messe in relazione con le amputazioni e con il livello di amputazione. Pertanto, la presenza di comorbidità deve essere tenuta in considerazione nel trattamento di un'ulcera del piede diabetico e queste condizioni devono essere trattate aggressivamente.

Vasculopatia

La claudicatio ed il dolore a riposo sono fortemente legati alla probabilità di amputazione, sebbene un numero consistente di pazienti diabetici con ulcerazioni del piede non manifesti questi sintomi, nonostante la presenza di grave vasculopatia periferica. Se è presente la vasculopatia periferica, il grado di ischemia dovrebbe essere quantificato utilizzando una metodica di valutazione vascolare non invasiva (vedi il capitolo sulla "vasculopatia periferica"). Il ruolo di una microangiopatia "funzionale" nell'ostacolare il processo di guarigione della lesione è ancora controverso. Sebbene siano stati testati e siano a tutt'oggi in corso di sperimentazione svariati farmaci e differenti strategie terapeutiche, al momento attuale non si possono trarre conclusioni valide.

Tipologia, localizzazione e causa

Un trauma improvviso può essere spesso riscontrato in pazienti che presentano un'ulcera del piede. Un'ulcera provocata da calzature strette o improprie, oppure da un trauma meccanico acuto è localizzata di solito sulle dita o sul dorso del piede. Un'ulcera causata da elevato stress meccanico (mal perforanti, ulcere da stress) è generalmente ubicata sulle teste metatarsali, mentre le ulcere da decubito sono generalmente localizzate sul tallone. È essenziale operare una distinzione tra le differenti classi di ulcere, specie in relazione ai fattori predisponenti, quali la neuropatia o la neuroischemia. Quando si trattano pazienti con un'ulcera del piede, è essenziale fare riferimento a un sistema di classificazione delle lesioni; in merito sono stati proposti diversi sistemi. Sfortunatamente non c'è consenso nella letteratura su quale sia il sistema più appropriato. Il sistema di classificazione delle lesioni secondo Wagner è quello che viene utilizzato più spesso. Ha il vantaggio di descrivere la progressione delle ulcere, da quelle superficiali a quelle più profonde e alle più estese; inoltre, è correlato con gli esiti. Tuttavia si tratta di una classificazione che si basa essenzialmente sulla profondità di un'ulcera, non tiene conto dell'importanza della localizzazione della lesione e della causa dell'ulcera.

In conclusione, quando viene scelta la strategia di trattamento più appropriata, dovrebbero essere tenute in considerazione la tipologia, la sede e la causa di un'ulcera. Un giudizio sull'esito e sul trattamento dell'ulcera del piede può essere formulato soltanto se le lesioni sono adeguatamente descritte e classificate, in modo tale da consentire paragoni e valutazioni. Una strategia standardizzata e costante di valutazione

delle lesioni e del progresso verso la guarigione è pertanto obbligatoria per assicurare il successo del trattamento delle ulcere del piede.

Riduzione dello stress meccanico

La riduzione dello stress meccanico è indispensabile per la guarigione dell'ulcera. Per ulteriori dettagli il lettore faccia riferimento al capitolo intitolato "biomeccanica e calzature".

Infezione, edema e dolore

L'infezione nel piede diabetico è una condizione minacciosa per la gamba e dovrebbe essere trattata aggressivamente (vedi capitolo sull'"infezione"). L'esito di un'ulcera del piede è influenzato dalla presenza di edema. L'edema è multifattoriale e le cause più importanti sono rappresentate da insufficienza cardiaca congestizia, nefropatia, pregresse trombosi venose e dall'edema neuropatico. Il trattamento dell'edema deve essere focalizzato sulla causa che lo determina. Sebbene solo il 50% dei pazienti affetti da diabete con gangrena manifestino dolori a riposo, la presenza di dolore è fortemente legata alla probabilità di amputazione. Pertanto, il dolore dovrebbe essere trattato con misure appropriate. La neuropatia, il carico pressorio, la lesione stessa e lo stato d'ansia sono fattori da tenere in considerazione quando si pratica una terapia contro il dolore.

Controllo metabolico

L'emoglobina glicata (HbA1c) ed i livelli glicemici fluttuanti sono stati considerati, in alcuni studi, fattori di rischio per l'amputazione non traumatica degli arti inferiori. La guarigione è stata messa in relazione ad un controllo metabolico a breve termine in alcuni casi clinici ed in studi sperimentali. Si pensa che il controllo metabolico influenzi i livelli dei fattori di crescita, l'attività dei fibroblasti, i cambiamenti del metabolismo del collagene ed alterazioni emoreologiche. È stato rilevato come tutti questi fattori, insieme con la glicazione non enzimatica, influenzino l'esito a breve termine delle ulcere del piede. Si è anche sostenuto che l'iperglicemia danneggi la migrazione dei leucociti ed interferisca con la fagocitosi e l'attività battericida. Dagli studi sperimentali risulta che le anomalie citate in precedenza miglioravano quando si raggiungeva una normalizzazione della glicemia. È controverso, tuttavia, se queste anomalie insorgano come conseguenza dei fattori metabolici o della circolazione deficitaria. Ciò nonostante, gli esperti sono dell'avviso che, per incrementare la velocità di guarigione, sono consigliabili un controllo metabolico ottimale e uno status nutrizionale ottimale.

Trattamento topico

Il trattamento topico rappresenta soltanto una parte della gestione globale dell'ulcera del piede diabetico. Il miglior trattamento locale della lesione non può compensare o correggere un trauma persistente, l'ischemia o l'infezione. La scelta della strategia topica non è in grado di determinare differenza tra guarigione e non guarigione dell'ulcera, ma probabilmente ha influenza sulla velocità di guarigione stessa. La scelta del trattamento topico è empirica e si deve fondare sulle condizioni generali dell'ulce-

ra. Pertanto, dovrebbero essere utilizzati approcci diversi nelle differenti fasi della guarigione. Anche la scelta tra la detersione meccanica e le strategie di trattamento topico per rimuovere il tessuto necrotico è empirica. Non esistono studi comparativi tra la detersione chirurgica, rispetto a quella enzimatica o a quella chimica, ma gli esperti sono unanimi nel sostenere che la detersione è essenziale in caso di callo e necrosi e che la detersione chirurgica rappresenta la scelta migliore. Inoltre la detersione chirurgica è da ritenersi obbligatoria in presenza di infezione. L'assenza di ischemia grave è un fattore chiave nel determinare il successo della detersione chirurgica. Inoltre, deve essere presente un'adeguata quantità di tessuto molle che consenta di praticare la detersione senza determinare esposizione ossea.

La difficoltà di realizzare *trial* randomizzati sulle ulcere del piede diabetico è ben nota. Ciò nonostante, sono stati pubblicati studi promettenti sui fattori di crescita applicati localmente nelle ulcere plantari. Sono stati pubblicati risultati interessanti anche sull'ingegneria tissutale, su numerosi altri agenti topici e sul trattamento con ossigeno iperbarico, ma questi studi necessitano di ulteriori verifiche. Tuttavia, prima che si possa raggiungere l'accordo unanime sull'adeguatezza di queste strategie, sono necessari ulteriori studi. Innesti cutanei e impianti di biopsia a tutto spessore possono essere praticati con successo nelle ulcere del piede diabetico, come anche in altri pazienti con ulcere nella parte inferiore della gamba. L'uso topico di antibiotici e antisettici per detergere e trattare le ulcere del piede è una questione ancora controversa.

Fattori sociali e accesso alle cure mediche

I pazienti diabetici con ulcera del piede e che hanno subito un'amputazione delle estremità inferiori sono stati considerati non aderenti alle prescrizioni in alcuni studi caso-controllo. È difficile operare una distinzione tra negligenza vera e propria e mancanza di consapevolezza del potenziale pericolo sotteso dall'ulcera del piede, legato alla presenza di complicanze quali la neuropatia e il deterioramento della vista. Una sindrome di "autonegligenza" è stata descritta nei pazienti con diabete e ulcere del piede. In uno studio di pazienti con ulcere del piede, il ritardo nel trattamento era attribuibile ai pazienti nel 12% dei casi, mentre tale ritardo era dovuto agli operatori sanitari nel 21% dei casi. Ciò è ulteriormente enfatizzato dai risultati ottenuti su pazienti con ulcera del piede che sono stati avviati a un trattamento multifattoriale solo dopo che una strategia iniziale di terapia (di solito medicazioni e/o antibiotici) è risultata fallimentare o quando l'ulcera era peggiorata. In conclusione, la guarigione delle ulcere del piede nei pazienti diabetici è limitata da numerosi fattori e necessita di un approccio multifattoriale.

Quando si sceglie una strategia terapeutica, dovrebbero essere tenuti in considerazione i fattori socioeconomici (ad esempio, l'accesso alle cure) e l'adesione alle prescrizioni mediche da parte di pazienti. Inoltre, i pazienti diabetici con pregresse ulcere del piede corrono un rischio elevato di sviluppare nuove ulcere, di andare incontro a ulteriori amputazioni e a un aumento della mortalità. Questi risultati accentuano la necessità di un'osservazione continua del piede diabetico a rischio e sottolineano il ruolo essenziale della cura preventiva del piede, specialmente nei pazienti diabetici con pregresse ulcere o amputazioni.

Ingessatura a contatto totale



Differenti fasi dell'immobilizzazione del piede con benda gessata a contatto totale non rimuovibile, per scaricare la pressione dalla zona ulcerata.



Sommario sul trattamento dell'ulcera del piede

Obiettivi	Strategie
• Migliorare la circolazione	Tecniche vascolari non invasive Angioplastica percutanea transluminale (PTA) Chirurgia vascolare
• Trattare l'edema	
• Controllo del dolore	Analgesici Alleviare l'ansia
• Trattamento dell'infezione	Antibiotici - Orale - Parenterale Cultura, biopsia Radiografia, TAC, Scintigrafia ossea, RMN
• Migliorare il controllo metabolico	
• Riduzione del carico	Calzature curative Plantari/ortesi Gessi a contatto totale/ stivaletti in resine polimeriche Stampelle Sedia a rotelle/riposo a letto
• Trattamento topico	Detersione Medicazione Agenti topici Trapianto di pelle
• Chirurgia del piede	Incisione/drenaggio Chirurgia correttiva Amputazione
• Condizioni generali	Trattamento cardiovascolare Trattamento della retinopatia/nefropatia Trattamento della malnutrizione Cessare di fumare
• Ambiente	Educazione paziente/staff Adesione Assistenza/follow-up Multidisciplinarietà

LE ULCERE TRATTAMENTO TOPICO

A. Piaggese, L. Mancini

Ulcera neuropatica, ischemica, infetta

Rispetto a quanto indicato nelle linee guida dove si parla di ulcere in generale sarebbe più opportuno indicare le ulcere in relazione alla loro patogenesi, quindi neuropatiche, ischemiche, infette o miste poiché la loro severità, evoluzione, impongono delle opzioni terapeutiche differenziate. Appare evidente che non si può trattare alla stessa maniera un'ulcera neuropatica superficiale ed un'ulcera neuro-ischemica profonda ed infetta. Quindi sarà necessario un approccio differenziato a seconda del tipo di lesione e della sua gravità.

Osteomielite

Per quanto riguarda l'osteomielite che può complicare un'ulcera, si è discusso tra l'atteggiamento aggressivo chirurgico e l'atteggiamento conservativo, con terapia antibiotica di lunga durata. Ove è possibile è preferibile l'approccio chirurgico con l'eliminazione dei focolai osteomielitici, però è anche possibile l'alternativa con la terapia medica antibiotica di lunga durata, con controlli radiologici frequenti, soprattutto nei casi in cui la prima opzione si riveli o impossibile o difficile da realizzare.

Fistole e flemmoni

Le fistole dovrebbero essere sempre aperte e tutta la lesione portata all'aperto, i flemmoni e le raccolte purulente incise, drenate e zaffate.

Frequenza controlli

In linea di massima le ulcere infette dovrebbero essere controllate almeno quotidianamente, eventualmente in regime di ricovero, le ulcere non infette possono essere controllate ambulatorialmente due volte alla settimana, le ulcere in fase di riparazione attiva possono essere controllate anche molto meno frequentemente.

Trattamento topico

Detersione

La detersione, che è una componente fondamentale della terapia della lesione, deve sempre tenere presente le diverse tipologie dell'ulcera, un'ulcera

neuropatica può essere detersa chirurgicamente senza grossi problemi, mentre l'approccio all'ulcera ischemica è molto più cauto. All'ulcera neuropatica, possono essere anche applicati metodi di detersione enzimatica o di detersione autolitica senza particolari preoccupazioni.

L'ulcera ischemica pone problemi diversi in quanto si preferisce rimandare la detersione chirurgica ad un tempo successivo alla rivascolarizzazione per assicurare una migliore possibilità di guarigione della lesione.

Nei casi in cui un'ulcera ischemica non può essere detersa chirurgicamente, si può utilizzare sia la detersione enzimatica che quella autolitica.

Antisepsi

L'antisepsi deve essere limitata ai casi in cui vi sia presenza di infezioni in atto e in ogni caso deve tenere presente il fatto che gli antisettici hanno una istiolesività intrinseca. Va quindi riservato l'uso di tali sostanze alla fase di sterilizzazione, mentre il loro utilizzo in fase di riparazione tissutale è controindicato.

Antibiotico-terapia locale

L'efficacia dell'antibiotico-terapia locale non è sufficientemente provata per il trattamento delle ulcere e pertanto il suo utilizzo va sconsigliato per la possibile selezione di ceppi resistenti.

Medicazione

Il tipo di medicazione di base, più genericamente applicabile, è quella con garza bagnata con soluzione fisiologica. Per quanto riguarda le medicazioni avanzate cominciano ad esserci delle segnalazioni sulla loro efficacia, ma non vi sono sufficienti evidenze per poterle consigliare in una Consensus.

Lo scarico

Lo scarico della lesione è fondamentale nel trattamento dell'ulcera in quanto le possibilità di guarigione sono estremamente ridotte se persiste l'iperbarico pressorio che ha determinato la lesione stessa.

Lo scarico può essere effettuato con un gambaleto gessato, tutori di scarico, oppure, laddove vi è controindicazione (vasculopatia periferica, instabilità posturale, obesità significativa, ecc.) con idonee calzature da medicazione.

Gestione domiciliare

La gestione domiciliare delle lesioni può essere affidata ad infermieri, a parenti o ai pazienti stessi, in ogni caso debitamente addestrati alla gestione della lesione.

Infezioni del piede diabetico

l'infezione nel piede diabetico costituisce una minaccia per l'arto inferiore e deve essere trattata empiricamente ed in maniera aggressiva. I segni e i sintomi di infezione ebbene a mento dei leucociti ed elevata PCR possono spesso essere assenti nei pazienti diabetici con ulcere del piede in attesa di infezione superficiale abitualmente causata da batteri gram positivi mentre le infezioni profonde sono spesso polimicrobiche ed implicano batteri anaerobi e gram negativi. Nell'infezione acuta profonda del piede essenziale la rimozione chirurgica del tessuto infetto. Un approccio multidisciplinare che contempli la detersione accurata meticolosa della lesione, l'adeguato apporto, ascoltare il controllo metabolico, il trattamento antibiotico e la riduzione del carico della pressione plantare essenziale nel trattamento dell'infezione del piede.

L'infezione nel piede diabetico è una condizione che minaccia la gamba e si ritiene che sia la causa immediata di amputazione nel 25–50% dei pazienti 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%. Uno studio prospettico sulle infezioni profonde del piede diabetico riferiva un tasso di amputazione pari al 52%. È questione controversa se i pazienti diabetici siano più suscettibili alle infezioni. Tuttavia, è generalmente accettato che le conseguenze di una infezione sono più grave in un piede diabetico. Si ritiene che ciò sia dovuto principalmente alla struttura anatomica unica del piede (compartimenti che permettono all'infezione di procedere prossimalmente con estrema facilità). Inoltre, si è sostenuto che il decorso più grave delle infezioni del piede ha luogo in conseguenza di una risposta infiammatoria deficitaria, di anomalie metaboliche e di altri fattori, quali la neuropatia, l'edema e la vasculopatia. Tuttavia, è di importanza capitale riconoscere la possibilità dell'insorgere di un'infezione, sebbene sfortunatamente non ci sia ancora un *golden standard* per la diagnosi dell'infezione (profonda) nel piede diabetico.

Segni di cellulite con o senza conferma batteriologica indicano la presenza di un'infezione superficiale. Segni di infezione combinati con evidente coinvolgimento delle strutture dei tessuti profondi, quali ossa, tendini e muscoli indicano la presenza di un'infezione profonda. Una colonizzazione microbica delle ulcere del piede è un fatto costante. Pertanto, l'utilizzo di un tampone per accertamento microbiologico permetterà spesso l'identificazione di una qualche specie di flora batterica. Una coltura del fluido proveniente dalla lesione, l'aspirazione da tessuti profondi o campioni biopatici forniranno con tutta probabilità dati più affidabili.

Un'infezione superficiale è tipicamente dovuta a cocchi aerobi gram-positivi, in particolare allo stafilococco aureo e/o agli streptococchi. Un'infezione profonda,

Ulcera



Cute fessurata e secca a causa di neuropatia autonoma con un'ulcera neuropatica superficiale tra il primo e il secondo dito.



Ulcera plantare superficiale senza infezione.



Ulcera superficiale provocata da trauma meccanico, sviluppatosi su dita ad artiglio. Da notare l'atrofia muscolare.



Ulcera con cellulite ed essudato.

un'infezione con ischemia o con un'area necrotica è in genere polimicrobica, dovuta a cocchi gram-positivi, ad anaerobi obbligati e a bacilli gram-negativi. È probabile che le specie batteriche che in genere non sono patogene possano causare una vera e propria infezione in un piede diabetico, se facenti parte di una flora mista.

Andrebbe riconosciuto che la maggior parte degli studi che valutano le caratteristiche, gli esiti e la microbiologia nelle infezioni del piede diabetico includono pazienti che si rivolgono a cure specialistiche per la comparsa di infezioni del piede o per peggioramento delle ulcere. Le più comuni localizzazioni delle infezioni descritte in questi studi, specialmente nel caso di infezioni profonde, sono le ulcere plantari (per esempio, ulcere da stress e mal perforanti), o ulcerazioni interdigitali causate da macerazione diffusa con cellulite sulla superficie plantare.

Un considerevole numero di pazienti con infezione profonda del piede non manifesta segni e sintomi gravi indicativi di un'infezione profonda, quali un aumento della temperatura corporea, un aumento notevole del conteggio dei leucociti, un aumento della proteina C-reattiva o della velocità di sedimentazione. Nella maggior parte degli studi su infezioni che minacciano gli arti inferiori in soggetti diabetici, solo il 45–50% dei pazienti aveva una temperatura corporea superiore ai 38,5 gradi centigradi. Tuttavia, quando sono presenti aumento della temperatura corporea o parametri di laboratorio alterati, essi indicano generalmente un sostanziale danno tissutale e/o la presenza di un ascesso. D'altro canto l'assenza di questi segni non esclude la possibilità di un'infezione. I fattori più significativi per la guarigione in presenza di infezioni profonde sono la conta leucocitaria, la presenza dell'esposizione dell'osso, l'esito della specillazione ossea e la verifica di un'adeguata circolazione.

Osteomielite

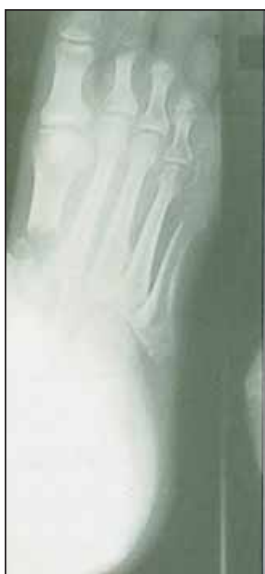
Le infezioni ossee vengono comunemente chiamate osteomieliti. Tuttavia, in un paziente che presenta un'ulcera del piede, l'infezione nella sua fase iniziale interessa la corticale dell'osso (osteite). In un secondo tempo coinvolgerà la cavità midollare e questa infezione che interessa ossa e midollo si definisce osteomielite. Pertanto diagnosticare un'osteomielite in un paziente diabetico con infezione del piede è difficoltoso. Il problema principale consiste nel differenziare un'infezione dei tessuti molli da un'infezione ossea e i processi infettivi da quelli non infettivi (per esempio osteoartropatia neuropatica).

La radiografia ossea è essenziale per la valutazione del piede infetto. Tuttavia, una radiografia ossea negativa può non escludere la possibilità di un'infezione profonda e in molti casi non permette di distinguere l'osteomielite dalla osteoartropatia neuropatica. Infatti, alcuni studi hanno messo in luce che la metà circa dei pazienti diabetici con segni clinici di eventuale osteomielite, in realtà erano affetti da osteopatia. Può dimostrarsi utile un controllo radiografico ripetuto dopo 2–4 settimane. In questi casi, metodiche diagnostiche quali la scintigrafia ossea (con leucociti autologhi marcati con Indio-111 o con leucociti autologhi marcati con Tecnezio⁹⁹), la tomografia computerizzata (TAC) o la risonanza magnetica (RMN) possono essere utili per diagnosticare l'osteomielite nel piede diabetico. La RMN è più sensibile della TAC per le infezioni

Osteomielite



Uomo di 75 anni con infezione profonda del piede ed osteomielite.



del midollo osseo e dei tessuti molli, a causa del più alto contrasto dei tessuti. Nella maggior parte degli studi recenti su pazienti con sospetto clinico di osteomielite, complicata da infezione del tessuto molle del piede, l'RMN rappresenta un'indagine più accurata rispetto alla semplice radiografia, alla scintigrafia ossea, alla scintigrafia con Gallio o alla scintigrafia con leucociti marcati.

Il metodo per una diagnosi definitiva dell'osteomielite è la biopsia ossea. La biopsia ossea può, tuttavia, provocare infezione; inoltre, sono stati descritti anche casi di biopsie falsamente negative. Pertanto, non c'è un *golden standard* per la diagnosi di osteomielite e il giudizio è ancora fondato su sintomi e segni.

Possono essere seguiti i seguenti criteri per la diagnosi dell'osteomielite, che risulta probabile quando ne sono presenti tre ed è presente un'ulcera:

- 1) Cellulite.
- 2) Sondaggio osseo con specillo.
- 3) Cultura batteriologica dei tessuti profondi positiva.
- 4) Segni radiologici e/o scintigrafici compatibili con osteite.
- 5) Diagnosi istologica.

Trattamento

La strategia terapeutica delle infezioni superficiali consiste generalmente nella rimozione del tessuto necrotico, compreso il callo che lo circonda. Ripetute pulizie, una meticolosa cura della lesione e la riduzione del carico pressorio dell'ulcera sono essenziali. È anche importante ottimizzare il controllo metabolico e attuare interventi vascolari. È controverso se il trattamento con antibiotici debba essere indicato periodicamente nei casi di ulcera senza evidente cellulite o segni sistemici, quando sia già stata fornita alla lesione una soddisfacente cura locale e in particolare sia stato ridotto il carico. Se si intraprende una terapia antibiotica empirica in caso di ulcera con infezione superficiale, l'antibiotico può in genere essere somministrato per via orale e dovrebbe essere attivo contro stafilococchi e streptococchi. Gli antibiotici vengono prescritti fino a che non sono scomparsi i segni clinici di infiammazione. Al momento non ci sono studi in grado di dimostrare che la terapia profilattica antibiotica può sia contribuire alla guarigione della ferita sia evitare le infezioni del piede. Pertanto, gli esperti ritengono che la terapia antibiotica dovrebbe essere utilizzata solo quando c'è evidenza clinica o di laboratorio di un'infezione batterica.

L'ospedalizzazione per intervento chirurgico e l'impiego di terapia antibiotica a largo spettro sono in genere essenziali nel trattamento delle infezioni profonde del piede. Spesso è necessario un approccio di tipo chirurgico, soprattutto nel caso di infezione acuta profonda dei tessuti molli. Uno studio prospettico condotto su pazienti con infezione profonda del piede ha messo in luce che l'86% aveva avuto bisogno di ricorrere alla chirurgia per giungere alla guarigione. Dal momento che ci sono pochi studi randomizzati realizzati adeguatamente, riguardanti il trattamento antibiotico delle infezioni del piede, questo è empirico. Per le infezioni che minacciano la gamba

sono necessari di solito antibiotici per via endovenosa, attivi sia contro i batteri gram-positivi sia gram-negativi, così come contro la flora anaerobia. Gli esempi di trattamento endovenoso comprendono le seguenti combinazioni: ampicillina/sulbactam, ticarcillina/acido clavulanico, amoxicillina/acido clavulanico, clindamicina/chinolone, clindamicina/cefalosporine di seconda o di terza generazione o metronidazolo/chinolone. Il crescente problema della multiresistenza e dell'*MRSA* (Stafilococco Aureo Meticillino Resistente) implica che c'è grande bisogno di nuove opzioni terapeutiche. È stato pubblicato un *report* promettente sul trattamento con un "fattore stimolante la colonizzazione dei granulociti" per via sottocutanea (*GCSF-treatment*) le infezioni superficiali del piede nei soggetti diabetici.

Una volta conosciuti i risultati della coltura, il trattamento può diventare più specifico. Se viene isolato un microrganismo resistente al trattamento antibiotico prescelto, ma il paziente è in via di miglioramento, non è raccomandabile modificare tale terapia antibiotica. La terapia antibiotica per via endovenosa dovrebbe essere continuata fintanto che non si sono ridotti i segni clinici della reazione infiammatoria. La terapia antibiotica per via orale può essere iniziata successivamente. Qualora non sia stato possibile rimuovere i tessuti infetti, gli esperti suggeriscono di far proseguire la terapia antibiotica orale per 3–6 mesi. L'utilizzo iniziale di terapia antibiotica orale (opposta a quella endovenosa), per un'infezione profonda del piede, è possibile, ma la sua efficacia deve ancora essere provata.

Il trattamento dell'osteomielite cronica del piede è terreno di grosse controversie. Tuttavia, è incontestabile che, nel caso di infezione acuta profonda del piede, tutti i tessuti necrotici, incluso l'osso devono essere rimossi. Parallelamente, si può ricorrere a una terapia antibiotica endovenosa. Il trattamento dell'osteomielite cronica senza infezione dei tessuti molli è ancora controverso, ma l'osso necrotico dovrebbe essere rimosso. Alcuni esperti ritengono che ci sia motivo per prolungare il trattamento antibiotico orale fino a 3–6 mesi, mentre altri preferiscono la resezione chirurgica dell'osso o l'amputazione.

Sebbene molti clinici si focalizzino sulla scelta adeguata dell'antibiotico per trattare i casi di infezione del piede, sono necessarie ulteriori forme di intervento per il successo del trattamento. L'intervento chirurgico gioca un ruolo molto importante, ed un intervento tardivo si associa a una prognosi sfavorevole. Come descritto prima, sono di importanza capitale anche un adeguato apporto circolatorio, il controllo metabolico, la detersione dei tessuti necrotici e la riduzione della pressione dell'ulcera.

LE INFEZIONI NEL PIEDE DIABETICO

L. Ricci, C. Tascini

Il Gruppo concorda con ciò che viene proposto nella stesura del Documento di Consenso.

Sottolinea l'importanza di considerare l'infezione di qualsiasi tipo come un'urgenza e di considerarla comunque l'evoluzione grave di qualsiasi lesione.

L'infezione associata alla vasculopatia è un'emergenza, dove il ritardo nella diagnosi e nel relativo trattamento possono comportare la comparsa della necrosi e il rischio di perdita dell'arto.

La distinzione tra infezione dei tessuti molli e strutture osteo-articolari comporta il sospetto clinico della presenza di osteomielite.

La diagnosi si basa su:

- criteri clinici;
- criteri microbiologici;
- criteri laboratoristici;
- criteri strumentali.

I criteri clinici si basano sui segni classici di infezione e si è sottolineato che l'assenza o scarsità della sintomatologia dolorosa causata dalla neuropatia sensitiva sono spesso causa di misconoscimento dell'infezione.

L'obiettività dell'infezione comprende:

- aspetto della lesione, per ciò che riguarda i tessuti molli e l'eventuale partecipazione dell'osso al processo infettivo, in particolare se è esposto nel contesto della lesione e se risulta frammentato;
- manifestazioni loco-regionali: segnatamente la presenza di linfangite, linfonodopatia;
- manifestazioni generali quali leucocitosi o sepsi;
- presenza o assenza dei polsi periferici.

Per quanto riguarda i criteri microbiologici, si concorda sul loro ruolo di definizione della causa.

Naturalmente il trattamento antibiotico deve essere subito instaurato empiricamente, senza attendere i risultati.

Si sono discusse le modalità di raccolta dei campioni, raccomandando il prelievo di tessuto e non dei tradizionali tamponi dove possibile, secondo le precisazioni del Documento di Consenso. Si è suggerito di effettuare un esame microscopico diretto, al fine di orientare meglio la terapia.

È importante conoscere l'epidemiologia locale e testare anche antibiotici diversi da quelli forniti nei Kit predisposti.

Dagli esami ematochimici si hanno dati sull'infezione e la reattività dell'organismo, concordando in pieno sulla scarsità della risposta infiammatoria del diabetico.

Si è sottolineato invece l'importanza di studiare la funzionalità renale, l'assetto metabolico e idroelettrolitico, eventualmente l'equilibrio acido-base. L'emocultura va prelevata in caso di febbre settica.

Gli esami strumentali che completano la diagnosi di infezione sono:

- il rilievo dell'ABI;
- l'ecodoppler;
- nei casi di infezione a polsi non palpabili può essere giustificato il ricorso diretto all'angiografia;
- l'esame radiologico tradizionale in due proiezioni;
- la RMN;
- la scintigrafia.

La terapia dell'infezione deve essere sia chirurgica che medica. Il Documento sottolinea con forza l'irrinunciabilità dell'atto chirurgico, come terapia primaria, sia debridement o incisione e drenaggio di ascessi, asportazione di tessuti non vitali, di frammenti ossei.

La terapia medica riguarda il trattamento antibiotico dell'infezione, specificato nel Documento.

Non c'è spazio per il trattamento locale.

L'antibioticoterapia può essere somministrata per os o per via parenterale a seconda della gravità dell'infezione, all'inizio empirica e poi mirata, anche se non necessariamente modificata dall'antibiogramma in caso di risposta clinica favorevole.

La terapia medica generale riguarda l'assetto glicometabolico e l'equilibrio idroelettrolitico.

Se vi è indicazione alla rivascolarizzazione, questa può essere sia endoluminale che direttamente chirurgica, questa preferibilmente a focolaio infettivo spento.

Osteoartropatia neuropatica

La osteoartropatia neuropatica dovrebbe essere sospettata in tutti i casi di piede caldo, arrossato e tumefatto ed in attesa di un consulto specialistico del team piede diabetico, l'elemento che permette la diagnosi e l'identificazione è importante per impedire una diagnosi errata ed un'eventuale amputazione. Lo scopo del trattamento con apparecchi è il riposo a contatto totale e con la limitazione dell'attività pre e postoperatoria.

L'osso neuropatico e la malattia articolare ai quali si fa riferimento come al "piede di Charcot" (osteoartropatia neuropatica), sono tra le più gravi complicanze del piede diabetico. I sintomi di solito comprendono un piede caldo, eritematoso e tumefatto, possibile dolore, in genere nessuna lesione cutanea e spesso nessuna alterazione radiologica. Una chiara differenziazione dall'infezione è importante per evitare una diagnosi errata e un'eventuale amputazione. Si evidenzia spesso una rapida progressione con frammentazione dell'osso e distruzione delle articolazioni, accompagnata da un'esuberante reazione periostale, visibili radiologicamente. È frequente, inoltre, il collasso dell'arco mediale longitudinale del piede, che porta alla tipica deformazione a fondo convesso, sotto il quale di solito si formano ampie ulcere.

Sebbene l'eziologia di questo processo sia sconosciuta, sono presenti abitualmente la neuropatia e buoni polsi scoccanti. Vengono spesso riferiti dai pazienti traumi precipitanti (come distorsioni della caviglia o cadute da un gradino). L'osteoartropatia è quasi sempre causata da un trauma estrinseco al piede neuropatico. La temperatura della superficie cutanea è talvolta utilizzata per monitorizzare lo status del processo che, alla fine diventa quiescente (dopo 6–12 mesi), sebbene persista la deformità del piede. C'è un rilevante rischio di neuroartropatia bilaterale ed è necessario tenere in considerazione questa eventualità, nel caso di coinvolgimento di un piede. L'interessamento dell'articolazione della caviglia con tutta probabilità è indicativo di una prognosi meno favorevole. Al momento attuale il trattamento è empirico e in genere consiste in gambaletti gessati a contatto totale e in limitazioni dell'attività. Studi caso-controllo hanno sostenuto l'utilità della terapia con difosfonati, ma sono necessari trial controllati in modo adeguato per verificare questa teoria. La durata del periodo durante il quale il piede non deve essere sottoposto a carico è ancora in corso di dibattito, ma gli esperti suggeriscono che quando la temperatura cutanea si è normalizzata, il paziente può cominciare un programma di ripristino completo del carico. Il sospetto della osteoartropatia neuropatica richiede un trattamento specialistico e dovrebbe essere sempre segnalato a un centro sul piede diabetico. Recentemente si è avuto un incremento dell'attenzione per la ricostruzione ortopedica del piede osteoartropatico, una volta che il processo è entrato in quiescenza.

Osteoartropatia neuro-atica



Donna di 24 anni con una frattura calcaneare; sviluppo di osteoartropatia neuropatica (piede di Charcot).



Tipico piede di Charcot; distruzione non settica dell'osso e dell'articolazione, associata a neuropatia.

L OSTEO-ARTROPATIA NEUROPATICA

C. Caravaggi, F. Ceccarelli, A. Piaggese

L'osteo-artropatia neuropatica o neuro-artropatia di Charcot (NAC) rappresenta uno dei quadri clinici meno conosciuti e nello stesso tempo più impegnativi tra quelli costitutivi del piede diabetico. La sua conduzione verso la distruzione dell'architettura morfo-funzionale dell'organo-piede e quindi verso l'amputazione è pressoché inevitabile se non vengono messi in atto provvedimenti adeguati nel più breve tempo possibile. Per questo motivo il Gruppo di Lavoro ha focalizzato la propria attenzione su alcuni punti critici che caratterizzano la NAC.

Diagnosi

- Nel gruppo è emersa la consapevolezza che, non esistendo al momento criteri precisi per la diagnosi di NAC, questa è strettamente correlata alla evidenza dei segni clinici ed all'esperienza degli operatori. La diagnosi precoce rappresenta ancora un obiettivo da raggiungere. La diagnosi è frequentemente ritardata poichè questa patologia è ancora poco conosciuta. Il gruppo ritiene necessario promuovere incontri interdisciplinari di aggiornamento sulla neuro-artropatia di Charcot.
- Emerge l'importanza di un corretto riconoscimento della "fase acuta" anche in caso di solo sospetto di malattia, per un adeguato orientamento terapeutico.

Terapia

- Il gruppo ritiene che posta la diagnosi il paziente debba essere seguito presso un Centro altamente specializzato con esperienza nella gestione di questi casi.
- La discussione ha evidenziato la necessità di disporre di linee-guida condivise circa:
 - Terapia conservativa: l'adeguato periodo di "non carico" non viene spesso osservato in quanto non vi è accordo tra i diversi specialisti;
 - Terapia chirurgica delle deformità e dell'instabilità articolare: la discussione ha focalizzato la necessità di identificare Centri di Riferimento che siano in grado di sottoporre questi pazienti al corretto trattamento chirurgico indicandone i limiti e i vantaggi.

Nella fase acuta lo scarico deve essere assicurato da apparecchi di scarico non rimovibili, mentre, nella fase cronica, la discussione ha posto in primo piano differenze di opinioni circa la scelta della calzatura più idonea. È stato raggiunto comunque un accordo sulla scelta della calzatura che deve essere: a) costruita su misura b) con contrafforti laterali e mediali di sostegno alti sopra la caviglia c) con suola rigida a barchetta d) associata a plantare su calco di riequilibrio pressorio multistratificato.

Inquadramento e classificazione

Il gruppo di lavoro ha analizzato gli attuali schemi di classificazione della NAC con quello elaborato da Sanders e Fryberg evidenziando però dei limiti nella capacità di identificare il grado di instabilità articolare e il rischio amputativo correlato. È stata proposta un'integrazione della classificazione di cui segue schema, che il gruppo ha deciso di proporre quale nuovo paradigma orientativo.

Diagnosi differenziale con osteomielite

Il gruppo ha discusso le problematiche connesse con la diagnosi differenziale della NAC con l'osteomielite, anche alla luce delle recenti linee guida indicate dalla letteratura. È emerso che vi è ancora molta confusione sul percorso diagnostico da applicare per giungere alla corretta diagnosi, e che non vi sono attualmente criteri univoci di identificazione e separazione delle due patologie, specialmente in presenza di ulcere in fase di attività.

Storia clinica della NAC

Vi è stato un consenso generale circa la consapevolezza che mancano dati italiani sulla storia clinica della NAC.

Il gruppo ha proposto la raccolta di dati clinici presso i Centri che si occupano di piede diabetico secondo questa scaletta:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1) Appropriatezza diagnostica | protocollo diagnostico applicato
N. nuovi casi NAC acuto
N. nuovi casi NAC cronico |
| 2) Terapia della fase acuta | N. pz trattati con apparecchio gessato
Precocità del trattamento
Durata del trattamento |
| 3) Gestione della fase cronica | Tipo di ortesi applicata
Tempo d'impiego |
| 4) Risultati della terapia chirurgica | N. pz operati
Tipo di intervento
Follow-up |

I risultati di questa indagine epidemiologica, raccolti mediante uno strumento di raccolta dati che verrà distribuito a cura del Gruppo di Studio, costituiranno il primo nucleo di informazioni sulla NAC a livello nazionale.

Tabella 1. Classificazione del piede di Charcot.

Modello	Interessamento osteo-articolare	Sede di eventuale lesione ulcerativa	Instabilità articolare	Rischio di amputazione
Avampiede	Articolazione Interfalangee Falangi Articolazione Metatarsofal Teste metatarsali	Metatarso-falangea	Bassa	Basso
Mesopiede 1	Articolazione Tarsometatarsali	Cuneiforme Cuboide	Alta	Alto
Mesopiede 2	Articolazione Navicolocuneiforme Articol. Talonavicolare Articolazione Calcaneocuboidea	Apice del dodolo (Cuneiforme mediale, cuboide e scafoide)	Alta	Alto
Caviglia	Articolazione Caviglia	Malleolo fibulare	Altissima	Altissimo
Retropiede	Calcagno	Calcagno	Bassa	Basso

Amputazioni nei pazienti diabetici

al momento c'è il numero di arti salvati grazie alla ricostruzione delle arterie e ai controlli del piede in aumento anche il numero di amputazioni minori e di conseguenza quello di piedi deformati che necessitano di scarpe speciali e di presidi ortopedici destinato ad aumentare

e amputazioni minori possono essere indicate per rimozione della gangrena per esempio in seguito a riassorbimento per ischemia come amputazione di una detersione eseguita a causa di infezione del piede o per la correzione delle deformità del piede

al momento c'è il paziente che sono stati sottoposti ad amputazione maggiore sono sottoposti a elevato rischio di successi a amputazione controlaterale cruciale mettere a punto un programma di sorveglianza del piede rimasto

ebbene il processo di guarigione si completa in parecchi mesi le amputazioni minori non compromettono sensibilmente la capacità di camminare ma possono comportare problemi e deformità

quando viene presa in considerazione un'amputazione maggiore per prima cosa è considerata l'opzione della riassorbimento

quando viene eseguita un'amputazione maggiore dovrebbe essere al tata la periferia arteriosa a livello dell'amputazione necessario ottimizzare il controllo glicemico e lo stato nutrizionale

in alcuni casi non curabile non si indica un'amputazione maggiore Resezioni limitate con trattamento della ferita aperta sono ben indicate e nel caso di infezione del piede e possono preservare aree sottoposte a carico

Amputazioni minori

L'aumento del numero di arti salvati dovuto alla ricostruzione delle arterie con la revisione del piede, si accompagna a un aumento nel numero delle amputazioni minori e pertanto nel numero dei piedi con deformità che richiedono scarpe speciali e presidi ortopedici.

Gli studi prospettici concernenti la guarigione in seguito ad amputazione (minore) sono poco numerosi e sono necessarie ulteriori conoscenze. Ci sono solo pochi studi sulla mortalità a lungo termine, sulla comorbidità, sulle nuove lesioni del piede e sulle conseguenti nuove amputazioni o amputazioni dell'arto controlaterale.

È fondamentale una valutazione preoperatoria dello status vascolare (vedi il capitolo sulla "vasculopatia periferica"), sebbene il livello dell'amputazione sia determinato in larga misura dall'estensione del danno tissutale.

Le amputazioni aperte sono spesso necessarie quando si esegue una detersione a seguito di infezione e necrosi. Quando la ferita dell'amputazione si rimargina di prima intenzione, i tessuti devono essere privi di infezione e ben perfusi. È spesso possibile salvare importanti aree sottoposte a carico, praticando resezioni limitate, con trattamento della ferita aperta. Si può valutare l'eventualità di trapianti cutanei e della chirurgia plastica ricostruttiva con trapianto di tessuto sano. All'inizio della fase post-

peratoria la terapia antibiotica e lo scarico del peso ricoprono un ruolo molto importante, come descritto nel capitolo sul trattamento delle ulcere è altrettanto importante un controllo metabolico ottimale ed il trattamento della malnutrizione.

L'amputazione per gangrena con demarcazione spontanea (autoamputazione) si protrae spesso nei diabetici per svariati mesi, con rischio costante che possa svilupparsi un'infezione invasiva a partire dalla zona di demarcazione. L'opinione degli esperti è a favore della resezione chirurgica della gangrena, qualora siano coinvolti un'articolazione o un tendine e si sia provveduto, per esempio dopo ricostruzione arteriosa, ad avere un'adeguata irrorazione per una guarigione della lesione.

Una volta mobilizzato, il paziente può camminare con una scarpa curativa o un'ortesi, fino alla totale guarigione. Sebbene la guarigione possa completarsi in parecchi mesi, le amputazioni minori non compromettono significativamente la capacità di camminare, ma possono portare a deformità progressive che aumentano il rischio di ulcerazioni e di nuove amputazioni.

Qualora venga praticata un'amputazione, il rischio di ulteriori ulcerazioni si intensifica considerevolmente; pertanto, è indicato uno stretto controllo per tutta la vita e deve essere rivolta speciale attenzione alle calzature, che necessitano di modifiche o, in certi casi, di essere confezionate su misura.

Amputazioni maggiori

Le amputazioni maggiori sono associate a un elevato tasso di mortalità e a un rischio considerevole di perdita della capacità di camminare e di perdita dell'indipendenza tra i pazienti non deceduti. I risultati a lungo termine indicano anche un rischio elevato di amputazione maggiore dell'arto controlaterale.

Andrebbe sottolineato che un'ulcera non guaribile non è un'indicazione per un'amputazione maggiore.

L'amputazione maggiore è indicata qualora s'intenda trattare una necrosi ischemica progressiva o un intenso dolore a riposo, che per svariate ragioni non possono essere trattati con rivascolarizzazione, non possono essere controllati con farmaci o alleviati con un'amputazione minore. Un'altra (rara) indicazione è un'infezione progressiva grave del piede diabetico in una gamba che non presenta significativa patologia arteriosa, con o senza sepsi e che non può essere tenuta sotto controllo con detersione e con un trattamento conservativo ottimale, che includa la somministrazione di antibiotici attivi contro i microrganismi responsabili. Sporadicamente, anche gravi deformità osteoartropatiche neuropatiche possono richiedere un'amputazione maggiore. Così, l'assenza di ischemia critica è ben lungi dall'escludere il rischio di amputazione. Le amputazioni a seguito di condizioni non ischemiche sono, tuttavia, in larga misura il risultato di un trattamento inadeguato o che è stato avviato in ritardo. Pertanto, un obiettivo di primaria importanza per gli specialisti della cura del piede è quello di cercare di prevenire le amputazioni per cause non ischemiche, così i chirurghi vascolari dovrebbero cercare di evitare le amputazioni dovute a ischemia.

Per agevolare la riabilitazione l'aspetto più importante è cercare di salvare il ginocchio. Sono disponibili svariate metodiche al fine dell'identificazione di quei pochi

casi che richiedono un'amputazione primaria a livello transfemorale, tra cui la rilevazione della pressione di perfusione cutanea, la misurazione della pressione sistolica poplitea Doppler e la flussimetria sanguigna cutanea per mezzo di isotopi radioattivi o di laser-Doppler.

L'amputazione primaria transfemorale è indicata nei pazienti che non sono in grado di tollerare complicanze più gravi della ferita. Un'amputazione transfemorale o la disarticolazione del ginocchio dovrebbero essere prese in considerazione nei pazienti con contrattura o costretti a letto o altrimenti gravemente invalidi; tali pazienti stanno meglio con un moncone di amputazione lungo, che permette di sedersi più facilmente e che agevola i movimenti a letto.

La mortalità postoperatoria nelle amputazioni transfemorali è significativamente più alta (10–40%) rispetto a quella a seguito di amputazioni transtibiali (5–20%), probabilmente perché sono selezionati per essere sottoposti ad amputazione primaria transfemorale pazienti più debilitati.

Si è sostenuto che i risultati della riabilitazione e dell'adattamento di protesi nei soggetti non diabetici sono paragonabili a quelli nei soggetti diabetici, sebbene non siano stati pubblicati studi in materia. Nei centri di eccellenza gli amputati sono stati assistiti con protesi fino all'80% dei casi, ma la maggiorparte di questi studi si basa su gruppi selezionati di pazienti sufficientemente idonei alla riabilitazione. L'età avanzata (>80 anni), il fatto di vivere da soli e la presenza di altre malattie croniche riducono seriamente le possibilità di deambulazione autonoma in seguito ad amputazione maggiore.

Dal momento che i pazienti che sono stati sottoposti ad amputazione maggiore corrono un elevato rischio di una successiva amputazione controlaterale, è cruciale un programma di controllo del piede rimasto. Ci sono pochi studi concernenti il tempo di guarigione e i fattori correlati alla riamputazione nei pazienti diabetici.

LA CHIRURGIA DEL PIEDE DIABETICO

L. Dalla Paola, S. Giannini

Il trattamento chirurgico del piede diabetico viene citato nel Progress Report allegato all'implementazione delle linee guida del 2003. Com'è chiaramente sottolineato, il Progress Report non riporta linee guida ma indicazioni che potranno nel tempo essere confermate o modificate e che comunque andranno verificate e revisionate periodicamente.

Per tale motivo il primo obiettivo del Gruppo di Studio è stato quello di definire l'ambito della chirurgia e, in tal senso, ne è stato confermato il ruolo imprescindibile nell'ambito del trattamento del piede diabetico.

È stata individuata una classificazione della terapia chirurgica determinandosi ambiti di trattamento con indicazioni e obiettivi diversi: secondo le indicazioni emerse dalla letteratura internazionale viene quindi riconosciuta una chirurgia d'urgenza, una chirurgia elettiva, una chirurgia correttiva (Tabella 1).

Tabella 1. Tipologie di trattamento chirurgico nel piede diabetico

- Chirurgia d'urgenza
- Chirurgia elettiva
- Chirurgia correttiva

Il trattamento del piede acuto è stato definito come terapia chirurgica d'urgenza. Come tale è, per definizione, non procrastinabile oltre un tempo organizzativo, e deve essere attuato indipendentemente dalle condizioni metaboliche, nutrizionali e vascolari del paziente.

Unica controindicazione a tale trattamento il quadro di scompenso cardiaco e la sindrome coronarica acuta. I quadri clinici che tipicamente si inquadrano nel trattamento chirurgico d'urgenza sono l'ascesso, il flemmone, la fascite necrotizzante, la gangrena.

La chirurgia del piede cronico è al contrario una chirurgia elettiva che presuppone, prima della sua attuazione, una risoluzione delle problematiche infettive e vascolari. Proprio in tale ambito esiste tutta un'abbondante quantità di dati che riconosce l'efficacia del trattamento chirurgico della lesione ulcerata cronizzata, dell'osteomielite cronica, degli squilibri biomeccanici, delle malformazioni, della neuroartropatia di Charcot.

Viene ribadito dal Gruppo di Studio che l'osteomielite si giova, nella maggior parte dei casi, di un trattamento elettivamente chirurgico.

Probabilmente i pazienti diabetici che devono essere sottoposti a trattamento chirurgico sono tra i pazienti più problematici dal punto di vista aneste-

siologico. Per tale motivo, ove possibile, è stata definita l'opportunità di utilizzare anestesie loco-regionali

Dal punto di vista dell'organizzazione assistenziale viene evidenziato che il trattamento chirurgico debba essere previsto a partire dalle strutture di 2° livello intendendosi in questo ambito necessario il trattamento in urgenza del piede acuto.

Le strutture di 3° livello devono, oltre alla possibilità di utilizzare il trattamento chirurgico in caso di piede acuto, poter disporre anche dell'opzione chirurgica del piede cronico e della stabilizzazione della neuroartropatia di Charcot.

La chirurgia del piede diabetico deve essere eseguita da personale medico con particolare esperienza in tale settore, a prescindere dalla qualifica specialistica.

Tale attività deve, inoltre, essere attuata in strutture adeguate secondo procedure codificate.

Come prevenire i problemi del piede

I controlli del piede dovrebbero essere praticati nei pazienti diabetici almeno una volta l'anno e con maggiore frequenza in quelli a elevato rischio di lesione ulcerativa. L'aspetto più importante della prevenzione delle amputazioni ed è la parte integrante della prevenzione che dovrebbe essere semplice e ripetitiva ed è la prevenzione che dovrebbe essere mirata sia al personale sanitario che per ai pazienti.

Numerosi studi hanno messo in luce che programmi globali sulla cura del piede, che comprendono l'educazione, regolari ispezioni del piede e la categorizzazione del rischio, possono ridurre l'insorgere di lesioni del piede del 50%. I capisaldi della prevenzione sono cinque:

- 1) Regolare ispezione ed esame del piede e della calzatura.
- 2) Identificazione del paziente ad alto rischio.
- 3) Educazione del paziente, della famiglia e degli operatori sanitari.
- 4) Calzature appropriate.
- 5) Trattamento della patologia non ulcerativa.

1) Controllo periodico

Gli esperti ritengono che tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere esaminati per potenziali problemi del piede almeno una volta l'anno, mentre i pazienti con provato fattore(i) di rischio dovrebbero essere visitati più spesso. Per ulteriori dettagli il lettore faccia riferimento alla sezione sulle "linee guida pratiche".

2) Identificazione del paziente ad alto rischio

Studi che si basano sull'intervento e sull'osservazione hanno delineato una serie di fattori di rischio che possono essere facilmente evidenziati grazie all'anamnesi e all'esame clinico.

Fattori di rischio che possono essere messi in luce facilmente in seguito all'anamnesi e all'esame clinico:

Pregressa ulcera/amputazione
Ridotte relazioni sociali
Mancanza di educazione sanitaria
Alterata sensibilità protettiva (monofilamenti)
Alterata sensibilità vibratoria
Assenza del riflesso di Achille

Calli
Deformità del piede
Calzature non idonee
Polsi periferici assenti

A seguito del controllo clinico, il paziente dovrebbe essere inserito in una categoria all'interno di un sistema di classificazione del rischio. Sfortunatamente non esiste un sistema di classificazione del rischio uniforme che consenta di prevedere future ulcere. Gli esperti coinvolti nella stesura del documento di consenso sul piede diabetico propongono di adottare il sistema di classificazione del rischio delineato sotto.

Sistema di classificazione del rischio

Classe	Descrizione del rischio	Frequenza del check-up
0	neuropatia sensitiva assente	una volta l'anno
1	neuropatia sensitiva	una volta ogni 6 mesi
2	neuropatia sensitiva e segni di vasculopatia periferica e/o deformità del piede	una volta ogni 3 mesi
3	pregressa ulcera	una volta ogni 1–3 mesi

3) Educazione del paziente, della famiglia e del personale sanitario

È stata svolta una quantità relativamente piccola di ricerche sugli effetti specifici dell'educazione sull'incidenza di ulcere o amputazioni. Nonostante alcuni studi affermino che l'educazione sanitaria comporti una riduzione delle ulcere e delle amputazioni, nella maggior parte di essi l'educazione era di fatto, considerata facente parte di un programma globale sulla cura del piede.

Come educare

Si consiglia che, in quanto parte integrante di un programma globale di cura del piede, l'educazione dovrebbe essere mirata alle categorie ad alto rischio, in particolare quando i mezzi sono scarsi. L'educazione deve essere diretta sia agli operatori sanitari che ai pazienti. L'individuazione del piede a rischio e di pregresse lesioni costituisce la responsabilità maggiore a carico del personale sanitario. Sfortunatamente, però, il controllo del piede viene spesso trascurato, a dispetto di chiare linee guida e di indicazioni. Controlli del piede incompleti sono segnalati fino al 50% dei pazienti che sono stati sottoposti ad amputazione. Inoltre, in uno studio, 22 amputazioni sotto il ginocchio su 23 non erano state precedute da istruzioni circa le misure preventive, né da trattamento precoce.

Come educare e chi dovrebbe educare

L'obiettivo dell'educazione è quello di cambiare i criteri dell'autogestione del paziente e di migliorare l'adesione alle indicazioni sanitarie relative alla cura del

piede (per esempio l'utilizzo delle calzature). Inoltre il paziente dovrebbe essere in grado di individuare potenziali problemi del piede e prendere, di conseguenza, le giuste misure (rivolgersi ai sanitari in caso di necessità). L'educazione dovrebbe essere semplice, specifica, costante e ripetuta. Il personale medico e gli altri operatori del settore sanitario dovrebbero inoltre essere istruiti periodicamente e aggiornati sul trattamento del diabete, per migliorare la qualità della cura da indirizzare ai soggetti ad alto rischio.

Al momento attuale ci sono dati insufficienti circa quali metodi utilizzare ai fini dell'educazione. Gli effetti delle sessioni di formazione sono stati valutati in due studi, con risultati contrastanti. Sessioni istruttive sulla cura del piede, sotto forma di conferenze, sembra abbiano incrementato le conoscenze, ma con scarsi effetti sull'effettiva cura del piede da parte del paziente. Sembrano più promettenti, invece, quei programmi che mirano a incrementare le motivazioni e le capacità e nei quali l'educazione viene impartita in svariate sedute dilazionate nel tempo. Questi programmi danno come risultato un più appropriato comportamento improntato sull'autogestione da parte del paziente e, a quanto risulta da uno studio, una riduzione del numero dei problemi del piede che necessitano di trattamento.

Per ottenere i risultati migliori, l'educazione dovrebbe far parte di un programma globale di cura del piede ed essere un lavoro di gruppo, sia sul territorio che in ambiente ospedaliero. Idealmente questo gruppo dovrebbe comprendere sia l'assistenza di base che quella specialistica ospedaliera. L'educazione dovrebbe essere parte integrante di ogni incontro sul diabete con il paziente, e in particolar modo con il paziente ad alto rischio.

In molte nazioni il personale che fornisce l'assistenza di base, gli infermieri specializzati e i podologi dovrebbero incaricarsi dell'educazione del paziente. Le tecniche di formazione sanitaria dipendono dalle circostanze locali. Dovrebbe essere accordato maggior rilievo ai metodi di apprendimento basati sull'approccio di gruppo, piuttosto che a quelli imperniati su consigli impartiti *ex cathedra*. Sebbene siano disponibili svariate metodologie di educazione, è probabile che il metodo più efficace comprenda una commistione di sistemi audiovisivi, di apprendimento e di lettura. E ancora, l'educazione dovrebbe essere impartita sia in incontri individuali che in sessioni di gruppo. Le istruzioni per iscritto dovrebbero essere comprovate da consigli orali. Dovrebbero inoltre essere utilizzati degli opuscoli a integrazione dell'istruzione personale.

L'educazione dovrebbe essere diretta a specifici gruppi e, quando i mezzi sono limitati, specificatamente ai pazienti ad alto rischio. Approcci speciali sono necessari nei confronti dei pazienti più anziani, i quali, a causa della diminuzione della vista e della limitata mobilità, possono non essere fisicamente in grado di compiere quotidianamente l'ispezione dei propri piedi. In questo caso sarebbe opportuno ricorrere all'aiuto dei familiari o degli operatori sanitari a ciò deputati. Dovrebbe anche essere tenuto in considerazione il background socioeconomico e culturale, per esempio, quando, si consigliano o si prescrivono le calzature. Andrebbe sottolineato, poi, che è essenziale valutare se il paziente ha recepito il messaggio, se è motivato ad agire di conseguenza e se ha capacità sufficienti per autogestirsi.

In conclusione, è verosimile che l'educazione sanitaria, impartita in maniera organizzata e sistematica, possa costituire un valido presidio nella prevenzione dei problemi del piede diabetico. Nella sezione sulle linee guida pratiche vengono descritti i punti principali da trattare nell'ambito della formazione dei pazienti ad alto rischio e delle loro famiglie.

4) Calzature adeguate

La scarpa nel piede diabetico protegge contro i traumi, le temperature estreme e la contaminazione. Quei pazienti che non hanno perso la sensibilità protettiva possono utilizzare scarpe comuni. Per i pazienti con neuropatia e/o ischemia, invece, ci sono delle condizioni vincolanti per quanto riguarda la calzatura, specialmente in presenza di deformità del piede, come descritto nel capitolo intitolato "Biomeccanica e calzature" e nelle "Linee guida Pratiche".

5) Trattamento del piede in assenza di patologia ulcerata

Nel piede diabetico non vi è nulla di peggio di una banale lesione. Lesioni all'apparenza minori possono far insorgere un'ulcera ed essere il punto di ingresso di infezioni rapidamente ascendenti, pertanto non devono essere mai sottovalutate. I pazienti classificati ad alto rischio, dovrebbero essere trattati regolarmente da uno specialista esperto nella cura del piede. In particolare, bisognerebbe trattare calli, patologie delle unghie e della cute. Quando i pazienti non sono in grado di tagliarsi le unghie in modo sicuro, quest'operazione dovrebbe essere eseguita da specialisti esperti nella cura del piede. È di importanza cruciale che i pazienti possano accedere a un'adeguata cura preventiva del piede, senza che si tenga conto della condizione socioeconomica. Gli esperti ritengono che sia importante far attenzione ai seguenti quadri:

Irceratosi (calli e duroni)

Insorgono in punti di carico e di frizione e si associano spesso a calzature non idonee. Se trascurati o trattati in modo improprio, possono dar luogo a un'ulcerazione. Il trattamento da preferire è la regolare rimozione con bisturi. Gli esperti sconsigliano vivamente l'utilizzo di agenti cheratolitici e rimedi commerciali. Tutti i calli che mostrano contemporaneamente anche segni di sanguinamento, di discromia o di formazione di vesciche, dovrebbero essere considerati alla stregua di emergenze cliniche. Andrebbe affrontato il problema delle calzature.

Infezioni fungine

Tinea pedis

Le micosi della cute possono essere il canale d'entrata per infezioni più gravi. La tigna si manifesta con una serie di vescicole pruriginose (il prurito può essere assente in presenza di neuropatia), con macerazioni ipercheratosiche associate a fessurazioni interdigitali o con ipercheratosi distribuita "a mocassino". Il trattamento topico in genere ha successo.

Podologia



Rimozione di un callo da parte del podologo.



In seguito ad amputazione del secondo dito, collocazione di ortesi tra il primo e il terzo dito da parte del podologo per prevenire le deformità.



Patologia non ulcerati a



Onicogrifosi, grossa deformazione delle unghie.



Flittene diabetiche (bullosum diabeticorum).



Infezione da fungo tra le dita.



Ipertrofia ungueale con ipercheratosi subungueale.

Infezioni fungine delle unghie (onicomicosi)

La metodologia del KOH può essere utilizzata per diagnosticare infezioni micotiche delle unghie. Queste infezioni sono refrattarie al trattamento topico e deve pertanto essere presa in considerazione la terapia sistemica antifungina.

Verruca edis

Le verruche non necessitano di trattamento, se non sono dolorose o diffuse, poiché in genere si risolvono nel giro di due anni, trascorsi i quali il paziente avrà sviluppato l'immunità. Svariate sono le opzioni terapeutiche (crioterapia con azoto liquido, applicazioni topiche di acido salicilico, asportazione chirurgica, riduzione del carico). Prima della crioterapia o dell'intervento chirurgico, andrebbe sempre controllata la situazione vascolare ed è meglio evitare rimedi commerciali. La conseguente rottura tissutale dovrebbe essere trattata alla stregua di un'ulcera superficiale, con riduzione del carico.

Bolla o flittene

La causa di una vescica andrebbe sempre accertata, al fine di prevenirne la recidiva. Le vescicole possono essere tamponate con un antisettico diluito e bendate con garza sterile o drenate. Le flittene molto tese andrebbero drenate. Con un'incisione a croce della superficie della vescica, se ne può evacuare il contenuto ed è possibile dunque ispezionare la lesione alla base. Le vesciche possono quindi essere ricomposte e la lesione protetta con garza sterile. Le ulcere ischemiche, le lesioni da carico e i corpi estranei possono in una prima fase presentarsi sotto forma di vescica. Se vesciche molto estese sviluppano un'infezione secondaria, questa rappresenta un problema significativo nella gestione del trattamento.

Deformazioni delle unghie

Unghie del piede incarnite (onicocriptosi)

Le unghie incarnite sono in genere conseguenza di un'erronea tecnica adoperata per tagliarle e se una scheggia d'unghia viene lasciata sul margine dell'unghia stessa, può in un secondo tempo penetrare nel solco. Un'altra causa comune è quella di scavare il margine laterale del solco, per rimuovere i frammenti. La rimozione prudente del frammento di unghia e la disinfezione del solco con un impacco antisettico può essere d'aiuto per risolvere il problema, ma molti casi richiedono l'intervento chirurgico. Se si deve eseguire una onicectomia parziale, sono essenziali scrupolosi accertamenti vascolari, controllo dell'infezione e follow-up. La matricectomia parziale o totale del letto dell'unghia ne impedirà la ricrescita.

Ispessimento delle unghie (onicogrifosi) e deformazione delle unghie (ipertrofia ungueale).

Tutti gli ispessimenti della lamina ungueale, con o senza deformazione dell'unghia, richiedono una normale riduzione con fresa elettrica o bisturi, altrimenti la scarpa comprimerà sulla lamina ispessita e favorirà l'insorgere di un'ulcera subungueale. Questo ispessimento si associa sovente alle infezioni fungine. Le unghie trascurate possono col tempo provocare seri traumi alle dita adiacenti.

LINEE GUIDA - EDUCAZIONE TERAPEUTICA

A. Corsi, C. Vermigli

La prima considerazione che emerge dall'analisi del documento è lo scarso rilievo che viene dato all'Educazione Terapeutica. È pur vero che nel capitolo dedicato alla prevenzione delle lesioni del piede vengono forniti utili spunti di carattere educativo, sui quali il gruppo di lavoro ampiamente concorda:

- necessità di concentrare gli sforzi dell'educazione sui soggetti a rischio,
- utilità di coinvolgere nel processo educativo anche la famiglia,
- inevitabilità di coinvolgere nell'educazione tutto il team di cura comprendendo sia operatori ospedalieri che territoriali.

Tuttavia nel documento non si fa cenno all'aspetto formativo e motivazionale che rappresenta parte essenziale e irrinunciabile dell'educazione.

Cosa

L'educazione infatti comprende da una parte aspetti di tipo pedagogico, connessi all'informazione e all'addestramento, dall'altra aspetti di tipo psicologico connessi alla motivazione della persona con diabete e legati alla relazione "medico-paziente". Tali aspetti vanno tenuti presenti ogni volta che si avvia un processo educativo, ricordando sempre che è l'"empowerment" della persona con diabete il fine ultimo della relazione educativa.

Il gruppo comunque ribadisce che, pur non dimenticando l'importanza di rispondere ai bisogni informativi ed addestrativi specifici di ogni momento clinico, l'Educazione Terapeutica non può essere intesa come l'attuazione di strategie didattiche riferite a singole specifiche problematiche ma che la si deve necessariamente intendere in senso ampio, come un approccio globale alla persona.

Nello specifico ambito del Piede Diabetico si ritiene importante sottolineare che è necessario fare un'attenta stratificazione del rischio di ulcerazione e di amputazione dei pazienti, valutando in modo accurato le diverse problematiche corrispondenti alle varie fasce di rischio per le quali si deve individuare un'efficace progettazione e un'appropriata gestione dei programmi pedagogici. Gli obiettivi che si intendono raggiungere dovranno chiaramente essere esplicitati e definiti come:

- cognitivi (atti a sviluppare le conoscenze);
- addestrativi (atti a promuovere le abilità pratiche);
- comportamentali (atti a realizzare cambiamenti nel modo di comportarsi).

Come e quando

Il gruppo evidenzia ancora che entrambe le modalità educative, l'approccio individuale e l'incontro in gruppo, rappresentano forme utili a promuovere le potenzialità motivazionali della persona e rappresentano quindi due strumenti che vengono utilizzati in momenti differenti e che devono essere generalmente integrati.

I tempi di attivazione e di durata di un programma di educazione terapeutica non possono essere determinati in modo standard. È necessario tenere conto della specifica risposta individuale (in termini cognitivi, motivazionali, relazionali) e della discrepanza che esiste fra rischio di ulcerazione percepito e rischio effettivo in ogni singolo caso. È necessario comunque tenere in conto sin dalla presa in carico del paziente, che ogni visita, atto semiotico-diagnostico, rappresenta anche un intervento educativo, in quanto occasione di sviluppo della relazione operatore sanitario-paziente.

Un intervento educativo deve essere il frutto di una esplicita programmazione e non intervento occasionale, legato al momento e alla variabile personale e motivazionale dell'operatore. Gli interventi devono essere strutturati in una programmazione, effettuazione e verifica.

Le risorse

Le risorse da mettere in gioco in un percorso di Educazione Terapeutica sono relative a:

- operatori sanitari formati alla gestione dell'Educazione Terapeutica (medici specialisti e MMG, infermieri, podologi) che sappiano lavorare in equipe in modo coordinato;
- tempo specificamente dedicato ad attività educativa individuale e in gruppo;
- spazi destinati ad attività di Educazione Terapeutica;
- materiale didattico, informativo, specifico per l'Educazione Terapeutica;
- coinvolgimento dei familiari;
- coinvolgimento di associazioni di volontariato e di persone con diabete che possono svolgere il ruolo di tutor.

Un punto importante risulta essere, infatti, la costituzione di una rete assistenziale ed educativa costituita da tutte le professioni coinvolte e dal volontariato attivo. Risulta pertanto essenziale formare gli operatori sanitari a condividere una metodologia clinico-diagnostica accurata (valutazione e screening) e un linguaggio educativo comune. Si richiede uno sforzo notevole soprattutto per omogeneizzare conoscenze, atteggiamenti e interventi del personale ospedaliero e del personale che opera sul territorio, il quale generalmente con maggiore difficoltà può usufruire dell'osmosi culturale che si genera in ambienti dove gli operatori sono più facilmente a contatto.

Valutazione dell'intervento educativo

L'effettuazione di interventi educativi prevede anche il monitoraggio e la valutazione di ciò che il paziente ha appreso e, soprattutto, la valutazione di quanto ha migliorato i suoi comportamenti. Vanno sempre tenute presenti le difficoltà insite in ogni processo di cambiamento. Non sempre esistono le condizioni, perché una persona ad alto rischio di sviluppare complicanze agli arti inferiori, comprenda quanto gli viene proposto in termini di prevenzione. Questa considerazione ci rimanda alla necessità di valutare in modo accurato le condizioni socioeconomiche e culturali dei pazienti. Per questo potrebbe essere utile formalizzare dei protocolli operativi specifici per utenti con caratteristiche simili, sui quali sviluppare strategie educative omogenee.

La verifica dell'intervento educativo deve realizzarsi attraverso l'utilizzo di metodi e strumenti specifici, riferiti all'apprendimento di persone adulte, e congrui agli obiettivi preposti. In particolare se l'obiettivo da verificare è di tipo cognitivo, uno degli strumenti può essere il questionario, ma se l'obiettivo è addettivo è preferibile l'utilizzo di griglie e schede di osservazione.

Programmi educativi

Ogni servizio diabetologico dovrebbe applicare percorsi educativi sostenibili rispetto alle proprie risorse, eventualmente integrandosi con altre realtà vicine.

Sarebbe utile tenere un registro delle iniziative educative a livello regionale e nazionale, registrando i materiali educativi utilizzati o addirittura creati ad hoc, al fine di arrivare a progettare protocolli operativi omogenei, condivisi e sperimentabili.

I target di pazienti che il gruppo individua sono:

- persone con piede a rischio ma non ancora ulcerato;
- persone con ulcere in atto, in fase di cura;
- persone con esiti di interventi curativi.

Il gruppo infine sottolinea l'estrema utilità che per ciascuna di queste categorie, attraverso l'auspicabile cooperazione del gruppo di studio Piede Diabetico e del gruppo di studio Educazione Terapeutica, possano essere programmati interventi educativi specifici e possa essere costruito specifico materiale educativo.

Organizzazione della cura del piede

La pianificazione e l'attuazione del sistema e delle linee guida per l'educazione dello screening, la riduzione del rischio, il trattamento e la prevenzione. Come si è indicato a livello nazionale e la creazione di un gruppo multidisciplinare di cura del piede comporta la riduzione dei tassi di amputazione e l'uso specializzato nella cura del piede deve non solo occuparsi del trattamento dei pazienti ma anche la loro educazione e la loro preparazione in modo che ciascuno dei pazienti sia un membro rispettato del gruppo non si può avere successo senza la collaborazione del paziente.

Le differenze locali nei mezzi e nello staff determineranno spesso le modalità con cui viene fornita l'assistenza. Idealmente dovrebbero esserci delle strutture che provvedono a:

Educazione del paziente, dei medici curanti e dei componenti dello staff, sia in ospedale che ambulatoriamente.

Indagine tempestiva per individuare i soggetti a rischio, questa dovrebbe includere la creazione di un registro basato sulla popolazione, al fine di assicurare che tutti i pazienti noti siano sottoposti a un'ispezione annuale del piede da parte di personale istruito a riconoscere i fattori di rischio di ulcerazione e amputazione, utilizzando semplici metodiche cliniche che consentano la quantificazione del rischio stesso.

Misure per ridurre il rischio, incluso il trattamento podologico adeguato, calzature idonee e interventi vascolari e ortopedici.

Trattamento sollecito ed efficace dei problemi acuti, tra cui ulcere, infezione e ischemia.

Verifica di tutti gli aspetti del servizio, in modo tale che la pratica effettiva vada incontro agli standard determinati dall'applicazione delle linee guida.

Una struttura globale, concepita per andare incontro ai bisogni dei pazienti che necessitano di cure croniche, piuttosto che per far fronte solo ai problemi acuti, quando si presentano.

È stato dimostrato chiaramente che la creazione di un gruppo multidisciplinare per la cura del piede si accompagna a una successiva riduzione dei tassi delle amputazioni. Contemporaneamente è stato provato in modo incontrovertibile che i singoli elementi del servizio garantito da un'intera équipe, come per esempio l'educazione sanitaria o un servizio di podiatria potenziato contribuiscono anch'essi a ridurre i tassi di amputazione; pertanto, se non è possibile creare l'intera équipe fin dal principio, dovrebbe essere preso in considerazione un approccio graduale che introduca l'uno dopo l'altro tutti i diversi elementi del gruppo. In tutti i paesi la gestione della cura del piede dovrebbe essere organizzata su almeno tre livelli:

Livelli di gestione del piede

- Livello 1** Medico di base, infermiere specializzato sul diabete e podologo
- Livello 2** Diabetologo, chirurgo (generale e/o vascolare e/o ortopedico)
- Livello 3** Clinica specializzata sulle malattie del piede

L'equipe per la cura del piede dovrebbe teoricamente comprendere un diabetologo, un chirurgo, uno specialista per il trattamento del piede o un podologo, un ortesista o un protesista con esperienza sufficiente per occuparsi delle calzature per diabetici e un educatore la cui figura sarà spesso ricoperta da un infermiere specializzato. Se nessuno di costoro ha esperienza nel campo delle tecniche di ingessatura, ci sarà bisogno anche di un tecnico specializzato nella confezione di tutori gessati. Ci deve essere un contatto stretto con un ortopedico nonché con un chirurgo vascolare, con accesso, teoricamente, a un moderno laboratorio vascolare. In alcuni paesi i ruoli del chirurgo ortopedico e vascolare possono confluire nella figura di un singolo chirurgo che ha alle spalle un training specialistico sulla malattia del piede diabetico. Soltanto in cliniche molto grandi ci sarà bisogno della presenza di chirurghi a ogni incontro. È tuttavia, essenziale, se si vuole che la cura sia efficace, che tutte le figure professionali adempiano alle loro funzioni come facenti parte di un'equipe integrata e multidisciplinare; per esempio i clinici sono molto più soddisfatti della qualità delle ortesi, se visitano i pazienti congiuntamente con il tecnico addetto alle ortesi, piuttosto che se lavorano separatamente. È anche importante che il paziente sia considerato come un membro rispettato di un gruppo, dal momento che la comprensione e la collaborazione del paziente sono indispensabili.

Il leader dell'equipe sarà di solito il diabetologo, che deve assicurare che vi siano:

Linee guida locali su come indirizzare i pazienti, in modo tale che il personale deputato all'assistenza di base sappia quale paziente indirizzare, quando e a chi.

Linee guida locali sull'educazione sanitaria, in modo tale che tutti gli addetti al settore forniscano coerentemente gli stessi consigli.

Linee guida locali sulla terapia o piani di assistenza per il trattamento immediato delle lesioni in atto.

Linee guida locali sulla cura del piede in ospedale, che comprendano direttive per la prevenzione delle ulcere calcaneari in pazienti immobili e, che includano la possibilità di fornire calzature adatte e cure continuative e appropriate.

Verifica dell'andamento e dell'esito delle cure su base distrettuale.

I pazienti con fattori di rischio assenti dovrebbero essere visitati almeno una volta l'anno dal gruppo deputato all'assistenza primaria, quelli a rischio dovrebbero essere indirizzati al gruppo del piede diabetico, laddove la soglia per indirizzare tali pazienti è determinata dal loro profilo di rischio e dalla possibilità di accedere ai mezzi finanziari locali.

ORGANIZZAZIONE DELLA CURA

R. Anichini, V. Baccaglini

La discussione del gruppo di lavoro “Organizzazione della cura” è partita dalla constatazione che, non essendo presenti nella riedizione dell’aggiornamento delle linee guida aspetti diversi rispetto a quanto precedentemente pubblicato nel 1999, fosse necessario fare il punto su quanto fosse stato realizzato nelle varie realtà italiane in questi anni.

li elli or ani ati i nella c ra del piede

Si è sviluppata nella comunità diabetologica italiana una rete ampia di strutture organizzate per la cura del piede, anche se in maniera diversificata nelle varie regioni, si è perciò ritenuto opportuno ribadire la necessità che **ogni struttura diabetologica** abbia uno specifico livello di attività sul piede diabetico, secondo un’articolazione da tutti ritenuta efficace:

Il livello basale avente come funzione l’identificazione e la sorveglianza dei pazienti a rischio di lesione, il trattamento semplice della lesione e la sorveglianza delle recidive attraverso un programma efficace di screening ed educazione, attività che deve essere presente in ogni ambulatorio diabetologico e avente come coordinatore lo stesso diabetologo.

Il livello intermedio con compiti di prevenzione attiva delle lesioni, attraverso l’educazione dei pazienti e degli operatori, la diagnosi e la terapia delle lesioni in fase attiva e cronica, la riabilitazione dei pazienti nelle fasi post-ulcerativa mediante la ortesizzazione e la fisioterapia riabilitativa, attività questa che deve essere presente in ogni Struttura di Il livello diabetologico.

Di particolare importanza è il ruolo di coordinamento e direzione richiesto al diabetologo nel ricercare tutte quelle cooperazioni di professionalità diverse nell’ottica della creazione di un vero gruppo multidisciplinare nella prevenzione, diagnosi e terapia del piede diabetico.

Il livello di riferimento, oltre a gestire i casi più gravi e complessi su diretto riferimento degli altri centri, svolge funzioni di indirizzo, formazione post-specialistica, sviluppo di nuove tecnologie e terapie avanzate, aggiornamento professionale, elaborazione e sviluppo di linee-guida, coordinamento e indirizzo culturale e organizzativo.

Modalità di misurazione dei livelli organizzativi e dei risultati ottenuti nella nostra attività

È stata ribadita la necessità, come obiettivo condiviso, di un vero e proprio “censimento” di tutte le esperienze effettuate dal 1999 ad oggi attraverso:

- Valutazione di quanto già fatto, molte realtà hanno iniziato ad occuparsi in maniera diffusa del piede diabetico, pur non riuscendo, come evidenziato nella discussione, a superare integralmente i limiti di una non omogenea diffusione sul territorio nazionale.
- La necessità di lanciare un vero censimento Nazionale delle strutture attive (chi fa, cosa fa, come lo fa) da effettuarsi a scadenze precise.
- Analisi dell'impatto epidemiologico del problema piede, utilizzando le risorse facilmente disponibili (come ad esempio, le schede di dimissione ospedaliera) e risultati raggiunti dalle varie strutture.

È stata confermata, inoltre, la necessità di trovare indicatori dei livelli di qualità dell'assistenza erogata e gli standard assistenziali, alla luce anche del fatto, ad esempio, che nel nostro paese sono pochi (limitati ai centri di eccellenza) i dati affidabili e aggiornati rispetto agli endpoints finali della nostra attività, come ad esempio il numero delle amputazioni maggiori e l'andamento annuale delle stesse.

Infine, si è convenuto di dare adeguato spazio e conoscenza ai risultati ottenuti in questi anni, dal punto di vista politico-organizzativo-legislativo (vedi allegato 1) per stimolare in ogni realtà nazionale la coscienza dell'impatto del problema piede diabetico nella sanità italiana e la necessità di un adeguato riconoscimento delle strutture che a questa attività sono dedicate.

Obiettivi per lo sviluppo delle nostre attività

Abbiamo individuato la necessità:

- che ogni servizio di diabetologia (ad ogni livello posto) debba sviluppare la consapevolezza che intervenire efficacemente nella prevenzione, diagnosi e terapia del piede diabetico non sia solo in funzione delle risorse disponibili ma piuttosto della capacità organizzativa e della chiarezza delle competenze che ognuno è capace di mettere in atto. Quindi i livelli di eccellenza delle nostre attività non sono tanto conseguenza delle tecnologie disponibili, quanto invece delle risorse (umane e professionali) precocemente utilizzate con il massimo della professionalità e competenza.
- che il servizio di diabetologia diventi Centro di riferimento e di approccio integrato **multidisciplinare** del piede.

Integrazione multidisciplinare come parola cardine della nostra attività:

Tra le varie professioni sanitarie (Medici, Infermieri, Podologi); ricordando che è stato dimostrato chiaramente che la creazione di un gruppo multidisciplinare per la cura del piede si accompagna a una successiva riduzione, ad esempio, dei tassi delle amputazioni. Contemporaneamente è stato provato in modo incontrovertibile che l'aggiunta di un singolo elemento al servizio garantito da un'intera équipe, come per esempio un nuovo programma di educazione sanitaria o un servizio di pediatria, contribuiscono anch'essi a migliorare il trattamento e la prevenzione delle lesioni al piede e degli esiti finali.

Tra professionisti di branche diverse (ortopedico, chirurgo vascolare e generale, angiologo, radiologo interventista, tecnico ortopedico, ecc.) contribuendo attraverso la creazione di un gruppo di intervento polispecialistico, a determinare un approccio complessivo e integrato alle tematiche riguardanti le lesioni ulcerose al piede.

E infine Integrazione Multidisciplinare ospedale-territorio, che attraverso un programma concordato di diffusione delle conoscenze sul piede, sulla necessità della prevenzione, diagnosi precoce e trattamento coordinato delle lesioni ulcerose, riesca a mobilitare tutte le risorse sanitarie disponibili nella cura del piede. Un ruolo fondamentale spetta ai Medici di Medicina Generale; il servizio di diabetologia deve essere stimolatore e promotore di programmi di collaborazione comune e divenire punto di riferimento continuo per le esigenze nate da tale collaborazione.

Alla fine della discussione, il gruppo di lavoro auspica che la pubblicazione dell'aggiornamento delle linee guida sia l'occasione per un ulteriore rilancio di tutte le iniziative fino ad oggi nate sul territorio nazionale e che l'implementazione delle stesse, ad ogni livello, adeguatamente calzate alle singole realtà riescano a sviluppare strutture diabetologiche professionalmente avanzate (come definite nelle linee guida) capaci di intraprendere attività integrate multidisciplinari tese ad affrontare con successo le problematiche sul piede diabetico che sono ancora da considerare una vera emergenza sanitaria.

SCREENING E FOLLOW-UP

L. Rizzo, A. Ciavarella

Lo screening delle complicanze croniche agli arti inferiori è un momento fondamentale dell'attività diabetologica perché permette di individuare i pazienti a rischio ulcerativo e stratificarli per classe di rischio. È importante quindi che venga eseguito su tutti i pazienti diabetici almeno una volta l'anno o nei soggetti con accertati fattori di rischio più frequentemente (1-3-6 mesi). Nei soggetti con Diabete Mellito tipo 1 lo screening degli arti inferiori andrebbe eseguito, così come per le altre complicanze di malattia, dopo 5 anni di durata di malattia, mentre per il Diabete Mellito tipo 2 già al momento della diagnosi.

Per individuare le condizioni che comportano un aumento del rischio ulcerativo è sufficiente sottoporre il paziente ad un esame ispettivo locale per individuare la presenza di deformità del piede o di una sua parte. La deformità, sia preesistente sia secondaria alla neuropatia motoria, può condizionare un aumento del carico plantare ed è ben nota la relazione tra l'aumento della pressione plantare e l'ulcerazione.

All'esame ispettivo deve seguire l'esecuzione di tests per individuare la presenza o meno di neuropatia sensitivo-motoria distale. Gli strumenti per la diagnosi di neuropatia sono diversi e comprendono i sintomi, i segni e la valutazione quantitativa della sensibilità. Poiché sono necessari tests di screening semplici e ripetibili, di facile esecuzione, ad alta sensibilità e minore specificità, è stato convenuto di utilizzare solo alcuni dei tests disponibili per la diagnosi di neuropatia e in particolare: l'esecuzione dei riflessi achillei, la valutazione della Soglia di Sensibilità Vibratoria (VPT) con biotesiometro e la valutazione della sensibilità alla pressione con monofilamento di Semmens-Weinstein di 10 grammi (5.07).

L'esecuzione di questi tests consente di individuare con sufficiente sensibilità i pazienti diabetici neuropatici a rischio di ulcerazione. L'assenza dei riflessi achillei è stato riconosciuto infatti, anche in studi longitudinali come un fattore predittivo di ulcerazione. Evidenza di predittività è stata dimostrata anche per la sensibilità vibratoria e quella pressoria. Un valore soglia di percezione vibratoria (VPT) uguale o superiore a 25 Volts sembra essere quello che identifica in maniera migliore i pazienti a rischio di ulcerazione, indipendentemente dalla loro età. Anche l'incapacità di percepire il monofilamento da 10 grammi sulle dita o sul dorso del piede è predittiva dell'insorgenza di un'ulcera del piede diabetico ed è stato suggerito come test chiave per determinare il rischio futuro di ulcerazione. L'esame è molto semplice, ha un costo contenuto e richiede un tempo di esecuzione veramente ridotto per cui è stato proposto il suo utilizzo anche ai medici di base. Attualmente non vi sono dati che indichino su quali e quanti punti del piede dovrebbe essere applicato il monofilamento. Studi epidemiologici longitudinali hanno dimostrato che la valutazione a livello delle teste metatarsali è più predittiva della

comparsa successiva di ulcerazione delle valutazioni a livello dell'alluce. Non sembra tuttavia utile ridurre le sedi testate a meno di 4 (superficie plantare I dito, I e IV metatarso, tallone) perché la valutazione risulterebbe grossolana e perderebbe di predittività.

Bisogna sottolineare che lo scopo di questa batteria di tests non è la diagnosi di stadiazione e gravità della neuropatia ma l'individuazione dei pazienti neuropatici a rischio ulcerativo. La diagnosi accurata di neuropatia verrà eseguita successivamente utilizzando indagini di secondo livello secondo quanto già descritto dalle Linee Guida del Gruppo di Studio della Neuropatia Diabetica.

È possibile pertanto, utilizzando questi semplici tests, che l'esecuzione dello screening non sia più di esclusivo appannaggio del diabetologo, ma dopo adeguato training, altre figure professionali possano essere coinvolte e in particolare il podologo, l'infermiere professionale dedicato e il Medico di Medicina Generale.

Nonostante la neuropatia rappresenti il maggiore fattore di rischio di ulcerazione del piede nel diabete, la vasculopatia periferica costituisce il fattore più importante nel determinare l'esito dell'ulcera del piede diabetico e quindi il rischio amputativi. Risulta fondamentale pertanto aggiungere ai tests di screening neuropatico una semplice valutazione delle condizioni circolatori locali e ciò può essere effettuato attraverso la palpazione dei polsi arteriosi periferici e la misurazione della pressione arteriosa alla caviglia (ABPI: indice caviglia/braccio).

Attraverso l'individuazione della presenza/assenza di neuropatia, deformità e macroangiopatia distale è possibile individuare e stratificare il rischio ulcerativo nel paziente diabetico così come è già stato stabilito dalle precedenti Linee Guida. Tuttavia lo screening agli arti inferiori ha anche l'obiettivo di programmare l'adeguato follow-up e seguire nel tempo i pazienti a rischio di ulcerazione e recidiva. Non è stato ritenuto necessario modificare il timing dei controlli già stabiliti dalle precedenti Linee Guida ed è stato ribadito che nell'ambito di ogni visita di controllo deve essere rinforzata l'educazione, trattate tutte le condizioni pre-ulcerative, verificato l'uso corretto e adeguato delle calzature e delle ortesi. È altresì indispensabile che vengano individuati e se possibile corretti tutti i fattori di rischio ulcerativo non podologico.

LA GESTIONE DELLE URGENZE

A. Piaggese, A. Sansevero

Il diabete è una condizione che *per sé* mette a maggior rischio il paziente in ogni situazione clinica rispetto ad un non diabetico di pari gravità, specialmente quando il compenso glico-metabolico non sia ottimale, come frequentemente accade nelle condizioni di piede diabetico in fase acuta.

Per questo motivo può essere utile identificare delle condizioni particolarmente critiche nell'ambito della patologia generica, e differenziarle, in relazione al grado di gravità crescente, in *condizioni di urgenza* e *condizioni di emergenza*.

Rappresentano *condizioni di urgenza* quelle condizioni che, per aspetti locali o sistemici, pongano il paziente in condizioni critiche di perdita dell'arto o di grave deterioramento delle funzioni vitali fino alla morte, a meno di un intervento da realizzarsi nell'arco di poche ore dal loro verificarsi. Tali condizioni sono state identificate a livello locale con il piede infetto acuto, con il piede ischemico acuto e con il piede di Charcot acuto, mentre le condizioni sistemiche sono rappresentate dalla disidratazione e dallo scompenso metabolico.

Le *condizioni di emergenza* sono quelle che mettono a rischio l'arto o la stessa vita del paziente a meno di un intervento immediato. Tali condizioni sono l'ischemia critica in condizioni di salvataggio d'arto e le infezioni con interessamento sistemico e segni di sepsi.

Si deve inoltre tenere conto del fatto che condizioni di compromissione delle funzioni cardiovascolari, epatiche, renali e degli altri apparati vitali trasformano le condizioni di urgenza in condizioni di emergenza, per cui è essenziale, nel *triage* dei pazienti con patologie acute del piede valutare anche le condizioni sistemiche, per poter pianificare gli interventi in maniera adeguata.

I parametri da prendere in considerazione sono in primo luogo quelli clinici, valutati con un esame obiettivo accurato e non limitato agli aspetti locali, ma esteso a tutti gli organi ed apparati, sostenuto poi anche da una adeguato corredo di esami ematochimici e strumentali volti a quantificare il grado di impegno critico del paziente.

La verifica dei parametri clinici e strumentali dovrebbe quindi condurre ad una valutazione circa le condizioni attuali del paziente, alla luce delle linee-guida anestesilogiche, cardiologiche, chirurgiche e diabetologiche esistenti e del suo grado di stabilizzazione, per poter stabilire correttamente la gerarchia degli interventi necessari ed il loro grado di urgenza.

A questo proposito è molto importante introdurre il concetto di *rischio ponderato*. Ogni intervento o procedura e la relativa priorità nell'ambito del programma terapeutico dovrebbe essere valutata alla luce del rapporto rischi/benefici nel singolo caso, possibilmente in maniera collegiale dagli specialisti coinvolti nel programma di cura.

Dalle considerazioni sopra esposte, e alla luce dell'elevata prevalenza con cui il piede diabetico si presenta in fase di acuzie, specialmente all'esordio, ne consegue che le strutture deputate a gestirlo dovrebbero essere in grado di offrire una gestione delle urgenze e delle emergenze sufficiente almeno a mettere il paziente in condizioni di sicurezza.

La presenza di una équipe multidisciplinare con protocolli coordinati di intervento, l'accesso alla sala chirurgica in condizioni di urgenza, o meglio ancora una sala chirurgica specificamente dedicata, e la possibilità di una gestione in condizioni di terapia intensiva o sub-intensiva con supporto anestesiológico adeguato rappresentano i criteri per la corretta gestione del paziente con piede diabetico in condizioni critiche.

IL RUOLO DELL'ÉQUIPE

A. Piaggese, M. Montesi

L'approccio multidisciplinare alle complicanze del diabete agli arti inferiori, e segnatamente al piede diabetico è imprescindibile e funzionale, alla luce dell'eziopatogenesi multifattoriale, al polimorfismo dei quadri clinici e alla varietà degli interventi diagnostici e terapeutici necessari, tutti ad un elevato livello di specializzazione.

Per questo motivo la costituzione di un'équipe terapeutica, specificamente dedicata e coordinata dal diabetologo, rappresenta l'articolazione fondamentale dell'organizzazione della cura al paziente con piede diabetico.

L'équipe comprende il diabetologo, il podologo, il tecnico ortopedico e gli specialisti dedicati, quali il chirurgo vascolare, il radiologo interventista, l'ortopedico, l'infettivologo.

Tutte le figure componenti l'équipe partecipano all'elaborazione e all'attuazione del piano terapeutico con pari dignità, sotto il coordinamento del diabetologo, che conserva la responsabilità della gestione dei casi, cooperando in modo armonico alle varie fasi di svolgimento del programma di cura.

In particolare il podologo, figura cardine all'interno dell'équipe, deve coordinarsi con il diabetologo, da cui dipende per l'impostazione del lavoro e per la pianificazione degli interventi terapeutici, che vengono comunque attuati sotto la diretta responsabilità del diabetologo.

L'équipe terapeutica si assume il compito di sviluppare e gestire tutti gli aspetti e i livelli della terapia del piede diabetico, dalla prevenzione attuata dal diabetologo e dal podologo, alla cura vera e propria, assicurata dall'équipe nel suo complesso, alla riabilitazione, che è responsabilità del diabetologo e del podologo, insieme al tecnico ortopedico.

Uno dei compiti principali dell'équipe, e nello stesso tempo uno dei motivi fondamentali per la sua costituzione, è quello di individuare e garantire, all'interno della struttura in cui si trovi ad operare, dei percorsi assistenziali specificamente dedicati alla diagnosi e alla terapia delle diverse condizioni cliniche legate alla patologia del piede, anche e soprattutto in regime di urgenza.

Il responsabile operativo dei percorsi assistenziali è il diabetologo, che nell'organizzazione degli stessi deve fare riferimento agli standard indicati nelle linee-guida internazionali.

La formazione culturale e operativa dell'équipe deve rispettare il dettato delle linee guida internazionali, e condivisa da tutti i membri costituenti l'équipe stessa, senza eccezione alcuna.

L'attività di formazione dell'équipe, si dovrebbe accompagnare ad un'adeguata opera di informazione delle attività e dei percorsi assistenziali, sia all'interno dell'équipe, stessa, che tra gli operatori sanitari potenzialmente interessati, quali i medici di medicina generale, e tra gli stessi pazienti, sia a rischio specifico che a rischio generico per lo sviluppo di complicanze agli arti inferiori.

LE PROCEDURE DI ACCREDITAMENTO

L. Rizzo, B. Trazzi

L'accREDITamento, secondo quanto sancito dal Piano Sanitario Nazionale, rappresenta il criterio per poter erogare prestazioni diagnostiche e terapeutiche nell'ambito del SSN all'interno degli atti della programmazione sanitaria. In altri termini, rappresenta il riconoscimento di prescritti e specifici requisiti in possesso di un soggetto o di una struttura e nella relativa iscrizione in un elenco di fornitori di prestazioni sanitarie, da cui possono attingere per l'utilizzazione altri soggetti (assistiti-utenti delle prestazioni sanitarie).

L'accREDITamento, rilasciato alle strutture pubbliche e private e ai professionisti che ne facciano richiesta, risulta subordinato alla loro rispondenza ai requisiti ulteriori di qualificazione, alla loro funzionalità rispetto agli indirizzi di programmazione sanitaria, alla verifica positiva dell'attività svolta e dei risultati raggiunti.

È possibile pensare ad un accREDITamento anche per le strutture che si occupano della gestione delle complicanze agli arti inferiori nel soggetto diabetico e per ognuna delle attività di cui essa si compone: lo screening, la diagnostica strumentale di 2° e 3° livello, il trattamento ambulatoriale, in ricovero ordinario o in day-hospital, il Day-Surgery e la chirurgia ambulatoriale. Ognuna di queste attività necessita di procedure scritte o documentate nelle quali sia indicato chi fa, cosa fa, come viene fatto, dove, quando, perché, e chi è il responsabile dell'attività descritta.

L'accreditamento può essere Istituzionale o Professionale, il primo sarà obbligatorio ma indicherà solo dei requisiti *aspecifici* per la gestione del piede diabetico. L'accreditamento professionale può essere invece un'opportunità perché consentirebbe di elaborare requisiti *specifici, strutturali, organizzativi, tecnologici, scientifico-professionali* dettagliati non solo per ogni ambito di attività ma anche per livelli di gestione di piede diabetico. In altri termini, ogni livello di gestione delle complicanze agli arti inferiori (*1° livello, 2° livello, 3° livello*), per essere definito tale deve risultare in possesso di prescritti e specifici requisiti.

L'accreditamento professionale può essere proposto ed elaborato dal Gruppo di Studio Interassociativo Piede Diabetico SID/AMD in modo tale da:

- Consentire la legittimazione di chi governa/coordina la presa in carico globale del piede diabetico;
- Definire le regole condivise delle varie discipline che partecipano al processo di gestione;
- Consentire lo sviluppo di *sistemi di misurazione* per l'appropriatezza diagnostico-terapeutica;
- Dettare le regole/vincoli per un sistema "ECM" per il piede diabetico sia come partecipanti che come erogatori;
- Creare infine le condizioni per un recepimento a livello legislativo-istituzionale.

Il documento di consenso internazionale può da questo punto di vista costituire un punto di riferimento, ed essere considerato come la parte, o almeno una delle parti cui attingere per iniziare il percorso di accreditamento specifico a questa specialità.

Attuazione delle linee guida

Le linee guida messe in pratica e efficaci richiedono che le strategie e le strategie e le strategie comprendono promotori locali incontri di tutti i piani di assistenza o servizi strutturali nelle cartelle cliniche e nei servizi e nei servizi e le strategie richiedono riscontri solleciti e specifici. Perciò le linee guida richiedono che le strategie debbano essere adattate alle circostanze locali.

È più probabile che le linee guida siano efficaci quando tengono conto delle circostanze locali, quando vengono diffuse da un intervento educativo e quando vengono messe in pratica attraverso promemoria specifici per ogni paziente, che fanno riferimento direttamente all'attività professionale.

Le grandi differenze che si riscontrano tra le diverse nazioni per quanto concerne i mezzi e le infrastrutture sanitarie fanno sì che sia fondamentale che queste linee guida vengano adattate alle circostanze locali. Se si vuole che abbiano successo, devono essere introdotte al fianco di strategie per l'educazione e per la messa in pratica.

Raccomandiamo l'utilizzo di:

“pinion leader” e “promotori”, sia a livello nazionale sia locale. A livello nazionale le linee guida dovrebbero essere sponsorizzate dall'associazione nazionale sul diabete, se ne esiste una; se non esiste, le linee guida dovrebbero essere “promosse” da uno o più clinici di reputazione nazionale. A livello distrettuale, il diabetologo o i diabetologi locali potrebbero assumersi la responsabilità di sovrintendere alla realizzazione delle linee guida. Tuttavia, è importante che l'attuazione delle linee guida sia multidisciplinare, poiché esse richiederanno spesso cambiamenti nella pratica e negli atteggiamenti che possono influenzare più di un gruppo professionale.

Riorganizzazione delle cartelle cliniche per fornire sia piani di assistenza dettagliati o almeno suggerimenti specifici a proposito delle azioni che si devono compiere durante la consultazione. Nel caso in cui non vengano tenute le cartelle cliniche, dovrebbe essere effettuata una revisione annuale, utilizzando una lista di compiti da svolgere e di azioni da intraprendere.

Incontri divulgativi. È più verosimile che le linee guida siano messe in pratica con successo, qualora vengano presentate agli utenti finali sul loro posto di lavoro da parte di un'equipe multidisciplinare che possa sia spiegare il fondamento logico sotteso dalle linee guida sia come utilizzarle nella pratica di tutti i giorni.

La revisione e la verifica clinica sono fondamentali per controllare l'adesione alle cure e l'efficacia del processo di cura e gli esiti della cura stessa. Se un qualche aspet-

to delle linee guida si dimostra impraticabile nella realtà locale, questo può essere identificato attraverso la verifica e successivamente possono essere applicate le modifiche adatte al caso. Revisione regolare è utile anche per rinforzare l'attuazione iniziale, sebbene l'utente finale debba beneficiare sollecitamente delle modifiche che riguardano più specificamente le procedure.

È difficile che possano risultare efficaci quelle linee guida che sono giunte all'utente finale senza una formale strategia per la loro implementazione e senza regolare verifica.

Bibliografia

Numero di capitolo corrispondente

1	Il piede diabetico, una sfida per operatori e amministratori sanitari	4
2	Definizioni e principi generali	8
3	Epidemiologia del piede diabetico	14
4	Fattori sociali ed economici	19
5	Fisiopatologia dell'ulcerazione del piede	36
6	Neuropatia diabetica	41
7	Vasculopatia periferica e diabete	46
8	Biomeccanica e calzature	62
9	L'ulcera del piede diabetico - Esiti e trattamento	70
10	Infezioni del piede diabetico	79
11	Osteoartropatia neuropatica	87
12	Amputazioni nei pazienti diabetici	92
13	Come prevenire i problemi del piede	97
14	Organizzazione della cura del piede	107
15	Attuazione delle linee guida	118
7	Assessment of Peripheral Vascular Disease in Diabetes. Report of an international workshop. Circulation 1993; 88: 819-828.	
5	Abbott CA, Vileikyte L., Williamson S et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. Diabetes Care 1998; 7:1071-1075.	
7	Abbott RD et al. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening and myocardical infarction. The Framingham Study. Atherosclerosis 1988; 8:207-211.	
12	Albrechtsen SB, Henriksen BM, Holstein P. Minor amputations after revascularization for gangrene, Acta Orthop. Scand 1997; 68 (3):291-293.	
3,5,6	Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD, Stenström A. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. J. Diabetes Complic 1990; 4:21-25.	
1,4	Apelqvist J, Ragnarsson-Tennvall G, Persson U, Larsson J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting - an economic analysis of primary healing and healing with amputation. J Int Med 1994; 235:463-471.	
1,4	Apelqvist J, Larsson J, Ragnarsson-Tennvall G, Persson U. Long term costs in diabetic patients with foot ulcers. Foot and Ankle. 1995; 16:388-394.	
3,9,10	Apelqvist J. Wound Healing in diabetes: outcome and costs. Clin Podiatr Med Surg 1988;15:21-40.	
2,9	Apelqvist J, Agardh C-D. The association between clinical factors and outcome of diabetic foot ulcers, Diabetes Res. Clin. Pract. 1992; 18:43 -53.	
2,9	Apelqvist J, Larsson J, Agardh C-D. The importance of peripheral pulses, peripheral oedema and local pain in the outcome of diabetic foot ulcers, Diabetic Med. 1990; 7:590-594.	
2,9	Apelqvist J, Larsson J, Agardh C-D. Medical risk factors in diabetic patients with foot ulcers and severe peripheral vascular disease and their influence on outcome, J. Diabetic Compl. 1992; 6:167-174.	
4,9,12,13	Apelqvist J, Larsson J, Agardh C-D. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers, J. Int. Med. 1993; 233:485-491.	

- 7,9 Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, Stenström A, Agarth C-D. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. *Diabetic Care* 1989; 12:373-378.
- 5,6,8 Arkkila PET, Kantola IM, Viikari JSA. Limited Joint Mobility in Non-Insulin Dependent Diabetic (NIDDM) Patients: Correlation to Control of Diabetes, Atherosclerotic Vascular Disease and Other Diabetic Complications, *Journal of Diabetes and Its Complications* 1997; 11(4):208-217.
- 5,6 Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Who is at risk for diabetic foot ulceration? *Clin Podiatr Med Surg* 1998; 1:11-19.
- 9,10 Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth infection and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;5:855-859.
- 11 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* 1997; 14:357-363.
- 7 Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond. *Am. J. Epidemiol* 1989; 129:249-259.
- 12,14 Bakker K, Dooren J. Een gespecialiseerde voetenpolikliniek voor Diabetespatiënten vermindert het aantal amputaties en is kostenbesparend, *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138:565-569 (English abstract).
- 7,10 Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ et al. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems, *J. of Vasc. Surg.* 1995; 22(4):485-490.
- 9,10,11 Balsells M, Viace J, Millan L et al. Prevalence of osteomyelitis in non-healing foot ulcers: Usefulness of radiologic and scintigraphic findings. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 2:123-127.
- 5,9,13 Barnett SJ, Shield JPH, Potter MJ, Baum JD. Foot pathology in insulin dependent diabetes, *Arch. Dis Child* 1995; 73:151-153.
- 5,13 Birke JA, Rolfsen RJ. Evaluation of a Self-administrated Sensory Testing Tool to Identify Patients at Risk of Diabetes-Related Foot Problems, *Diabetes Care* 1998; 21(1):23-25.
- 3 Borssen B, Bergenheim T, Lithner F. The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15-50 years. *Diabet Med* 1990; 7:438-444.
- 5,6 Boulton AJM. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetic Med.* 1996; 13 (suppl. 1):S12-S16.
- 6, Boulton AJM, Gries FA, Iervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Med* 1998; 15:508-514.
- 8 Boulton AJM, Veves AM, Young MJ. Etiopathogenesis and management of abnormal foot pressures. In: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH. Eds. *The Diabetic Foot* 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993:233-246.
- 7 Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeen RL, Smith DG. Diagnostic Utility of the History and Physical Examination for Peripheral Vascular Disease among Patients with Diabetes Mellitus, *J. Clin. Epidemiol* 1997; 50(6):659-668.
- 9 Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased Mortality Associated with Diabetic Foot Ulcer, *Diabetic Medicine* 1996; 13:967-972.
- 11 Bradshaw TW. Aetiopathogenesis of the Charcot foot: an overview, *Pract Diabetes Int* 1998; 15(1).
- 8 Breuer U. Diabetic patients compliance with bespoke footwear after healing of neuropathic ulcers. *Diabetes Metabol* 1994; 20:415-419.
- 5,10 Bridges RM Jr, Deitch EA. Diabetic Foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin N Am* 1994; 74(3):537-585.
- 4 Brod M. Quality of life issues in patients with diabetes and lower extremity ulcers: patients and care givers. *Qual Life Res* 1998; 4:365-372.
- 2,7 Second European Consensus Document on Chronic Ischaemia., *Eur. J. Vasc. Surg.* 1992; 6 (suppl. A).
- 10 Cabalero E, Frykberg RG. Diabetic foot infections *J Foot Ankle Surg* 1998; 3:248-255.

- 8 Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes, *New England Journal of Medicine* 1994; 331(13):854-860.
- 5,8,9 Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Caputo GM. The non-healing diabetic wound: fact or fiction? *Osteotomy Wound Manage* 1998; 44 (suppl 3a):6-13.
- 8 Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Caputo GM. Biomechanical aspects of diabetic foot disease: aetiology, treatment and prevention. *Diabetic Med.* 1996; 13(Suppl. 1):S17-S22.
- 8 Cavanagh PR, Simoneau GG, Ulbrecht JS. Ulceration, unsteadiness and uncertainty: The biomechanical consequences of diabetes mellitus. *J Biomechanics* 1993; 26 (Suppl):23-40.
- 8 Chantelau E, Breuer U, Leisch AC et al. Outpatient treatment of unilateral diabetic foot ulcers with half shoes. *Diabetic Med* 1993; 10:267-270.
- 8 Chantelau E, Haage P. An audit of cushioned diabetic footwear: Relation to patient compliance. *Diabetic Med* 1994; 11:114-116.
- 10 Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhöfer F et al. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcer in diabetes: a controlled trial, *Diabetic Med* 1996; 13:156-159.
- 15 Clarke EAM. The prevalence of foot problems in Black South Africans with diabetes: a pilot study. BSc(Hons) Report, University of Brighton, 1998.
- 8 Coleman WC. Footwear in a management program for injury prevention. In: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH (Eds.). *The Diabetic foot*. 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993, 531-547.
- 14 Connor H. Factors determining prescribers' satisfaction with orthotic services. *Pract. Diabetes Int* 1997; 14:103-104.
- 14 Connor H. Prevention of diabetic foot problems: identification and team approach. In: Boulton AJM, Connor H and Cavanagh PR (Eds.). *The Foot in Diabetes*, 2nd ed., Wiley, Chichester, 1994, pp.57-67.
- 15 Cowan JA, Heckerling PS, Parker TB. Effect of a fact sheet reminder on the performance of periodic health examination. A randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 1992; 8:104-109.
- 9,13 Crane M, Branch P. The healed diabetic foot: What next? *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 1998; 15:155-174.
- 10 Criado E et al. The Course of Severe Foot Infection in Patients with Diabetes, *Surg. Gynecol. & Obstet.* 1992; 175:135-140.
- 7,9 da Silva AF, Desgranges P, Holdsworth J et al. The management and outcome of critical limb ischemia in diabetic patients: Results of a National Survey, *Diabetic Medicine* 1996; 3:726-28.
- 9 Day MR, Fish SE, Day RD. The use and abuse of wound care materials in the treatment of diabetic ulcerations, *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 1998; 15:139-150.
- 9 DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 1993; 329:977-986.
- 13 De Heus-van Putten MA, Schaper NC, Bakker K. The clinical examination of the diabetic foot in daily practice, *Diabet. Med.* 1996; 13 (suppl.):S55-S57.
- 5 Delbridge L, Ctercteko G, Fowler C, Reeve TS, LeSquesne LP. The aetiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot. *Br J Surg* 1985; 72:1-6.
- 3,9 De Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkel D, Heine RJ. The prevalence and determinants of foot ulceration in type 2 diabetic patients in a primary health care setting, *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 35:149-156.
- 14 Ebskov LB. Epidemiology of lower limb amputation in diabetics in Denmark, *Int. Orthop.* 1991; 15:285-288.
- 12 Ebskov LB, Schroeder TV, Holstein P. Epidemiology of leg amputation: the influence of vascular surgery, *Br. J. Surg.* 1994; 81:1600-1603.
- 4,10 Eckman MH, Greenfield S, Mackay WC et al. Foot infections in diabetic patients: decision and cost-effectiveness analyses. *JAMA* 1995; 273:712-720.

- 6,13 Edelman D, Sanders LJ, Pogach L. Reproducibility and accuracy among primary providers of a screening examination for foot risk among diabetic patients. *Prev Med* 1998; 2:274-278.
- 9,13 Edelman D, Hough DM, Glazebrook KN, Oddone EZ. Prognostic Value of the Clinical Examination of the Diabetic Foot Ulcer, *J. Gen. Intern. Med.* 1997; 12:537-543.
- 4,9,13 Edelman D, Oddone EZ, Matchar DB. Clinical and radiographic findings that lead to intervention in diabetic patients with foot ulcers, *Diabetes Care* 1996; 19 (7):755-757.
- 9 Edelson GV. Systematic and nutritional considerations in diabetic wound healing. *Clin Podiatr Med Surg* 1998; 1:41-48.
- 14 Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cottom LT, Watkins PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialised foot clinic, *Q.J. Med. New Series* 1986; 60:763-771.
- 14 Edmonds M, Boulton A, Buckenham T, Every N, Foster A et al. Saint Vincent and improving diabetes care - Report of the diabetic foot and amputation group, *Diabetic Med* 1996; 13(suppl 1): S27-S42.
- 13 Edmonds ME, van Acker K, Foster AVM. Education and the diabetic foot. *Diabet Med.* 1996; 13(suppl.):S61-S64.
- 7 Edmonds ME, Walters H. Angioplasty and the diabetic foot, *Vascular Medicine Review* 6: 205-214, 1995.
- 3,4,13 El-Shazly M, Abdel-Fattah M, Scorpiglione N et al. Risk Factors for Lower Limb Complications in Diabetic Patients, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 1998; 12:10-17.
- 12 Eneroth M, Apelqvist J, Larsson J, Persson B. Improved wound healing in transtibial amputees, *Int. Orthop.* 1997; 21:104-108.
- 10 Eneroth M, Apelqvist J. Clinical Characteristics and outcome in diabetic patients with deep foot infections. *Foot and Ankle* 1997; 18:716-722.
- 7 Estes JM, Pomposelli jr FB. Lower extremity arterial reconstruction in patients with diabetes mellitus, *Diab. Med.* 1996; 13:43-57.
- 9 Faglia E, Favales F, Aldeghi A et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in the treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996; 19:1338-1343.
- 7 Faglia E, Favales F, Quarantiello A et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcer. *Diabetes Care* 1998; 4:625-630.
- 9,12,14 Faglia E, Favales F, Aldeghi A et al. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinant for major amputation. *J Diabetes Compl* 1998; 2:96-102.
- 13 Falkenberg M. Metabolic control and amputations among diabetics in primary health care- a population based intensified program governed by patient education. *Scand Prim Health Care* 1990; 8:25-29.
- 15 Feder J, Griffiths C, Highton C et al. Do clinical guidelines introduced with practice based education improve care of asthmatic and diabetic patients? A randomized controlled trial in general practices in East London. *BMJ* 1995; 311:1473-1478.
- 13,14 Frykberg RG. The team approach in diabetic foot management. *Adv Wound Care* 1998; 11(2):71-77.
- 9 Gentzkow G, Iwasaki SD, Hersho KS et al. Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996; 19(4):350-354.
- 9,10,11,12 Giacalone VF, Krych SM, Harkless LB. The University of Texas Health Science Centre at San Antonio: Experience with foot surgery in diabetics, *J. of Foot and Ankle Surg.* 1994; 33,(6):590-597.
- 10 Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 1997; 350:855-859.
- 10 Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM et al. Use of ampicillin/ulbactam versus imipenem /cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994; 18:683-693.

- 10 Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K et al. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients, JAMA, 1995; 273:721-723.
- 5,9 Hehenberger K, Kratz G, Hansson A, Brismar K. Fibroblasts derived from human chronic diabetic wounds have a decreased proliferation rate, which is recovered by the addition of heparin. J Dermatol Sci 1998; 2:144-151.
- 5,9 Hehenberger K, Hansson A. High glucose in the use growth factor resistance in human fibroblast can be reversed by antioxidants and protein kinase C-inhibitors. Cell Biochem 1997; 3:197-201.
- 9 Hehenberger K, Heilborn JD, Brimar K, Hansson 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 1998; 6(2):135-141.
- 7 Holstein P. The distal blood pressure predicts healing of amputations on the feet. Acta Orthop Scand 1984; 55:227-233.
- 12 Holstein P. Minor amputations after revascularization for gangrene in diabetics. In: Murdoch G, Bennet A & Wilson A (Eds). "Amputation - Surgical practice and patient management". Butterworth and Heinemann, Oxford, 1996; 277-282.
- 12 Holstein P, Ellitsgaard N, Sørensen S, Bornefeldt Olsen B, Black E, Ellitsgaard V, Perrild H. The number of amputations has decreased. Nord. Med. 1996; 11:142-144.
- 7 Holstein P, Trap-Jensen J, Bagger H, Larsen B. Skin perfusion pressure measured by isotope washout in legs with occlusive arterial disease. Clin Physiol 1983; 3:313-324.
- 3 Holzer SE, Camerota A, Marteus L, Cuerdon T, Crystal-Peters J, Zagari M. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. Clin Ther 1998; 1:169-181.
- 10 Hughes CE, Johnson CC, Bamberger DM et al. Treatment and long-term follow-up of foot infections in patients with diabetes of ischemia: A randomized, prospective, double-blind comparison of cefoxitin and ceftizoxime. Clin Therapeut 1987; 10:36-49.
- 9 Jeffcoate WJ, MacFarlane RM, Fletcher EM. The description and classification of diabetic foot lesions. Diabetic Med 1993;10:676-679.
- 7 Jorreskog G, Brismar K, Fagrell B. Pronounced skin capillary ischemia in the feet of diabetic patients with bad metabolic control. Diabetologia 1998; 4:410-415.
- 5,7 Jorreskog G, Brismar K, Fagrell B. Skin capillary circulation is more impaired in the toe of diabetic patients with peripheral disease. Diabetic Med 1995; 12:36-41.
- 6 Katoulis EC, Ebdon-Parry M, Lanshammar H, Vilekyte L, Kulkarni J, Boulton AL. Gait abnormalities in diabetic neuropathy. Diabetes Care 1997; 12:1904-1907.
- 13,14 Klenerman L, McCable C, Cogley D, et al. Screening for patients at risk of diabetic foot ulceration in a general outpatient clinic. Diabetic Med 1996; 13:561-563.
- 3,4 Kumar S, Ashe HA, Parnell LN. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population based study. Diabetic Med. 1994; 11:480-484.
- 6 Kumar S, Fernando DJS, Veves A et al. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. Diabetes Res Clin. Pract 1991; 13:63-68.
- 5,9 Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. Am J Surg 1998; 176(suppl 2a):11-19.
- 9 Landau Z. Topical hyperbaric oxygen and lower energy laser for the treatment of diabetic foot ulcers. Arch Orthop Trauma Surg 1998; 3:156-158.
- 7 Larsen P, Holstein P, Deckert T. Limb salvage in diabetics with foot ulcers. Prost. Orthot. Int. 1989; 13:100-103.
- 3,12 Larsson J, Agardh C-D, Apelqvist P, Stenström A. Long term prognosis after amputation in diabetic patients. Clin Orthop 1998; 350:149-158.
- 7 Larsson J, Apelqvist J, Castenfors J, Agardh CD, Stenström A. Distal blood pressure as a predictor for the level of amputation in diabetic patients with foot ulcer. Foot and Ankle 1993; 14:247-253.

- 2,3,10,12 Larsson J, Apelqvist J. Towards less amputations in diabetic patients, *Acta Orthop. Scand.* 1995; 66(2):181-192.
- 2,3,14 Larsson J, Apelqvist J, Agardh C-D, Stenström A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabetic Med.* 1995; 12:770.
- 4,9,13 Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical Criteria for Screenings Patients at High Risk for Diabetic Foot Ulceration. *Arch. Intern. Med* 1998; 15, jan. 26:157-162.
- 4 Lavery LA, Van Houtum WH, Armstrong DG. Institutionalization following diabetes-related lower extremity amputation study. *Diabetic Med.* 1995; 12:14-18.
- 3,16 The LEA Study Group. Comparing the incidence of lower extremity amputations across the world: the global lower limb extremity amputation study, *Diabetic Med.* 12:14-18.
- 13 Leavy LA. Epidemiology on mycomycosis in special risk populations. *J Am Podiatr Med Ass* 1997; 12: 540-550.
- 7 Lee HM, Wang Y, Sostman HD et al. Distal lower extremity arteries: evaluation with two dimensional of MR digital subtraction angiography. *Radiology* 1998; 2:505-512.
- 10 Le Froock JL, Joseph WS. Bone and soft-tissue infections of the lower extremity in diabetics. *Clin. Pod. Med. Surg.* 1995; 12:87-103.
- 12 Lehto S, Pyörälä K, Ronnemaa T, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1988; 11(2):111-115.
- 7 Lepentalo M, Kangas T, Pietilä J, Schenin TM. Non-invasive characterisation of angiopathy in the diabetic foot. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1988; 2:41-44.
- 9 Leslie C, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1988; 11(2):111-115.
- 10 Lipsky BA, Baker PD, London GC, Fernau R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: A comparison of two parenteral-to-oral regimens. *Clin Infect. Dis* 1997; 24:643-648.
- 10 Lipsky BA. Osteomyelitis of the Foot in Diabetic Patients. *Clinical Infectious Disease* 1997; 25:1318-1326.
- 3,4,13 Litzelman DK, Marriot DJM, Vinicor F. Independent Physiological Predictors of Foot Lesions in Patients with NIDDM, *Diabetes Care* 1997; 20; 8:1273-78.
- 8,13 Litzelman D, Marriot DJM, Vinicor F. The role of the footwear in the prevention of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:156-162.
- 4,13 Litzelman D, Slemenda W, Langefeld C, Hays L, Welch A, Bild D et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patient with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann of Intern Med* 1993; 119:36-41.
- 7 LoGerfo FW, Cofmann JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implication for foot care. *New Engl. J. Med.* 1984; 311:1615-1619.
- 7,9 LoGerfo FW, Gibbons GW et al. Trends in the Care of the diabetic foot. Expanded role of arterial reconstruction, *Arch. Surg.* 1992; 127(5):617-620.
- 15 Lomas J, Enkin M, Anderson GM, Hannah WJ, Vayda E, Singer J. Opinion leaders versus audit and feedback to implement practice guidelines. Delivery after previous caesarean section. *JAMA* 1991; 265:2202-2207.
- 4,13,14 Lowe JM, Bowen K. Evaluation of a diabetes education program in Newcastle, NSW. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 38:91-99.
- 12 Luther M. The influence of arterial reconstructive surgery on the outcome of critical leg ischemia. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:682-689.
- 14 Malone JM, Snyder M, Anderson G, Bernhard VM, Holloway GA, Brunt TJ. Prevention of amputation by diabetic education. *Amer. J. Surg.* 1989; 158:520-523.
- 3,4,14 McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a Diabetic Foot Screening and Protection Program. *Diabetic Medicine* 1998; 15:80-84.

- 3,4,9 Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. *Diabetic Med* 1997; 14:867-870.
- 9,12 Mayfield JA, Reiber GE, Nelson RG, Greene T. A foot risk classification system to predict diabetes amputations in Pima Indians. *Diabetes Care* 1996; 19(7):704-709.
- 6,13 McGill M, Molyneaux L, Yve DK. Use of the Semmes-Weinstein 5,07/10 gram monofilament (the long and the short of it). *Diabet Med* 1998; 15(7):615-617.
- 4,9 McIntyre Bridges jr R, Deitch EA. Diabetic Foot Infections. Pathophysiology and Treatment. *Surg. Clinics of North America* 1994; 74(3): 537.
- 5,6 McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JA et al. The independent contribution of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. *Diabetes Care*, 1995; 18:216-219.
- 9 Morris AD, McAlpine R, Steinke D. Diabetes and lower limb amputations in the community. A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 1998; 5:738-743.
- 8 Mueller MJ. Therapeutic footwear helps protect the diabetic foot. *JAMA* 1997; 87:360-364.
- 15 Mugford M, Banfield P, O'Hanlon M. Effects of feedback of information on clinical practice: a review. *BMJ* 1991; 303:398-402.
- 5,6 Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJM. The Association between Callus Formation, High Pressure and Neuropathy in Diabetic Foot Ulceration. *Diabetic Medicine* 1996; 13:979-982.
- 9 Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. *Artif Organs* 1997; 21:1203-1210.
- 3 Neil HAW, Thompson AV, Thorogood M, Fowler GH, Mann JL, Diabetes in the elderly: the Oxford community diabetes study. *Diabetic Med* 1989; 6:608-613.
- 15 Nuffield Institute for Health, University of Leeds, UK. Implementing Clinical Practice Guidelines: can guidelines be used to improve clinical practice? *Effective Health Care* 1994; 81-12.
- 9 Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK. Physiology of the Chronic Wound. *Clin Plast. Surg* 1998; 25(3) 341-356.
- 7 Padberg FT, Back TL, Thompson PN, Hobson RW. Transcutaneous Oxygen (TcPO₂) estimates probability of healing in the ischemic extremity. *J. Surg. Res.* 1996; 60:365-369.
- 3,4 Payne CB, Scott RS. Hospital discharge for diabetic foot disease in New Zealand. 1980-1993. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998; 1:69-74.
- 9,10 Piaggese A, Schipani E, Campi F et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcer: A randomized trial. *Diabetic Med.* 1998; 5:412-417.
- 5 Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways of diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care*, 1990; 13:516-521.
- 9 Pham HT, Economides PA, Veves A. The role of endothelial function on the foot: microcirculation and wound healing in patients with diabetes. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 1998; 15:85-94.
- 13 Pieber TR, Holler A, Siebenhofer A, Brunner GA, Semlitsch, Schatttenberg S, Zopotoczky, Rainer W, Krejs GA. Evaluation of a structured teaching and treatment programme for type 2 diabetes in general practice in a rural area of Austria. *Diabet. Med.* 1995; 12:349-354.
- 12 Pinzur M, Kaminsky M, Sage R, Cronin R, Osterman HJ. Amputations at the middle level of the foot. *Bone Joint Surg. (AM)* 1986; 68 (7):1061-1064.
- 1,3,4 Ragnarsson-Tennvall G, Apelqvist J. Cost-effective management of diabetic foot ulcers. *Pharmacoeconomics* 1997; 12:42-53.
- 7 Rayman G, Malik RA, Sharma AK, Day JL. Microvascular response to tissue injury and capillary ultrastructure in the foot of Type 1 diabetic patients. *Clin. Sc (Colch)* 1995; 89(5):467-474.
- 1,3,4 Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcer. *Am J Surg* 1998; 176(suppl 2a):5-10.
- 1,3,4 Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. *Diabetes in America* 2nd ed. Washington, ED: DHHS; 1995.

- 9 Reiber GE et al. Risk factors for amputations in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann. Int. Med.* 1992; 117 (2):97-105.
- 9 Richard J, Parer-Richard C, Davies JP et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. *Diabetes Care* 1995; 18(1):64-69.
- 13 Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at risk for lower-extremity amputation in a primary healthcare setting. *Diabetes Care* 1992; 15:1386-1389.
- 3,13 Romano G, Moretti G, Di Benedetto A et al. Skin lesion in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 28:101-106
- 9,13 Ronnema T, Hamalainen H, Toikka T, Liukkonen I. Evaluation of the impact of podiatrist care in the primary prevention of foot problems in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1997; 20(12):1833-1837.
- 7 Rutherford RB, Preston Flanigan D, Gupta SK et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischaemia. *J. Vasc. Surg.* 1986; 4:80-94.
- 9,11 Sammarco GJ, Conti SF. Surgical treatment of neuropathic foot deformity. *Foot and Ankle Int* 1998; 19(2):102-109.
- 11 Sanders LJ, Frykberg RG. Diabetic neuropathic osteoarthropathy: the Charcot foot. In: Frykberg RG. (Ed). *The High Risk Foot in Diabetes Mellitus*. New York, NY, Churchill Livingstone 1991; 297-338.
- 11 Schon LC, Easley ME, Weinfeld SB. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *Clin Orthop* 1998; 349:116-131.
- 11 Selby PL, Young MJ, Boulton AJM. Bisphosphonates: A new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy? *Diabetic Med.* 1994; 11:28-31.
- 7,12 Selby JV, Zhang D. Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18(4):509-516.
- 9 Silhi N. Diabetes and wound healing. *J Wound Care* 1998; 7(1):47-51.
- 9 Slovenkai MP. Foot problems in diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82(4):949-971.
- 7 Smith FTC, Shearman CP, Simms MH, Gwynn BR. Falsely elevated ankle pressures in severe leg ischaemia: the pole test - an alternative approach. *Eur. J. Vasc Endovasc. Surg.* 1994; 8:408-412.
- 16 Spichler ERS, Spichler D, Martins CSF, Franco LJ et al. Diabetic lower extremity amputation in Rio de Janeiro. *Diabetologia* 1998; 81:29-36.
- 13,14 Sriussadaparn S et al. Behavior in Self-care of the foot and foot ulcers in Thai non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Med. Assoc. Thai* 1998; 81:29-36.
- 9 Steed D, Goslen J, Holloway G et al. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1992; 15(11):1598-1604.
- 10 Tan JS, Wishow RM, Talan DA, Duncanson FP, Nordern CWI. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-toxobactam versus ticarcillin-clavulanate. *Antimicrob Agents Ch* 1993; 37:1580-1586.
- 5,6 Thivolet C, El Farkh J, Petiot A et al. Measuring vibration sensations with graduated tuning fork: simple & reliable means to detects diabetic patients at risk of neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1990; 13(10):1077-1080.
- 5,7,9 Tooke JE, Brash PD. Microvascular aspects of diabetic foot disease. *Diab. Med.* 1996; 13:26-29.
- 8 Tovey FI. The manufacture of diabetic footwear. *Diabetic Med.* 1984; 1:69-71.
- 7 Ubbink DTh, Kitslaar PHEJM, Tordoir JHM, Reneman RS, Jacobs MJHM. Skin microcirculation in diabetic and non-diabetic patients at different stages of lower limb ischaemia. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1993; 7(6):659-666.
- 8 Uccioli L, Aldeghi A, Faglia E et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1995; 18:1376-1378.
- 9 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 (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.

- 3 Van Houtum WH, Lavery LA, Harkles LB. The cost of diabetes-related lower extremity amputations in the Netherlands. *Diabetic Med* 1995; 12:777-781.
- 3,4 Van Houtum WH, Lavery LH, Harkles LB. The cost of diabetes-related lower extremity amputations in the Netherlands. *J Diabetes Compl* 1996; 10:325-330.
- 1,3,4 Van Houtum WH, Lavery LH. Outcomes associated with diabetes-related amputations in the Netherlands and the State of California. *J Int Med* 1996; 10:325-330.
- 7 Vayssariat M, Gouny P, Cheyne C, Gaitz JP, Baudot N, Nussaume O. Haemodynamics of patients with severe lower limbs arterial disease: the critical aspect of critical ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1997; 14:284-289.
- 5 Veves A, Akbari CM, Primavera J et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy vascular disease and foot ulceration. *Diabetes* 1998; 3:457-463.
- 5,6,13 Vilekyte L, Hutchings G, Hollis S et al. The tactile circumferential discriminator: A new, simple screening device to identify diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 1997; 20(4):623-626.
- 7 Wagner FW. The Dysvascular foot. A system for diagnosis and treatment. *Foot and Ankle* 1981; 2: 64-122.
- 3 Walters DA, Gatling W, Mullee MA et al. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community based study with comparison to a non-diabetic group. *Diabetic Med.* 1992; 9:354-358.
- 9 Wieman TJ, Smiell JM, Yachin S. Efficacy and safety of topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21:822-827.
- 5,6 Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The prediction of neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. *Diabetes Care*, 1994; 17:557-561.

Illustrazioni fornite da

J. Apelqvist

K. Bakker

J. Dooren

A. Foster

C.V. Krishnaswami

N.S. Murali

M.H. Nabuurs-Franssen

A. Piaggese

H.C. Pedrosa

J.A. Rauwerda

N.C. Schaper

M. Spraul

A endice

ALLEGATO I



REGIONE TOSCANA GIUNTA REGIONALE

ESTRATTO DAL VERBALE DELLA SEDUTA DEL 09-12-2003 (punto N. 26)

Delibera N. 1304 del 09-12-2003

Proponente
ENRICO ROSSI

DIPARTIMENTO DIRITTO ALLA SALUTE E DELLE POLITICHE DI SOLIDARIETÀ

Pubblicità/Pubblicazione: Atto soggetto a pubblicazione integrale

Dirigente Responsabile: Laura Tramonti

Estensore: Cristina Pestellini

Oggetto:

Linee organizzative per la gestione del piede diabetico.

Presidente della seduta: CLAUDIO MARTINI

Segretario della seduta: CARLA GUIDI

Presenti:

TITO BARBINI

CHIARA BONI

SUSANNA CENNI

RICCARDO CONTI

TOMMASO FRANCI

MARCO MONTEMAGNI

ANGELO PASSALEVA

ENRICO ROSSI

Assenti:

PAOLO BENESPERI

AMBROGIO BRENNI

MARIA CONCETTA ZOPPI

ALLEGATI N°: 1

ALLEGATI:

Denominazione	Pubblicazione	Tipo di trasmissione	Riferimento
A	Si	Cartaceo+Digitale	Linee organizzative

STRUTTURE INTERESSATE:

Tipo	Denominazione
Dipartimento - A.Ex.Dip.	DIPARTIMENTO DIRITTO ALLA SALUTE E DELLE POLITICHE DI SOLIDARIETÀ

Note:

LA GIUNTA REGIONALE

Vista:

- la L. 115 del 16.03.1987 “Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito”;
- la L.R. n. 14 del 22.03.1999 “Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito”;
- la deliberazione del Consiglio Regionale n° 60 del 9.04.2002 “Piano sanitario regionale 2002/2004” che, nella specifica Azione programmata “Diabetologia”, prevede che la Giunta Regionale emani direttive atte a perseguire specifici obiettivi fra cui “la contestualizzazione di linee guida di prevenzione, diagnosi tempestiva e cura”;

Considerato che fra le complicanze della malattia diabetica le più frequenti ed invalidanti sono quelle agli arti inferiori anche note come “piede diabetico”;

Rilevato che attualmente, a seguito della crescente domanda di servizi sanitari per le suddette complicanze da parte dell’utenza, molti centri diabetologici si sono in tal senso attivati;

Ritenuto quindi opportuno, al fine di omogeneizzare tale attività su tutto il territorio regionale, predisporre linee organizzative per la gestione del piede diabetico;

Atteso che la Commissione Regionale per le attività diabetologiche, costituita con deliberazione della Giunta Regionale n. 1047 del 14 Settembre 1999, ha predisposto le linee organizzative in questione, quali risultano dal testo allegato come parte integrante del presente atto;

Visto il parere favorevole espresso dal Consiglio Sanitario Regionale nella seduta dell’1.04.03;

Vista la L.R. n. 22 dell’8 Marzo 2000, in particolare l’art. 3 “Diritti dei cittadini” e l’art. 4 “percorso assistenziale”;

A Voti Unanimi

DELIBERA

- Di approvare per le motivazioni indicate in premessa le linee organizzative per la gestione del piede diabetico di cui all’allegato A che costituisce parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- Di incaricare la Direzione Generale del Diritto alla Salute e delle Politiche di Solidarietà della trasmissione del provvedimento alle Aziende Sanitarie nonché della diffusione dello stesso;

- Di pubblicare per intero, compreso l'allegato, sul BURT il presente provvedimento, soggetto a pubblicità ai sensi dell'art.2 comma 3 della L.R. 18/96 in ragione del particolare rilievo del provvedimento che per il suo contenuto deve essere portato a conoscenza della generalità dei cittadini.

SEGRETERIA DELLA GIUNTA
IL DIRETTORE GENERALE
VALERIO PELINI

Il Dirigente Responsabile
LAURA TRAMONTI

Il Direttore Generale
ALDO ANCONA

ALLEGATO A

LINEE ORGANIZZATIVE PER LA GESTIONE DEL PIEDE DIABETICO

INTRODUZIONE

Il diabete mellito rappresenta, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, una delle emergenze sanitarie per i prossimi dieci anni; infatti la occidentalizzazione dei costumi nei paesi in via di sviluppo, e la diffusione epidemica dell'obesità nei paesi sviluppati comporta un incremento costante della prevalenza della malattia diabetica, e con essa delle sue complicanze croniche. Tra queste, quelle più frequenti ed invalidanti sono senz'altro le complicanze agli arti inferiori (CAI) anche note come "piede diabetico".

Tutt'oggi infatti è responsabile della maggior parte delle amputazioni di arto inferiore nei paesi industrializzati, con un rischio relativo di 20 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Le ulcere del piede sono la causa principale di amputazione nei diabetici, e più del 90% delle amputazioni sono secondarie a lesioni del piede. Il piede diabetico rende conto del maggior numero di giorni di degenza nei pazienti diabetici, ed i costi relativi alla gestione di questi casi sono i più alti in assoluto tra quelli relativi al diabete ed alle sue complicanze. Inoltre le CAI si associano con elevata frequenza alle altre complicanze del diabete, soprattutto quelle macroangiopatiche e rappresentano un riconosciuto fattore di rischio di mortalità cardiovascolare.

La prevalenza delle CAI nei pazienti diabetici è molto elevata: circa il 50% dei pazienti con lunga durata di diabete sviluppa polineuropatia periferica, il 20% dei pazienti presenta una macroangiopatia già alla diagnosi di diabete, percentuale che sale al 60% dopo 20 anni di malattia. Il 15% dei pazienti sviluppa ulcere al piede almeno una volta nel corso della propria vita e la prevalenza di lesioni attive in una popolazione di diabetici è di circa il 5%. Oltre la metà di coloro i quali hanno avuto una prima ulcera vanno incontro a recidiva nell'arco di 5 anni.

In Toscana, regione con una popolazione intorno ai 3.650.000 di abitanti si stima che vivano circa 100.000 persone con diabete mellito. Con una prevalenza di lesioni attive in questa popolazione stimata intorno al 5%, si ha una popolazione di pazienti ulcerati di 5.000 unità.

L'incidenza di nuove ulcere nel diabete è stimata intorno 2/100 pazienti/anno, contro una incidenza attesa nella popolazione generale di 2/1000/anno. In Toscana abbiamo quindi un'incidenza attesa di 2.000 nuove ulcere diabetiche all'anno.

Gestire questa patologia in modo efficace significa individuare gli obiettivi, pianificare i percorsi diagnostici, terapeutici e di controllo, organizzare i livelli gestionali e finalizzare le risorse necessarie.

La legge regionale 115 del 4/8/89 sulla gestione del diabete in Toscana, recepita successivamente nei piani sanitari regionali e sintetizzata nella Deliberazione Regionale N. 662 del 20 Giugno 2000 sui percorsi assistenziali per i pazienti con il diabete, ha individuato un modello di organizzazione per la prevenzione, la diagnosi e la cura del dia-

bete articolato su tre livelli: un livello basale, un secondo livello ed un livello di riferimento, cui spettano, oltre le funzioni di secondo livello per la zona sanitaria di competenza, anche funzioni di indirizzo, pianificazione e sorveglianza epidemiologica sul diabete e sulle sue complicanze.

Con l'obiettivo di attuare queste funzioni nel settore specifico delle CAI, il Centro di Riferimento Regionale (CRR) per il diabete nell'età adulta, che da più di dieci anni ha sviluppato al proprio interno una attività pluri-specialistica rivolta alle CAI, in accordo con la rete dei servizi pubblici di diabetologia, ha sviluppato un piano di razionalizzazione di quanto nel settore si è andato spontaneamente sviluppando nel corso degli ultimi dieci anni in seguito alla crescente domanda di servizi da parte dell'utenza: infatti, oltre alla già citata esperienza del CRR, tra l'altro punto di riferimento nazionale per questa patologia, molti centri, su tutto il territorio regionale hanno strutturato attività analoghe a vari livelli di complessità.

OBIETTIVI

- Identificare i livelli organizzativi, tecnici ed assistenziali idonei per l'ottimizzazione della gestione del piede diabetico su tutto il territorio regionale.
- Definire i percorsi assistenziali e creare una rete di lavoro fra i centri di 1°, 2° e 3° livello, rispetto allo screening e la prevenzione, la diagnosi e la terapia del piede diabetico
- Migliorare la qualità, l'efficienza e l'efficacia delle cure per le complicanze degli arti inferiori nel paziente diabetico.

STRATEGIE OPERATIVE

La gestione delle complicanze agli arti inferiori implica un intervento interdisciplinare e interprofessionale sia per gli aspetti preventivi che diagnostici e terapeutici. Se una parte di questi interventi può essere svolta nell'ambulatorio all'interno dei Servizi di Diabetologia, i casi critici, che sono quelli più frequenti, necessitano della partecipazione del radiologo, dell'ortopedico, del chirurgo vascolare, del podologo, del dermatologo, del tecnico ortopedico, del fisiatra. La funzione di coordinatore di tutte queste professionalità spetta al diabetologo che ha la responsabilità della gestione diretta del paziente.

Se l'organizzazione ospedaliera è indispensabile nelle fasi acute, altrettanto importante appare la costituzione di una rete di collaborazione con il Territorio [Medico di Medicina Generale (MMG), assistenza domiciliare, associazioni di volontariato] per seguire nel tempo il paziente, sorvegliare l'evoluzione delle complicanze e prevenire possibili recidive.

Una delle condizioni prioritarie, per lo sviluppo di una rete assistenziale efficace, è la condivisione di un paradigma comune per la classificazione e l'inquadramento clinico

delle lesioni. È stato deciso di adottare al livello basale il criterio classificativo in sei stadi di gravità crescente, secondo Wagner, mentre, per i livelli intermedio e di riferimento è stato deciso di affiancare a questo un intervento di riclassificazione delle lesioni secondo lo schema della Texas University. Nell'**allegato A** sono descritti entrambi i criteri classificativi, unitamente alle tabelle relative.

A seconda della fase di evoluzione del processo patologico, la risposta in termini assistenziali cambierà di conseguenza per ottimizzare i risultati. Nelle fasi pre-ulcerative prevarranno le attività di screening e profilassi, nelle fasi ulcerative la cura delle lesioni e nelle fasi post-ulcerative la prevenzione delle recidive e la riabilitazione. Nella **Tabella 1** sono riportate sia le attività cliniche relative alle diverse fasi della patologia, nonché le figure professionali coinvolte. Accanto al medico di medicina generale (MMG), al diabetologo e all'infermiere professionale, si individua nel podologo con diploma universitario o laurea breve la figura di riferimento per la realizzazione delle diverse attività, sempre sotto controllo e responsabilità del medico specialista.

Tabella 1. Organizzazione operanti nelle diverse fasi e obiettivi e delle complicanze agli arti inferiori nel paziente diabetico.

Fase delle lesioni

- Pre-ulcerativa
- Ulcerativa
- Post-ulcerativa

Attività

- Screening e terapia dei fattori di rischio
- Educazione alla prevenzione

Terapia delle lesioni

- Riabilitazione
- Sorveglianza e prevenzione delle recidive

Figure professionali e strutture coinvolte

- Diabetologo, infermiere professionale, podologo, MMG
- Equipe multidisciplinare
- Podologo, tecnico ortopedico, fisiatra, MMG, assistenza domiciliare, associazioni di volontariato

LIVELLI ASSISTENZIALI DI RISPOSTA ALLA PATOLOGIA

In accordo con l'organizzazione regionale dell'assistenza al diabete si individuano tre livelli per la gestione assistenziale del piede diabetico:

- 1. Livello Basale**, identificabile con gli ambulatori divisionali di diabetologia.
- 2. Livello Intermedio**, identificabile allo stato attuale con le sezioni autonome e con le unità operative di diabetologia.

3. Livello di Riferimento, identificabile allo stato attuale con l'Unità Operativa di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera Pisana, Centro di Riferimento Regionale per il Diabete nell'Età Adulta.

Il livello di riferimento serve anche da livello intermedio nel territorio della propria azienda sanitaria locale.

Il livello basale ha come funzione principale quella di identificare e sorvegliare i pazienti a rischio di lesione, di avviare i pazienti con lesioni a livello superiore dopo un primo trattamento, e di collaborare nella sorveglianza delle recidive.

Il livello intermedio ha tra i suoi compiti la prevenzione attiva delle lesioni attraverso l'educazione dei pazienti e degli operatori, la diagnosi terapia delle lesioni in fase attiva, la riabilitazione dei pazienti nelle fasi post-ulcerativa mediante la ortesizzazione e la fisioterapia riabilitativa.

Il livello di riferimento, oltre a gestire i casi più gravi e complessi su diretto riferimento degli altri centri, svolge funzioni di indirizzo, formazione post-specialistica, sviluppo di nuove tecnologie e terapie avanzate, aggiornamento professionale, elaborazione e sviluppo di linee-guida, coordinamento ed indirizzo culturale ed organizzativo.

Ciascun livello, da quello basale a quello intermedio a quello di riferimento è parte integrante di una struttura finalizzata alla gestione del piede diabetico, denominata Rete Regionale per la Gestione del Piede Diabetico e supportata da apposite linee guida. Le procedure di riferimento dei casi devono tenere conto della prossimità territoriale per quanto riguarda il passaggio dal livello basale al livello intermedio, e della gravità del caso per il passaggio al centro di riferimento. Nella **Tabella 2** sono descritte le attività dei livelli in relazione alle tipologie principali di prestazioni: screening e prevenzione, diagnosi, terapia. Per svolgere adeguatamente le funzioni loro attribuite i diversi livelli devono adeguarsi alle necessità operative sia in termini di personale che di strumentazione che di strutture e logistica. Mentre a livello basale infatti le funzioni vengono svolte da personale non specificamente finalizzato, in ambienti non dedicati e con dotazioni strumentali basali, sia a livello intermedio che al livello di riferimento l'operatività viene assicurata da personale finalizzato in strutture dedicate.

A livello intermedio, devono essere presenti almeno un podologo ed un medico dedicati, almeno parttime, alla gestione del piede diabetico. Inoltre deve essere individuato un ambulatorio dedicato e delle strumentazioni adeguate.

A livello del centro di riferimento, un medico diabetologo responsabile, due medici diabetologi e quattro podologi dedicati a tempo pieno, oltre ad un tecnico ortopedico convenzionato esterno, per garantire un livello di operatività adeguato a soddisfare non solo le esigenze locali, ma anche quelle dei centri periferici che riferiscono i pazienti più gravi. Le dotazioni strumentali dovranno tener conto della gravità della casistica, nonché dell'aggiornamento della tecnologia e della pratica diagnostica e terapeutica specializzata.

Le dotazioni strutturali a questo livello comprendono una sala operatoria dedicata, ambulatorio, letti di degenza ordinaria, day-hospital, accesso alla diagnostica ad alta specializzazione.

Tabella 2. Atti di screening, prevenzione, diagnosi e terapia relativi alle complicanze agli arti inferiori nel diabete, di base e livelli assistenziali.

LIVELLO BASALE

- **Screening e prevenzione**

1. Buona pratica clinica ed educazione
2. Esame obiettivo orientato
3. Identificazione dei fattori di rischio e delle lesioni pre- e post-ulcerative
4. Stadiazione in classi di rischio ulcerativo
5. Sorveglianza e controllo

- **Diagnosi**

1. Esame obiettivo del piede
2. Valutazione biomeccanica basale
3. Esame podologico
4. Esame obiettivo delle lesioni
5. Classificazione delle lesioni ulcerative
6. Diagnosi delle recidive

- **Terapia**

1. Educazione terapeutica
2. Terapia dei fattori di rischio
3. Terapia locale delle lesioni pre-ulcerative
4. Primo trattamento delle lesioni ulcerative
5. Terapia sistemica (antibiotica e di supporto)

LIVELLO INTERMEDIO

- **Screening e prevenzione**

1. Quantificazione del rischio ulcerativo
2. Quantificazione del rischio di recidiva
3. Attività educativa e formativa per pazienti ed operatori professionali
4. Piano operativo gestionale
5. Scheda finalizzata
6. Sorveglianza multidisciplinare delle recidive

- **Diagnosi**

1. Valutazione quantitativa degli aspetti neurologico, vascolare e biomeccanico
2. Diagnosi differenziale delle diverse condizioni patologiche e percorsi diagnostici preferenziali
3. Riclassificazione della lesione ulcerativa
4. Quantificazione del rischio biomeccanico
5. Valutazione funzionale a fini riabilitativi

- **Terapia**

1. Terapia podologica
2. Terapia locale delle lesioni e chirurgia ambulatoriale
3. Scarico delle lesioni
4. Terapia sistemica integrata
5. Terapia ortesica
6. Gestione delle urgenze terapeutiche
7. Percorsi terapeutici
8. Terapia riabilitativa e di sostegno psicologico

segue

continua Tabella 2.

LIVELLO DI RIFERIMENTO

- **Screening e prevenzione**
 1. Riferimento culturale
 2. Formazione degli operatori
 3. Linee guida
 4. Osservatorio epidemiologico
 5. Indirizzo organizzativo
- **Diagnosi**
 1. Elaborazione di
 - procedure di riferimento
 - protocolli diagnostici
 2. Percorsi diagnostici ad alta specializzazione
 3. Coordinamento culturale interdisciplinare
- **Terapia**
 1. Formazione degli operatori sanitari
 2. Elaborazione di protocolli terapeutici
 3. Percorsi terapeutici ad alta specializzazione
 4. Gestione multidisciplinare

Nelle Tabelle 3 e 4 sono dettagliate le dotazioni strumentali e strutturali dei diversi livelli organizzativi.

Tabella 3. Dotazioni strumentali.

- **Livello Basale**
 1. Kit di primo livello
 2. Materiale educativo
 3. Procedure di riferimento ai livelli superiori
- **Livello Intermedio**
 1. Diagnostica strumentale completa
 2. Dotazioni podologiche
 3. Strumenti chirurgici
 4. Materiali per apparecchi di scarico ed ortesi
 5. Presidi terapeutici finalizzati
 6. Materiale educativo
- **Livello di Riferimento**
 1. Materiale formativo
 2. Supporti informatici
 3. Tecnologia ad alta specializzazione
 4. Strumenti diagnostici avanzati
 5. Presidi terapeutici avanzati

Tabella 4. Risorse umane e logistic e.

• **Livello Basale**

1. Gestione integrata: MMG, team diabetologico allargato, associazioni di volontariato

• **Livello Intermedio**

1. Ambulatorio dedicato
2. Equipe diabetologica ed interdisciplinare
3. Accesso alla sala chirurgica ed ai ricoveri

• **Livello di Riferimento**

1. Sala chirurgica dedicata
2. Accesso all'alta specializzazione diagnostica e terapeutica
3. Attività di ricovero diretta, anche in terapia subintensiva

INDICATORI DI PROCESSO

- Collocazione di ciascun centro nel livello assistenziale adeguato
- Adozione, da parte di tutti i centri, di un sistema omogeneo di registrazione quantitativa delle attività sul piede diabetico.
- Applicazione dei protocolli diagnostici e di trattamento concordati
- Costruzione di una rete di comunicazione tra i centri: rete informatica, registro degli indirizzi, fax, numeri telefonici utili.
- Monitoraggio epidemiologico delle complicanze agli arti inferiori, dei flussi assistenziali e dei relativi costi.

INDICATORI DI ESITO

- Epidemiologia e classificazione delle lesioni.
- Numero e livello di amputazioni nei pazienti diabetici.

FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

Per rispondere alle esigenze di formazione ed aggiornamento sui temi specifici tra gli operatori dedicati, il centro regionale di riferimento per il diabete nell'età adulta organizzerà almeno un corso monotematico annuale, orientato sulle problematiche attuali della patologia, sulle nuove tecniche di diagnosi e cura, sull'organizzazione e pianificazione dell'assistenza e sarà dedicato a medici, infermieri professionali e podologi operanti nei servizi di diabetologia della Regione Toscana.

FASI DI VERIFICA

- Basale: Censimento delle attività esistenti.
- Follow-up semestrale in occasione degli incontri di formazione continua, aggiornamento delle attività esistenti.
- Verifica bi-annuale dei requisiti organizzativi, tecnologici e strutturali dichiarati, secondo le procedure di accreditamento regionale.
- Autovalutazione periodica a campione sulla completezza della registrazione delle attività.

ALLEGATO A – CLASSIFICAZIONE DELLE LESIONI

A seconda degli elementi patogenetici che concorrono alla loro formazione le ulcere possono anche definirsi rispettivamente neuropatiche, ischemiche, neuroischemiche, tutte con possibile sovrapposizione infettiva.

Le lesioni pre-ulcerative sono rappresentate dall'ipercheratosi, dalle onicodistrofie, dall'ipotrofia cutanea, dalla disidrosi cutanea.

Le lesioni post-ulcerative sono le cicatrici e le lesioni cosiddette "di trasferimento", secondarie alle modificazioni della struttura del piede indotte dagli interventi terapeutici. La stadiazione delle lesioni del piede diabetico non è semplice, sia per le peculiarità anatomiche locali che per la complessa patogenesi multifattoriale. Sebbene siano stati elaborati nel tempo diversi sistemi per stadiare una lesione ulcerativa secondo parametri diversi, la classificazione di Wagner è quella più diffusamente accettata. Essa identifica 6 categorie di lesioni progressivamente ingravescenti, dal grado 0 al Grado 5, secondo l'interessamento dei diversi piani tissutali, la localizzazione topografica e la eventuale presenza di infezione.

La classificazione di Wagner

Grado 0: Non ulcerazioni attive, eventuali deformità o cellulite

Grado 1: Ulcera superficiale

Grado 2: Ulcera profonda fino al tendine, alla capsula articolare o all'osso

Grado 3: Ulcera profonda con ascesso, osteomielite o artite settica

Grado 4: Gangrena localizzata, all'avampiede o al tallone

Grado 5: Gangrena di tutto il piede

Al **grado 0** appartengono sia le lesioni pre- che post-ulcerative, tutte le condizioni cioè nelle quali non vi sono ancora lesioni attive, la cute non presenta soluzioni di continuità, ma vi possono essere delle deformità (alluce valgo, dita a martello) così come delle aree di ipercheratosi nelle zone di iperpressione ed eventuali aree di sofferenza da trauma da calzatura.

Le unghie, specie se distrofiche e colonizzate da miceti, possono costituire un grosso problema, poiché è possibile la infezione a partire dai margini dell'unghia distrofica (perionichia), con formazione, al di sotto del letto ungueale, di formazioni ascessuali vere e proprie, soprattutto in pazienti ischemici.

Altre tipologie di lesione appartenenti a questo grado includono: edema, deformità, disidrosi.

Ai gradi successivi appartengono le altre lesioni, che sono caratterizzate in termini di coinvolgimento delle diverse strutture anatomiche e della presenza o meno di infezione.

Nel **grado 1** la lesione è superficiale, anche se a tutto spessore; interessa infatti la cute ed il sottocutaneo, fino allo strato muscolare superficiale, e non sono interessate strutture profonde. La lesione è tipicamente localizzata in corrispondenza di una area di iperpressione sulle teste metatarsali.

Non vi è cellulite perilesionale nè altri segni di infezione, il fondo dell'ulcera è deterso, senza detriti necrotici, e duro, in relazione al trauma pressorio.

Nel **grado 2** la lesione si approfonda fino a strutture, quali tendini, capsula articolare o osso. La semplice ispezione con uno specillo metallico smusso consente di apprezzare sia l'estensione della lesione nei piani profondi, sia la presenza sul fondo di strutture cartilaginee o ossee, e l'eventuale integrità di queste o, viceversa la loro frammentazione o distruzione.

Nel **grado 3** la lesione si è infettata, dando origine ad un flemmone o ad un ascesso, con produzione di abbondante pus, che spesso non drena spontaneamente, ma permane, a formare raccolte saccate nelle zone profonde. Vi è frequentemente anche l'interessamento delle strutture osteo-articolari, con osteomielite o osteoartrite settica. La presenza di pus, di cattivo odore, di cellulite, di edema e di calore locale sono i segni della infezione, cui si possono associare lo sviluppo di gas nel sottocutaneo, con crepitio percepibile alla spremitura, fratture patologiche da osteomielite, necrosi localizzate parcellari.

L'estensione della cellulite è in genere disto-prossimale, e permette di identificare le vie di propagazione dell'infezione, che in genere avviene lungo le guaine tendinee, i legamenti, i setti fibrosi, tutte strutture avascolari, e perciò più facilmente aggredibili dagli agenti infettivi.

Grado 4: la gangrena dell'avampiede si verifica quando il processo infettivo determina una ischemia critica prolungata a carico del territorio irrorato dalle arterie terminali dell'avampiede con necrosi delle zone distali. La necrosi di per se rappresenta un terreno ideale per lo sviluppo di batteri, e tende perciò all'evoluzione "umida", con coinvolgimento delle aree adiacenti. Anche il tallone ha un circolo terminale, per cui può andare incontro a gangrena localizzata.

Grado 5: quando la necrosi umida si estende a tutto il piede si parla di gangrena del piede. In questo caso l'ipotesi conservativa deve tener conto di fattori diversi tra cui le condizioni generali del paziente, il rischio di una sepsi generalizzata durante il trattamento e la previsione di quanta parte del piede sia effettivamente possibile salvare; se sia coé un piede sufficiente a conservare la deambulazione. Anche nel caso di lesioni molto gravi localizzate prossimalmente all'articolazione tibio-astragalica, la stadiazione è al grado 5, e spesso soluzione non può che essere la amputazione di gamba.

La classificazione di Wagner è largamente condivisa da diabetologi, chirurghi vascolari ed ortopedici, e consente di inquadrare clinicamente una lesione anche ai fini dell'orientamento diagnostico e delle possibilità terapeutiche. Questo consente di pianificare il trattamento orientando gli interventi in maniera mirata e coordinata, tra i vari specialisti che compongono l'equipe terapeutica.

Inoltre la stadiazione di una lesione consente sia di scambiare informazioni cliniche in maniera non arbitraria, nonché di seguire l'evoluzione di una stessa lesione nel tempo.

Sebbene la classificazione di Wagner sia molto diffusa e permetta di inquadrare le lesioni da un punto di vista clinico, essa non tiene conto delle condizioni vascolari locali e quindi della presenza o meno di ischemia. È questo un grosso limite, poichè l'ischemia rappresenta il fattore che condiziona maggiormente l'evolutivezza delle lesioni, e che quindi orienta anche le decisioni terapeutiche rispetto alle diverse lesioni.

Per superare questo limite, è stato recentemente messo a punto, e validato, un sistema di inquadramento e classificazione che tiene conto della eventuale presenza di ischemia; esso prende il nome dalla sede di origine e si chiama Sistema di Classificazione delle Lesioni dell'Università del Texas.

Questo sistema è strutturato come una matrice, si sviluppa cioè secondo due assi che identificano lesioni di gravità crescente: sull'asse delle ascisse la maggior gravità è rappresentata dal coinvolgimento di strutture via via più profonde: dal grado 0 = non soluzioni di continuo, solo lesioni pre- o post-ulcerative, al grado I = lesione superficiale, al grado II = ulcera profonda fino al tendine o alla capsula articolare, al grado III = ulcera profonda fino all'osso o all'articolazione, mentre sull'asse delle ordinate la gravità crescente, da A a D, è costituita dalla presenza aggiuntiva di infezione, ischemia, infezione + ischemia. In questo modo qualsiasi lesione viene identificata da un numero romano e da una lettera (ad es.: IA, IIC, IIID, ecc.).

	0	I	II	III
A	Lesione pre- o post-ulcerativa, completamente epitelizzata	Ulcera superficiale non coinvolgente tendine, capsula o osso	Ulcera profonda fino al tendine o alla capsula articolare	Ulcera profonda fino all'osso o all'articolazione
B	Infezione	Infezione	Infezione	Infezione
C	Ischemia	Ischemia	Ischemia	Ischemia
D	Infezione + Ischemia	Infezione + Ischemia	Infezione + Ischemia	Infezione + Ischemia
Classificazione delle lesioni secondo lo schema elaborato presso l'Università del Texas.				

Il vantaggio di questo sistema è evidentemente quello di tener presenti non solo le caratteristiche locali della lesione, ma anche i fattori maggiormente condizionanti l'evoluzione delle lesioni.

Il sistema dell'Università del Texas è stato validato dagli autori in una popolazione di 360 diabetici con lesioni agli arti inferiori, ed ha dimostrato una significativa correlazione positiva con il rischio relativo di andare incontro ad amputazione.

Oltre questi due sistemi, che comunque sono quelli più noti ed affidabili, ce ne sono molti altri che tuttavia non aggiungono ulteriori informazioni.

È comunque importante tener presente che l'inquadramento, la misurazione e la stadiazione delle lesioni è indispensabile per garantire un approccio scientificamente corretto ed orientare successivamente la terapia ed il monitoraggio, così come é prassi già consolidata nella stragrande maggioranza delle patologie acute e croniche ed anche nelle complicanze del diabete.

ALLEGATO II

Prescrivibilità di protesi ed ausili per il paziente diabetico

Previo riconoscimento della condizione d'invalido Civile da parte della Commissione Medica dell'ASL (superiore ad 1/3), certificata su apposito modello A/SAN "verbale d'accertamento" sono concessi GRATUITAMENTE al cittadino affetto da "piede diabetico" (diabete mellito con complicanze) o sottoposto ad amputazione parziale degli arti inferiori i presidi ortopedici necessari fra quelli previsti dal Nomenclatore Tariffario delle Protesi (DM Sanità 30 luglio 1991).

Tra gli aventi diritto alla fornitura gratuita dei presidi elencati nella normativa rientrano:

"i cittadini che hanno presentato la domanda di riconoscimento della condizione d'invalido civile e sono in attesa d'accertamento qualora siano amputati di un arto ovvero si trovino nell'impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore o non in grado di svolgere autonomamente gli atti quotidiani della vita".

MODULISTICA PER LA PRESCRIZIONE DEI PRESIDI

MODELLO 03

"EROGAZIONE FORNITURE PROTESICHE"

Prevede la verbalizzazione di tutte le fasi della fornitura di protesi e d'ausili tecnici da parte delle diverse figure responsabili:

- 1) Amministrativi (I a)
- 2) Medici Specialisti Prescrittori (II a - III a)
- 3) Autorizzatori (Medici e/o Amministrativi) (IV a)

NB: le imprese produttrici rispondono della parte II a - punto 10.1 (preventivo) e della verbalizzazione della consegna.

RINNOVO DEL PRESIDIO DEFINITIVO

"il rinnovo è disposto, se ancora necessario, allorché il *precedente non sia più idoneo o non convenientemente riparabili* e sia trascorso il tempo minimo indicato dal Nomenclatore - Tariffario della precedente fornitura"

"i tempi prefissati possono essere abbreviati in caso d'usura ovvero di particolari necessità terapeutiche, riabilitative o di modifica dello stato psicofisico dell'invalido sulla scorta di una dettagliata relazione del Medico Specialista Prescrittore"

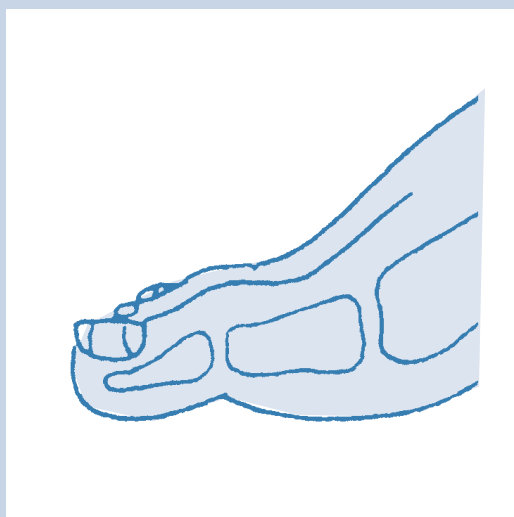
ALLEGATO III

CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO (tabella Inv. Civile)

- Classe I:
DM non Insulino dipendente con buon controllo metabolico (glicemia digiuno <150 mg/dl, dopo pasto <180-200 mg/dl)
 - Classe II:
a) DM insulino-dipendente con buon controllo metabolico
b) DM tipo 1 e 2 con iniziali manifestazioni micro e macroangiopatiche rilevabili solo con esami strumentali
 - Classe III:
a) DM tipo 1 e 2 con complicanze micro e macroangiopatiche con sintomatologia di medio grado (ad es. retinopatia non proliferante e senza maculopatia, microalbuminuria patologica con creatinemia ed azotemia normali, arteriopatia ostruttiva senza gravi dolori ischemici, ecc.)
b) DM insulino-dipendente con mediocre controllo metabolico, con iperlipidemia o con crisi ipoglicemiche frequenti (nonostante terapia corretta e buon'osservanza da parte del paziente)
 - Classe IV:
DM complicato da nefropatia con IRC e/o retinopatia proliferante, maculopatia, emorragie vitreali e/o arteriopatia ostruttiva con grave "claudicatio" o amputazione di un arto.
-
- | | |
|------------------------------------|---------|
| - Codice 9309 - DM di classe III a | 41-50% |
| - Codice 9310 - DM di classe III b | 51-60% |
| - Codice 9311 - DM di classe IV | 61-100% |

Linee Guida Pratiche sul Trattamento e sulla Prevenzione del Piede Diabetico

**basato sul Documento di Consenso internazionale sul Piede Diabetico
preparato dal Gruppo di Studio Internazionale Piede Diabetico
ed
emendato dal Gruppo di Studio Interassociativo “Piede Diabetico”
della Società Italiana di Diabetologia e della
Associazione Medici Diabetologi**



Introduzione

Tra le complicanze che si associano al diabete mellito quelle del piede sono tra le più serie e costose. L'amputazione di un arto inferiore (o di parte di esso) è generalmente preceduta da un'ulcera del piede. Una strategia che comprenda la prevenzione, l'educazione del paziente e dello staff, il trattamento multidisciplinare delle ulcere del piede e uno stretto controllo può ridurre il tasso di amputazione del 49-85%. Pertanto, numerose nazioni e organizzazioni, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'International Diabetes Federation si sono posti come obiettivo di arrivare a ridurre il tasso delle amputazioni del 50%.

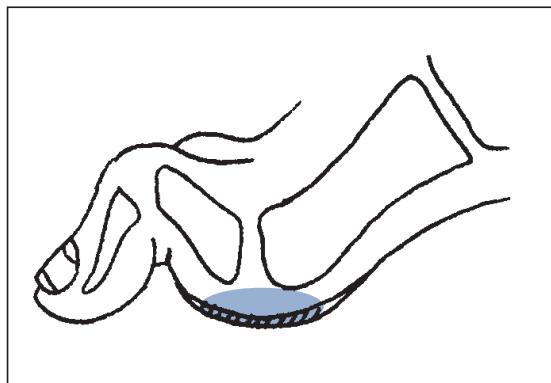
In queste linee guida verranno descritti i principi base della prevenzione e della terapia, sulla base del documento intitolato "Consenso internazionale sul Piede Diabetico". Questi principi devono essere tradotti per l'uso locale a seconda delle circostanze locali, tenendo conto delle differenze regionali per quanto concerne le condizioni socioeconomiche, la possibilità di accedere alle cure e i fattori culturali.

Le "Linee Guida Pratiche" sono destinate agli operatori sanitari dediti alla cura dei pazienti diabetici. Per avere ulteriori dettagli e informazioni sulla terapia da parte di specialisti della cura del piede, il lettore faccia riferimento al documento di consenso internazionale.

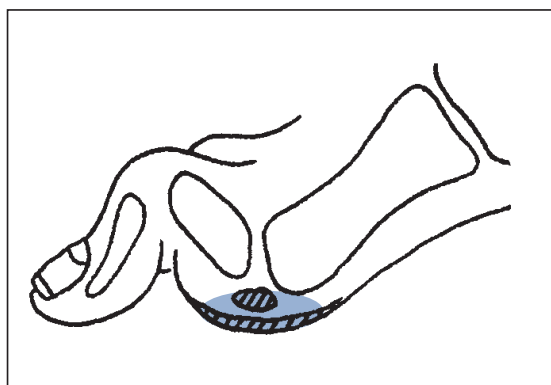
Fisiopatologia

Sebbene la gamma delle lesioni del piede vari nelle differenti regioni della terra, le vie che conducono a lesioni ulcerative sono con tutta probabilità identiche nella maggiorparte dei pazienti. Le lesioni del piede diabetico sono spesso conseguenza di due o più fattori di rischio che si manifestano contemporaneamente. Nella maggiorparte dei pazienti la neuropatia periferica diabetica gioca un ruolo fondamentale; i pazienti affetti da diabete di tipo 2 presentano infatti neuropatia e piedi a rischio nel 50% dei casi. La neuropatia comporta la perdita della sensibilità, la comparsa di deformità a carico del piede ed anomalie nella dinamica del passo. Nei pazienti colpiti da neuropatia, traumi minori causati per esempio da scarpe inadeguate, il cammino a piedi nudi e i traumi acuti possono comportare la comparsa di ulcere croniche. La perdita della sensibilità, le deformità del piede e una limitata mobilità articolare possono determinare un anormale carico biomeccanico del piede. Come risposta normale si ha la formazione di un callo, ma questo comporta la comparsa di una lesione frequentemente preceduta da un'emorragia sottocutanea. Qualunque sia la causa, il paziente continua a camminare sul piede ormai privo di sensibilità, ed impedisce così la guarigione della lesione (Figura 1). Traumi minori in pazienti con vasculopatia periferica possono determinare la comparsa di ulcere esclusivamente ischemiche del piede in genere molto dolorose. Comunque i pazienti che hanno neuropatia ed ischemia possono non presentare i sintomi nonostante l'ischemia sia severa. La microangiopatia non dovrebbe essere considerata come causa principale di un'ulcera.

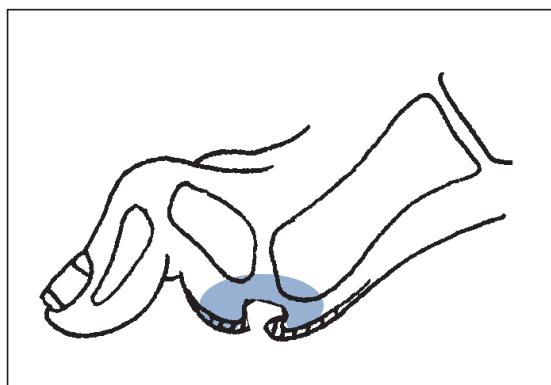
Figura 1. Esempio di ulcera provocata da trauma ripetuto.



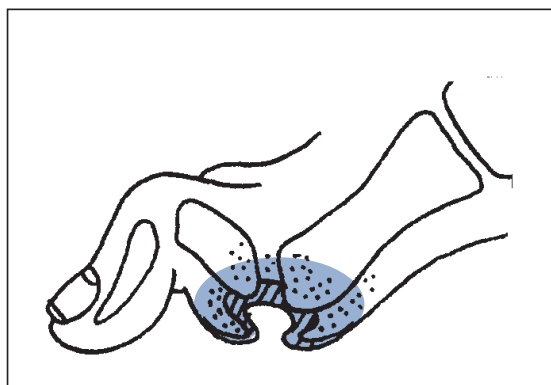
1. Formazione del callo.



2. Emorragia sottocutanea.



3. Lesione cutanea.



4. Infezione profonda con osteomielite.

Cinque punti cardine della gestione del piede diabetico

• Regolare ispezione ed esame del piede a rischio	1
• Identificazione del piede a rischio	2
• Educazione del paziente, della famiglia e del personale sanitario	3
• Calzature idonee	4
• Trattamento della patologia non ulcerativa	5

1. Regolare ispezione ed esame del piede a rischio

Tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere visitati almeno una volta l'anno per potenziali problemi del piede e i pazienti con accertato fattore(i) di rischio dovrebbero essere esaminati anche più spesso (ogni 1-6 mesi). L'assenza di sintomi non significa che i piedi siano sani, dal momento che il paziente può essere affetto da neuropatia, da vasculopatia periferica o può presentare un'ulcera senza lamentarla. Il piede dovrebbe essere ispezionato con il paziente sia in clino che in ortostatismo e bisognerebbe ispezionare anche le calzature e le calze.

Anamnesi e visita

Anamnesi	Pregressa ulcera/amputazione, precedente educazione sul piede, isolamento sociale, scarso accesso all'assistenza sanitaria, camminare a piedi scalzi
Neuropatia	Sintomi quali parestesie o dolore Perdita della sensibilità
Status vascolare	<i>Claudicatio</i> , dolore a riposo, polsi periferici assenti. Anomalie cromatiche (pallore/ arrossamento a seconda della posizione dell'arto)
Cute	Colore, temperatura, edema Patologie delle unghie (ad es. unghie incarnite), unghie tagliate non correttamente Ulcere
Ossa/articolazioni	Calli, secchezza, fessurazioni, macerazione interdigitale Deformità (ad es. dita ad artiglio, dita a martello) o prominenze ossee Perdita della mobilità (ad es. rigidità dell'alluce)
Calzature/calze	Valutazione sia della parte esterna sia di quella interna

La perdita della sensibilità a causa della polineuropatia diabetica può essere messa in evidenza, utilizzando le seguenti tecniche:

Percezione della pressione	Monofilamenti di Semmes-Weinstein (<i>10 grammi, vedi appendice</i>) Il rischio di una futura lesione ulcerativa può essere determinato con un monofilamento da 10 grammi)
Percezione vibratoria	Diapason tarato a 128 Hz (alluce, vedi appendice)
Discriminazione	Puntura (dorso del piede, senza penetrare la cute)
Sensazione tattile	Batuffolo di ovatta (dorso del piede)
Riflessi	Riflessi Achillei

2. Identificazione del piede a rischio

In seguito all'ispezione del piede, ciascun paziente può essere inserito in una determinata categoria di rischio, che dovrebbe determinare la conseguente terapia.

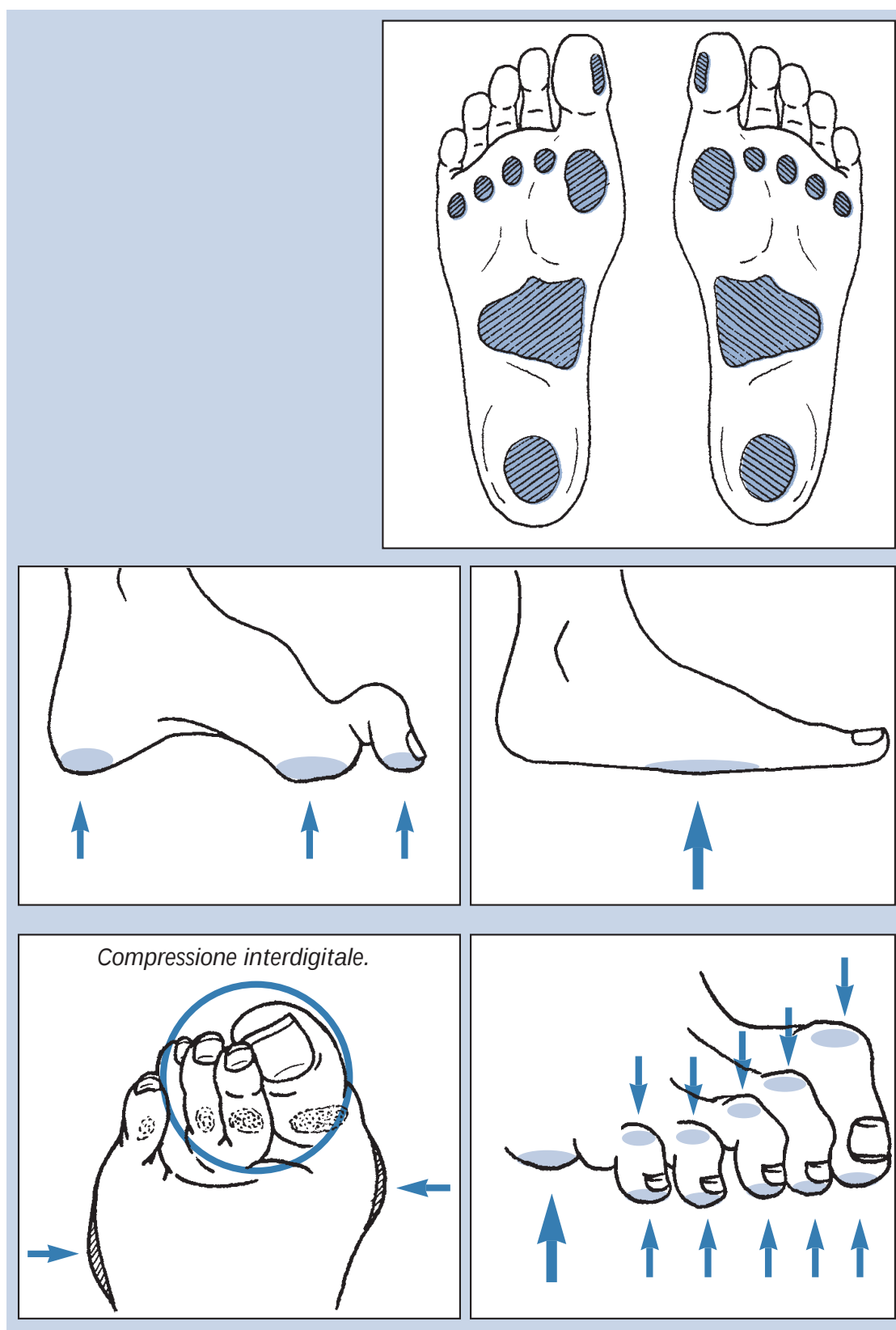
Successione nelle categorie di rischio

Neuropatia sensitiva e/o malformazioni del piede o prominenze ossee e/o segni di ischemia periferica e/o ulcera ed amputazione pregresse

Neuropatia sensitiva

Assenza di neuropatia sensitiva

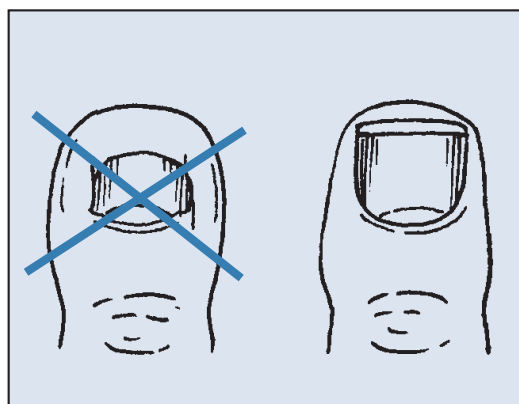
Figura 2. Aree a rischio di lesioni ulcerate e nei pazienti diabetici.



3. Educazione del paziente, della famiglia e degli operatori sanitari

La formazione, se attuata in maniera strutturata e organizzata, gioca un ruolo importante nella prevenzione. Lo scopo è quello di incrementare le motivazioni e le capacità. Al paziente dovrebbe essere insegnato come riconoscere potenziali problemi del piede e quali azioni compiere. L'educatore deve dimostrare le procedure da seguire, per esempio come tagliarsi le unghie correttamente (Figura 3). L'educazione dovrebbe essere fornita nel corso di numerose sessioni in un certo arco di tempo e dovrebbero essere impiegate preferibilmente metodologie differenti. È fondamentale accertare se il paziente ha compreso il messaggio, se è motivato ad agire e se ha capacità sufficienti per autogestirsi. Viene indicato a parte un esempio di istruzioni adatte al paziente ad alto rischio e alla famiglia. Inoltre, i medici e gli altri operatori sanitari dovrebbero periodicamente aggiornarsi al fine di migliorare le cure da prescrivere agli individui ad alto rischio.

Figura 3. Come tagliare le unghie.



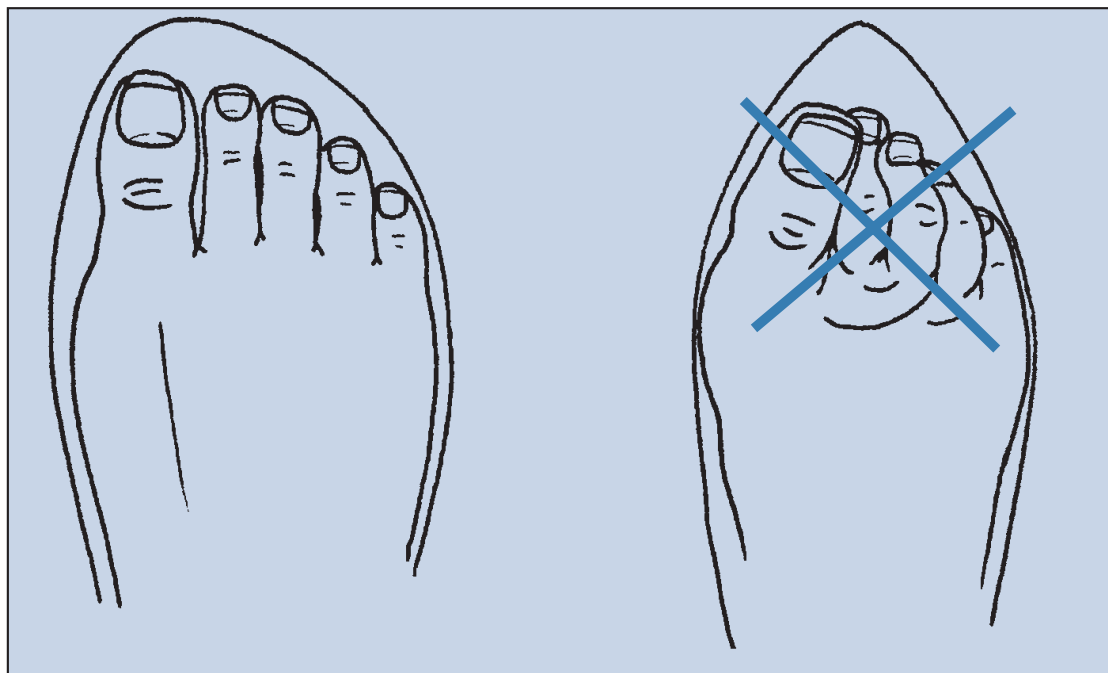
Norme da impartire per istruire il paziente ad alto rischio

- Ispezione quotidiana del piede, incluse le aree interdigitali.
- Se il paziente non può compiere da solo l'ispezione del piede, dovrebbe occuparsene qualcun altro.
- Regolare lavaggio dei piedi e accurata asciugatura, specialmente nelle aree interdigitali.
- La temperatura dell'acqua dovrebbe essere inferiore ai 37° C.
- Evitare di camminare scalzi sia in ambienti chiusi sia all'esterno ed evitare di calzare scarpe senza calze.
- Non dovrebbero essere utilizzati agenti chimici o callifughi per rimuovere duroni o calli.
- Quotidiana ispezione e palpazione dell'interno delle scarpe.
- Se si ha un deficit visivo, il paziente non dovrebbe cercare di curare il piede (ad esempio le unghie) da solo.
- Per combattere la pelle secca dovrebbero essere impiegati olii emollienti o creme, ma non nelle aree interdigitali.
- Cambio quotidiano delle calze.
- Indossare calze con cuciture esterne, o meglio prive del tutto di cuciture.
- Tagliare le unghie dritte (Figura 3).
- Calli e duroni non dovrebbero essere rimossi dai pazienti, ma dal personale sanitario.
- Il paziente dovrebbe far ispezionare regolarmente i piedi da un operatore sanitario.
- Il paziente dovrebbe informare immediatamente l'operatore sanitario, qualora si sia formata una vescica o si sia prodotto un taglio, un graffio o una ferita.

4. Calzature idonee

Le calzature inappropriate costituiscono la causa principale di ulcerazione. L'impiego di calzature idonee (adattate all'alterata biomeccanica e alle deformità) è fondamentale ai fini della prevenzione. I pazienti che non hanno subito la perdita della sensazione protettiva possono scegliere loro stessi normali calzature. Invece, nei pazienti affetti da neuropatia e/o da ischemia, dovrebbe essere adoperata speciale attenzione per quanto concerne la calzatura, in particolar modo quando sono presenti anche delle deformità del piede. La scarpa non dovrebbe essere né troppo stretta né troppo larga (Figura 4). L'interno della scarpa dovrebbe essere di 1-2 centimetri più lungo del piede stesso. La larghezza interna dovrebbe essere uguale alla larghezza del piede a livello delle articolazioni metatarso-falangea e, per quanto concerne l'altezza, dovrebbe esserci sufficiente spazio per accogliere le dita. La calzatura deve essere valutata con il paziente in posizione eretta, preferibilmente alla fine della giornata. Se la calzatura è troppo stretta a causa delle deformità o se ci sono segni di anormale carico del piede (ad es. iperemia, calli, ulcerazioni), i pazienti dovrebbero essere avviati all'uso di calzature speciali inclusi inserti plantari e ortesi.

Figura 4. La larghezza interna della scarpa dovrebbe essere uguale alla larghezza del piede.



5. Trattamento della patologia non ulcerativa

Nel paziente ad alto rischio dovrebbero essere trattate regolarmente le patologie a carico delle unghie e della cute, preferibilmente da uno specialista esperto nella cura del piede. Se possibile, le deformità del piede non andrebbero trattate chirurgicamente (ma, ad es., con un'ortesi).

Ulcera del piede

Una strategia standardizzata e omogenea per valutare le lesioni è fondamentale e può aiutare nella scelta della terapia da praticare. I seguenti punti devono essere tenuti in considerazione.

Cause dell'ulcera

Calzature non idonee costituiscono la causa più frequente di ulcera, anche in pazienti colpiti da ulcere puramente ischemiche. Pertanto le scarpe dovrebbero essere ispezionate meticolosamente in tutti i pazienti.

Tipologie delle ulcere

La maggior parte delle ulcere può essere classificata come neuropatica, ischemica o neuro-ischemica. Questa classificazione guiderà nella scelta della terapia. Una valutazione del sistema vascolare è fondamentale nel trattamento dell'ulcera del piede.

Se i polsi periferici sono assenti e/o l'indice gamba/braccio è < 0.9 , o se un'ulcera non migliora, nonostante una terapia adeguata, sarebbe opportuno procedere a un esame più approfondito della situazione vascolare. Nel caso in cui si ipotizzi un'amputazione maggiore, dovrebbe essere presa prima in considerazione l'opzione della ri-vascularizzazione. La misurazione della pressione alla caviglia è il metodo più diffuso per diagnosticare e quantificare la vasculopatia periferica. Tuttavia, gli indici pressori alla caviglia possono essere falsamente elevati a causa della calcificazione delle arterie. Differenti metodologie sono messe a confronto in Figura 5.

Localizzazione e profondità

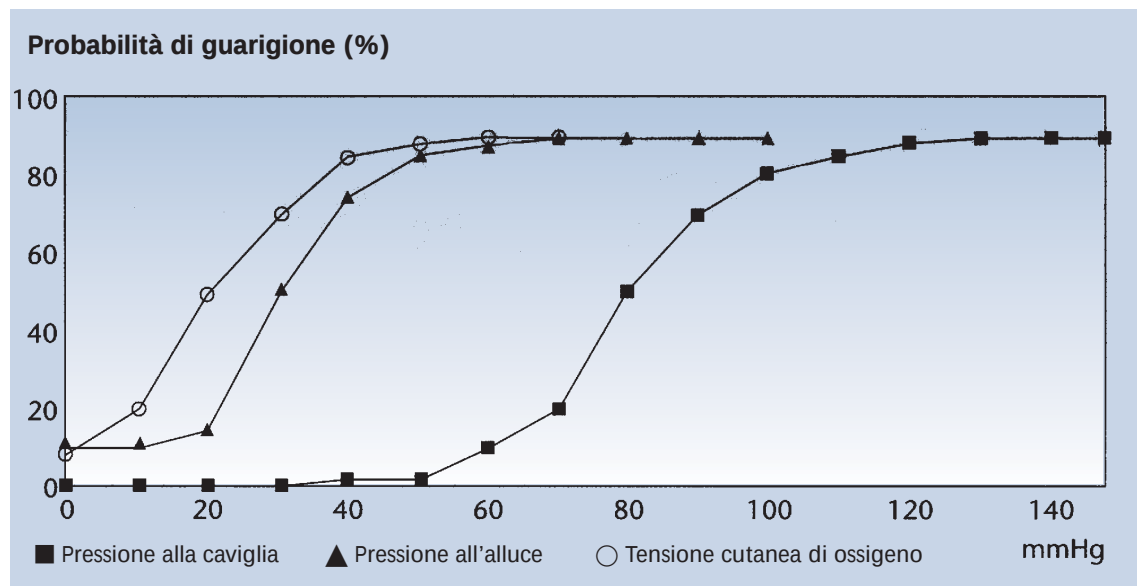
Le ulcere neuropatiche compaiono spesso sulla superficie plantare del piede, o in aree soprastanti una deformità ossea. Le ulcere ischemiche e neuroischemiche si riscontrano più comunemente sulla punta delle dita o sulla parte laterale del piede.

Può essere difficile determinare la profondità di un'ulcera a causa della presenza di callo soprastante o di necrosi. Pertanto, le ulcere neuropatiche con callo e necrosi dovrebbero essere ripulite il più presto possibile. Questa detersione chirurgica non dovrebbe essere compiuta, invece, nelle ulcere ischemiche e neuroischemiche che non presentano segni di infezione. Nelle ulcere neuropatiche la toilette chirurgica può in genere essere realizzata senza far ricorso ad anestesia.

Segni di infezione

L'infezione nel piede diabetico costituisce una reale minaccia per l'arto interessato e pertanto dovrebbe essere trattata sollecitamente ed energicamente. Segni

Figura 5. Una stima schematica della probabilità di guarigione delle ulcere del piede e delle amputazioni minori in relazione alla pressione sanguigna alla caviglia, al dito del piede e alla pressione dell'ossigeno transcutaneo (TcPO₂) sulla base di report selezionati.



e/o sintomi di infezione, come febbre, dolore o aumento del numero dei leucociti/della VES, sono spesso assenti. Se, però, sono presenti, è probabile che il tessuto sia danneggiato in modo consistente o che si sia addirittura sviluppato un ascesso.

Andrebbe inoltre valutata l'eventuale presenza di osteomielite. Se risulta possibile introdurre uno specillo fino all'osso, prima di cominciare a effettuare la detersione chirurgica, ci si trova di fronte a un rischio più elevato di osteomielite in atto.

Un'infezione superficiale è in genere causata da batteri gram-positivi. Nei casi di (eventuali) infezioni profonde, è consigliabile fare una colorazione di gram e la coltura dei tessuti più profondi interessati (non tamponi superficiali); queste infezioni sono in genere polimicrobiche e generate da batteri anaerobi e gram positivi/negativi.

Trattamento dell'ulcera

Se il trattamento viene basato sui seguenti principi, si possono raggiungere tassi di guarigione dell'80-90%. La migliore cura locale non può compensare la presenza di traumi minori legati alla persistenza dell'iperbarico e, non permette di superare una condizione di ischemia o di infezione se non adeguatamente trattata. I pazienti con un'ulcera più profonda del sottocute dovrebbero essere trattati in modo intensivo e, a seconda dei mezzi e delle infrastrutture locali, dovrebbe essere presa in considerazione l'ospedalizzazione.

PRINCIPI DEL TRATTAMENTO DELL'ULCERA

Scarico della pressione

- È fondamentale evitare di caricare il peso
 - Limitazione della stazione eretta e della deambulazione.
 - Stampelle, ecc.
- Scarico meccanico
 - Gessi a contatto totale/altre tecniche protesiche.
 - Calzature provvisorie.
 - Plantari confezionati su misura.

Ripristino della perfusione cutanea

- Metodologie di rivascolarizzazione arteriosa (i risultati non sono differenti da quelli che si ottengono con pazienti non diabetici; tuttavia, è necessario ricorrere più spesso alla esecuzione di by-pass distale).
- Non sono stati ancora dimostrati i benefici del trattamento farmacologico per migliorare la perfusione.
- Trattare l'ipertensione e la dislipidemia, sospendere il fumo.

Trattamento dell'infezione

- Ulcera superficiale con cellulite diffusa
 - Toilette chirurgica con rimozione di tutto il tessuto necrotico e terapia antibiotica orale mirata allo stafilococco aureo e agli streptococchi.
 - Evitare l'uso di antibiotici topici.
- Infezione profonda (non minacciosa per la gamba)
 - Drenaggio chirurgico il più sollecitamente possibile con rimozione del tessuto necrotico o del tessuto scarsamente vascolarizzato, osso infetto incluso.
 - Rivascolarizzazione, se necessaria.
 - Antibiotici a largo spettro per via endovenosa, mirati a microrganismi gram positivi e negativi, anaerobi inclusi.

Controllo metabolico e trattamento della comorbidità

- Controllo ottimale del diabete, se necessario con trattamento insulinico (glicemia < 10 mmol/l o < 180 mg/dl).
- Trattamento dell'edema e della malnutrizione.

Trattamento locale della lesione

- Frequente detersione della lesione (con bisturi, ad es., una volta alla settimana).
- Frequente ispezione della lesione.
- Bendaggi assorbenti, non adesivi, non occlusivi.
- Si è dimostrato che i fattori di crescita sono efficaci nel caso di ulcere plantari neuropatiche, ma non è ancora stato determinato il loro ruolo nell'ambito della terapia.

- I seguenti trattamenti sono ancora sperimentali
 - Tessuto prodotto dalla bioingegneria.
 - Trattamento con ossigeno iperbarico.
- Sono controindicati i pediluvi, poiché provocano macerazione della cute.

Educazione del paziente e della famiglia

- Sarebbe opportuno fornire un tipo di educazione che consenta al paziente di autogestire la terapia e di saper riconoscere e riferire segni e sintomi di infezione (o di peggioramento dell'infezione stessa), quali febbre, mutamento delle condizioni locali della lesione o iperglicemia.

Eziologia e prevenzione delle recidive

- Identificare la causa, dal momento che l'ulcera è soggetta a recidive.
- Prevenire le ulcere sul piede controlaterale e fornire una protezione per il tallone durante il riposo a letto.
- Il paziente dovrebbe essere incluso in un programma globale di cura del piede, con osservazione nell'arco di tutta la vita.

Organizzazione

Un'organizzazione efficace richiede dei sistemi e delle linee guida per l'educazione, lo screening, la riduzione del rischio, la terapia. Le differenze locali per quanto concerne i mezzi e lo staff determineranno i canali attraverso i quali fornire le cure. In teoria, un programma per la cura del piede dovrebbe occuparsi delle seguenti problematiche:

Contenuti del programma di cura del piede

- Educazione dei pazienti, delle persone che si occupano delle cure e formazione del personale sanitario negli ospedali, negli ambulatori e nella comunità.
- Un sistema per individuare tutti i pazienti a rischio, con ispezione annuale del piede a tutti i pazienti conosciuti.
- Misure per ridurre il rischio, per esempio la podologia e l'uso di calzature appropriate.
- Terapia tempestiva ed efficace.
- Verifica di tutti gli aspetti del servizio, per assicurare che le strategie messe in opera corrispondano agli standard determinati dall'attuazione locale di queste linee guida.
- Una struttura globale che sia concepita per andare incontro alle esigenze dei pazienti che necessitano di cure croniche piuttosto che rispondere semplicemente ai problemi acuti, quando questi si presentano.

n t tti i paesi sono necessari almeno tre li elli nel trattamento del piede:

Livelli di trattamento del piede	
Livello 1	Medico generico, infermiere specializzato nel diabete e podologo
Livello 2	Diabetologo, chirurgo (generale e/o vascolare e/o ortopedico), infermiere specializzato nel diabete e podologo
Livello 3	Ambulatorio specialistico del piede

Si è riscontrato che alla creazione di un'equipe multidisciplinare per la cura del piede si è accompagnato un calo nel numero delle amputazioni. Se non è possibile creare l'intera equipe dal principio, bisognerebbe costituirla passo passo, introducendo le diverse discipline in momenti differenti. Questo gruppo deve lavorare nei presidi sanitari sia primari sia secondari.

Idealmente l'equipe per la cura del piede dovrebbe essere formata da un diabetologo, da un chirurgo, da un podologo, da un tecnico ortopedico, da un educatore e da un tecnico per le ingessature, in stretta collaborazione con un chirurgo vascolare, un ortopedico ed un dermatologo.

Valutazione della sensibilità

La neuropatia può essere messa in evidenza utilizzando il monofilamento da 10 grammi (5.07 Semmes-Weinstein), il diapason (128 Hz) e/o il batuffolo di ovatta.

Monofilamento di Semmes-Weinstein

- Il test sulla capacità sensoriale dovrebbe svolgersi in un ambiente tranquillo e disteso. Per prima cosa applicare il monofilamento sulle mani del paziente (o sul gomito o sulla fronte), in modo tale che il paziente sappia cosa aspettarsi.
- Il paziente non deve poter vedere se e dove chi esegue il test applica il filamento. I tre punti da testare su entrambi i piedi sono indicati in Figura 6.
- Applicare il monofilamento perpendicolarmente alla superficie cutanea (Figura 7a).
- Imprimere sufficiente forza perché il monofilamento si fletta (Figura 7b).
- La durata totale della prova, dal momento in cui il monofilamento entra a contatto con la pelle a quando lo si rimuove, dovrebbe essere approssimativamente di due secondi.
- Applicare il filamento lungo il perimetro dell'area interessata dall'ulcera, dal callo, dalla cicatrice o dal tessuto necrotico e non sopra. Evitare che il filamento possa scivolare sulla pelle o entrare ripetutamente a contatto con la zona su cui si svolge il test.
- Premere il filamento contro la pelle e domandare ai pazienti SE sentono la pressione che viene applicata (sì/no) e poi DOVE sentono che viene impressa (piede sinistro/destro).

Figura 6. Punti su cui applicare i monofilamenti.

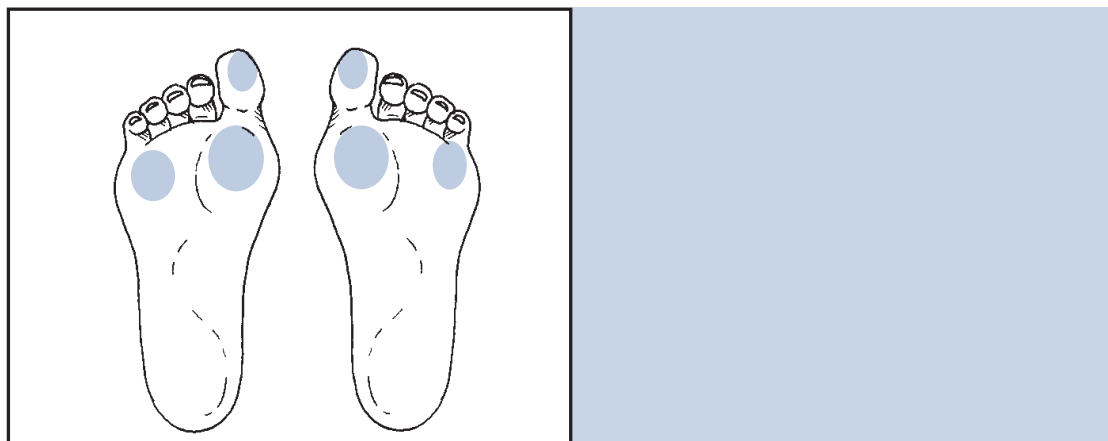
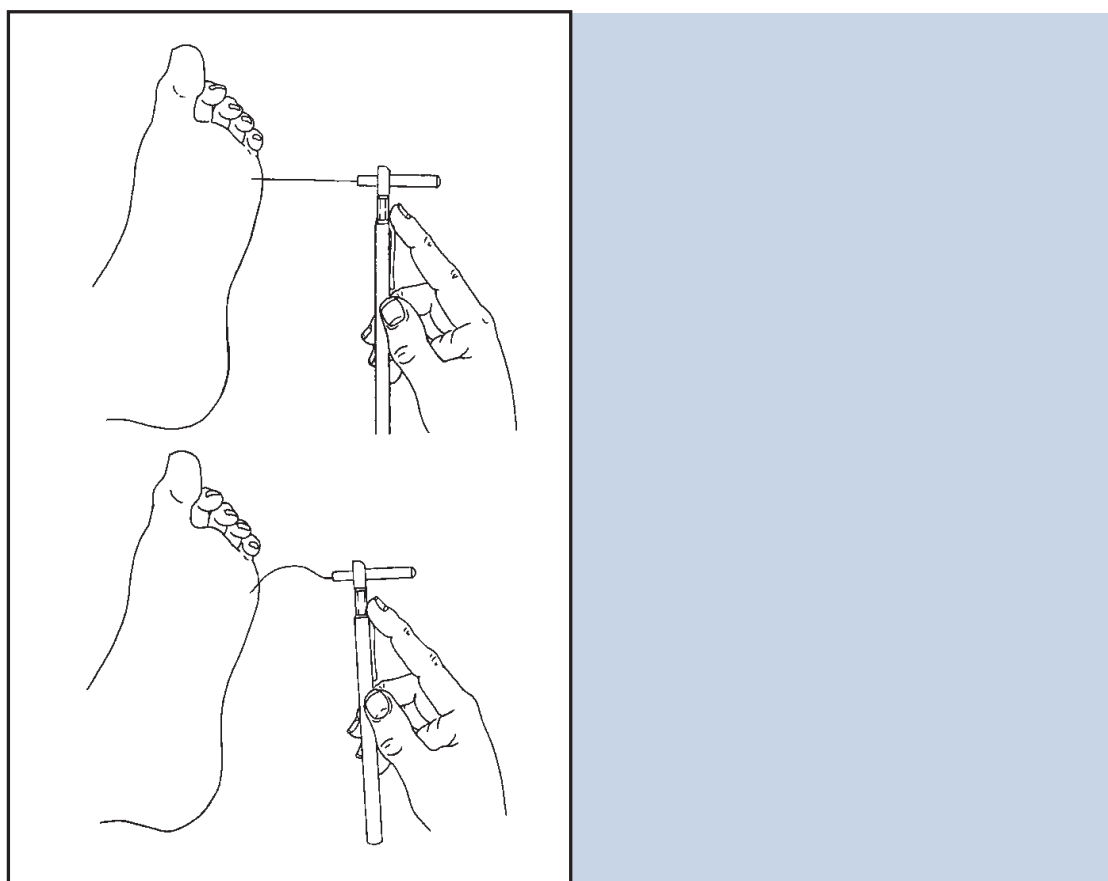


Figure 7a e 7b. Applicazione dei monofilamenti.

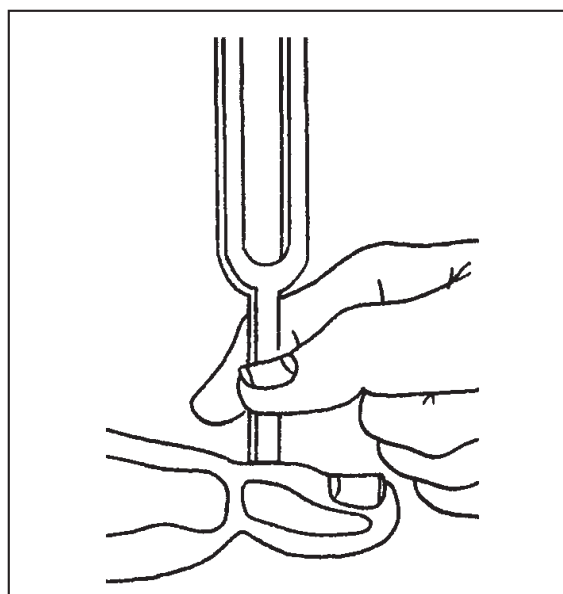


- Ripetere l'operazione due volte nello stesso punto, ma alternarla almeno con una simulazione, durante la quale non viene applicato il filamento (in totale tre domande per punto).
- La sensazione protettiva è presente in ciascun punto se il paziente risponde correttamente a due applicazioni su tre. La sensazione protettiva è assente con due risposte errate su tre e il paziente deve pertanto essere considerato a rischio di ulcerazione.
- Incoraggiare i pazienti durante il test.

Diapason

- Il test sulla sensibilità dovrebbe svolgersi in un ambiente tranquillo e rilassato. Per prima cosa applicare il diapason sui polsi del paziente (o sul gomito o sulla clavicola), in modo tale che sappia cosa aspettarsi.
- Il paziente non deve poter vedere se e dove l'esecutore del test applica il diapason. Il diapason va applicato in una zona ossea nella parte dorsale della falange distale dell'alluce.
- Dovrebbe essere applicato perpendicolarmente, con una pressione costante (Figura 8).
- Ripetere questa applicazione due volte, ma alternarla almeno con un'applicazione simulata, nella quale il diapason non vibra.
- Il test è positivo se il paziente ha risposto correttamente ad almeno due applicazioni su tre e negativo ("a rischio di ulcerazione") con due risposte errate su tre.
- Se il paziente non è in grado di avvertire le vibrazioni all'alluce, il test va ripetuto in aree più prossimali (malleolo, tuberosità tibiale).
- Incoraggiare il paziente durante il test.

Figura 8. Come utilizzare il diapason.

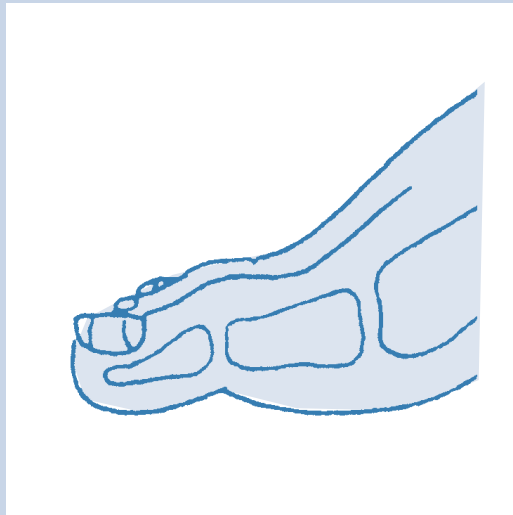


Cartella schematica per lo screening del piede ai fini dell'esame clinico.

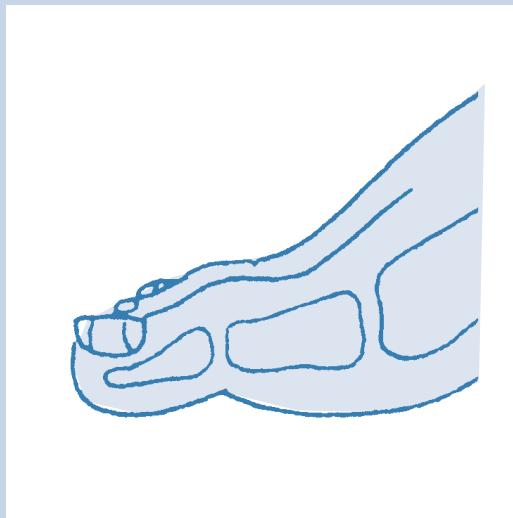
Il piede va considerato a rischio se è presente una delle seguenti condizioni	
Deformità o prominenze ossee	sì/no
Pelle non intatta (ulcera)	sì/no
Neuropatia - Monofilamento non avvertibile - Diapason non avvertibile - Batuffolo di ovatta non avvertibile	sì/no sì/no sì/no
Pressione anormale, callo	sì/no
Perdita della mobilità articolare	sì/no
Polsi periferici - Arteria tibiale posteriore assente - Arteria pedidia dorsale assente	sì/no sì/no
Anomalie del colore a seconda della posizione del piede	sì/no
Altro - ulcera pregressa - amputazione	sì/no sì/no
Calzature non idonee	sì/no
Azioni da compiere	
Raccomandate azioni	sì/no
Consulti	sì/no

2

Consenso Internazionale e Linee Guida pratiche sulla diagnosi e i trattamenti delle infezioni del piede diabetico Edizione 2003



Consenso Internazionale sulla diagnosi e trattamento delle infezioni del piede diabetico



Messaggi chiave

- L'infezione nel piede diabetico è potenzialmente minacciosa per l'arto e richiede sempre attenzione diagnostica e terapeutica urgente.
- L'infezione va diagnosticata su base clinica, sulla scorta dei segni e sintomi locali di infiammazione; le manifestazioni sistemiche spesso sono assenti. Si determina la gravità dell'infezione in base ai tessuti colpiti, l'adeguatezza dell'apporto di sangue e la presenza di manifestazioni sistemiche. Delle colture di campioni ottenuti con tecnica adeguata (preferibilmente campioni di tessuto piuttosto che tamponi), di solito, aiutano a definire gli organismi in causa e la loro suscettibilità agli antibiotici.
- I cocci gram-positivi sono i patogeni dominanti, e spesso i soli. Le infezioni croniche, profonde, e specialmente trattate in precedenza con antibiotici, spesso sono polimicrobiche, con isolati di bacilli gram-negativi ed anaerobi.
- La maggior parte delle infezioni richiede qualche tipo di trattamento chirurgico, che va dalla detersione all'incisione e drenaggio, fino ad arrivare ad escissioni più estese di tessuti necrotici.
- La terapia antibiotica delle lesioni ulcerose infette del piede è di solito inizialmente empirica, e deve sempre comprendere una copertura per i cocci gram-positivi. La terapia definitiva può essere rivista, se necessario, sulla base della risposta clinica del paziente e dei risultati delle colture.
- L'infezione ossea può essere difficile da diagnosticare, e spesso richiede la resezione chirurgica. Il trattamento per diversi mesi con agenti orali ad alta biodisponibilità, senza resezione chirurgica, può essere efficace in casi selezionati.

Introduzione

Dopo la pubblicazione dell'International Consensus on the Diabetic Foot nel 1999, si decise che bisognava produrre un documento sulle infezioni del piede diabetico, in quanto questo argomento non era trattato in profondità dal documento del Consensus. Nel 2001, il board editoriale ricevette il compito di guidare il processo di consenso per conto dell'IWGDF. Gli scopi del documento sulle infezioni del piede diabetico erano di fornire lo stato dell'arte sulla diagnosi e il trattamento delle infezioni del piede diabetico. Venne fondato un International Consensus Working Group nel 2001 e successivamente a ciò si produsse la prima bozza. Questa bozza fu mandata a tutti i membri dell'IWGDF per commenti. Sulla base di questi commenti, si produsse il documento corrente. Il documento attuale dovrebbe essere considerato come un consensus report, su cui ci si mise d'accordo al convegno di consenso dell'IWGDF, il 21 maggio 2003, a Noordwijkerhout, in Olanda.

Lo scopo del presente documento è di offrire una dichiarazione di consenso sulla base di una rassegna della letteratura e dell'opinione di esperti clinici e ricercatori da varie parti del mondo. Sfortunatamente, sono pochi gli studi disponibili ben progettati sulla maggior parte degli argomenti perché si possa effettuare un punteggio

formale delle nostre raccomandazioni che sia basato sull'evidenza scientifica. Sicuramente le risorse disponibili per i clinici nei vari ambienti e paesi del mondo (come quelle diagnostiche, microbiologiche, antimicrobiche e chirurgiche) possono essere differenti, però noi crediamo che i principi esposti siano solidi ed universali.

In questo documento, l'infezione viene definita come un'invasione e moltiplicazione di microrganismi nei tessuti corporei associati a distruzione dei tessuti o ad una risposta infiammatoria dell'ospite. Le infezioni nei pazienti diabetici di solito cominciano nella sede di un trauma o di un'ulcerazione della cute (1). Mentre la maggior parte rimane superficiale, alcune si diffondono per contiguità ai tessuti sottocutanei, come il muscolo, le articolazioni e l'osso. Si stima che il 10-30% dei pazienti diabetici con ulcera del piede alla fine richiederà un'amputazione, di cui circa il 60% sono precedute da un'ulcera infetta (2-4). La neuropatia è il principale fattore che porta alla rottura della cute, mentre la per fusione arteriosa è un determinante importante dell'esito finale di un'infezione. Fra i fattori che predispongono i pazienti diabetici alle infezioni del piede vi sono il sistema di difesa dell'ospite e dei disturbi immunologici, di cui si sa poco (5,6). L'anatomia del piede può portare alla diffusione prossimale dell'infezione, che favorisce la necrosi ischemica dei tessuti confinanti (7,8). Un'attenta valutazione della lesione ulcerosa è necessaria per determinare la necessità di una debridement, di incisione e drenaggio o di altri interventi chirurgici.

Diagnosi e presentazione clinica

Diagnosi dell'infezione

Poiché tutte le ferite cutanee ospitano microrganismi (inclusi dei potenziali patogeni), l'infezione può essere diagnosticata clinicamente, piuttosto che microbiologicamente. Una volta che l'infezione sia stata diagnosticata, la microbiologia è essenziale per determinare l'agente o gli agenti alla base di essa (vedi appresso). Per consenso (9), la presenza di segni sistemici di infezione (ad es. febbre, brividi, leucocitosi, livelli alti di marker infiammatori), oppure delle secrezioni purulente (pus) oppure due o più segni locali o sintomi di infiammazione (ad es., rossore, calore, indurimento, dolore o dolorabilità) suggeriscono che la lesione è infetta. In aggiunta a ciò, la presenza di pannicolite, gangrena, necrosi o odore fetido implica sempre un'infezione, al pari della mancata guarigione di una lesione sottoposta ad un trattamento adeguato. Nei pazienti con un'ulcera diabetica infetta del piede, i segni di una reazione infiammatoria possono essere diminuiti, forse a causa di una neuropatia o un'ischemia periferiche. I segni di tossicità sistemica sono sorprendentemente infrequenti nei pazienti diabetici; molti pazienti non riferiscono alcun dolore e più della metà, fra cui quelli con infezioni serie, non hanno febbre, leucocitosi o elevazione di VES e Proteina C Reattiva (10-12). In qualunque momento si consideri la possibilità di infezione, questa va aggredita con metodicità (11) ed in maniera aggressiva, in quanto queste infezioni peggiorano rapidamente. Tutte le lesioni ulcerose devono essere attentamente osservate, palpate e specillate; possono poi essere indicati studi ulteriori di laboratorio e per immagini.

Valutazione di gravità

Le infezioni per lo più colpiscono l'avanpiede, specialmente le dita e le teste metatarsali, e particolarmente sulla superficie plantare. Può non essere possibile valutare l'estensione della lesione fino a che non sia stata sbrigliata. Circa la metà dei pazienti nelle casistiche riportate hanno ricevuto una terapia antibiotica per una lesione del piede al momento in cui si presentano per essere valutati da una equipe specializzata nella cura del piede, e fino ad un terzo di essi ha l'ulcera da più di un mese (1,13). Le chiavi per classificare un'infezione al piede consiste nello stimare l'estensione dei tessuti coinvolti, determinare l'adeguatezza della per fusione arteriosa e valutare la tossicità sistemica (14). Mentre le infezioni lievi sono trattabili con relativa facilità, quelle moderate possono essere di minaccia per l'arto, e quelle gravi possono essere di minaccia per la vita (Tabella 1). Le definizioni dei gradi di infezione possono essere riscontrate su questo CD nell'ambito della Research Categorization Proposal. La gravità dell'infezione guida la selezione e la via di somministrazione di un regime antibiotico. Inoltre, valutando la gravità di un'infezione aiuta a determinare il bisogno di ospedalizzazione (Tabella 1B), la potenziale necessità ed il timing dell'intervento e la probabilità di amputazione (14). Le infezioni degli spazi profondi spesso hanno ingannevolmente pochi segni superficiali. Bisogna, pertanto, sospettare una diffusione profonda dell'infezione quando vi sia una tossicità sistemica (come febbre o leucocitosi), un'inflammatione distante dalla lesione cutanea, oppure quando delle lesioni suppurative o dei livelli elevati di marker infiammatori persistono nonostante una terapia apparentemente appropriata (8,15).

Considerazioni microbiologiche

Quando inviare campioni per coltura

La scelta di un'appropriata terapia antibiotica per le infezioni del piede diabetico di solito richiede la conoscenza dei più probabili agenti eziologici. Le infezioni acute in pazienti non sottoposti a precedenti trattamenti sono di solito causate da cocchi aerobici gram-positivi (spesso come infezioni monomicrobiche) (16), ma le lesioni profonde o croniche possono sviluppare una flora più complessa, che comprende batteri gram-negativi ed anaerobici (13). Varie condizioni patologiche cutanee, alcuni tipi di esposizione ambientale o una recente terapia antibiotica possono alterare la flora delle lesioni ulcerose cutanee. Per la maggior parte delle infezioni la terapia sarà utile guidata dal prelievamento di campioni per coltura; questi hanno un'utilità minore in caso di pannicolite acuta e di solito sono completamente inutili in caso di lesione non infetta. Se ve n'è la possibilità, si eseguiranno delle emocolture nei pazienti che stanno molto male. Le colture di campioni di osso, quando possibile eseguirle, aiutano a diagnosticare e dirigere la terapia dell'osteomielite.

Come ottenere campioni per colture dell'ulcera

Una coltura può identificare l'agente o gli agenti alla base dell'infezione solo se il prelievo e il trattamento successivo dei campioni prelevati è stato appropriato. I ri-

sultati della suscettibilità antibiotica generalmente aiutano a focalizzare (ed in molti casi restringere) i regimi antibiotici. Nella maggior parte degli studi, i campioni di tessuto, ottenuti con tecnica asettica all'intervento chirurgico, più spesso contengono solo i veri patogeni, al contrario delle colture di lesioni superficiali (17,18). Un curettage, effettuato con un bisturi, della base dell'ulcera che si sta sbrigliando, di solito fornisce risultati più accurati di un tampone della lesione (16,17). In alcune circostanze i tamponi possono essere, però, l'unico metodo disponibile: in queste situazioni essi vanno prelevati solo dopo una delicata detersione chirurgica, con detersione dell'ulcera. I campioni vanno trasportati immediatamente al laboratorio in un mezzo di trasporto adeguato. La terapia contro gli organismi coltivati da un tampone è probabile che sia inutilmente ad ampio spettro e può occasionalmente mancare dei patogeni chiave.

Come interpretare i risultati colturali

Gli organismi isolati da campioni affidabili, che siano gli unici batteri, o quelli predominanti, sia sullo striscio che in coltura, sono probabilmente i veri patogeni. Se si isolano molteplici organismi, specialmente da ulcere superficiali, si ritiene che la terapia non debba essere diretta contro i batteri meno virulenti, come gli enterococchi, gli stafilococchi coagulasi-negativi o i corinebatteri. Questi possono, tuttavia, rappresentare i veri patogeni in alcune infezioni, e vanno trattati se crescono ripetutamente o se provengono da campioni molto affidabili. Nelle infezioni profonde del piede, si isolano spesso molteplici organismi e può essere difficile determinare quale sia l'agente o gli agenti alla base dell'infezione. *Staphylococcus aureus* è il patogeno più virulento e più frequentemente isolato in presenza di infezioni del piede diabetico; anche quando non è solo ad essere stato isolato, esso è di solito il componente di un'infezione mista. Gli streptococchi (beta-emolitici di vari gruppi ed altri) sono anch'essi importanti patogeni. Le infezioni nei pazienti ospedalizzati sono di solito causate da 3-5 specie batteriche, fra cui aerobi ed anaerobi (13). Dai campioni di molti pazienti con lesioni ulcerose croniche o precedentemente sottoposte a trattamento, crescono bacilli gram-negativi, prevalentemente Enterobacteriaceae; quanto spesso questi microrganismi siano veri patogeni rimane, tuttavia, controverso. *Pseudomonas* viene spesso isolato dalle ferite che siano state trattate con medicazioni bagnate o idroterapia. Si ritiene, da parte degli specialisti in malattie infettive, che gli enterococchi siano frequentemente coltivati a partire da campioni di pazienti precedentemente sottoposti a terapia con cefalosporine. Le specie anaerobiche obbligate sono le più frequenti nelle ferite con necrosi ischemica, o che coinvolgano tessuti profondi. Gli anaerobi sono raramente il solo patogeno e per lo più fanno parte di un'infezione mista insieme ad aerobi (19). Una preoccupazione sempre più attuale riguarda l'osservazione che i microrganismi multi-resistenti e *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) siano sempre più frequentemente isolati in pazienti che hanno, di recente, ricevuto una terapia antibiotica (20); spesso (ma non sempre) sono acquisiti durante precedenti ospedalizzazioni o permanenze in strutture per cronici (ad es. case di riposo) e potrebbero far presagire un esito peggiore (21). I funghi sono spesso presenti nelle ulcere sia infette sia non infette del piede, ma raramente rappresentano dei patogeni che richiedono terapia.

Infezione ossea

L'infezione delle ossa del piede si verifica tipicamente per diffusione per contiguità attraverso la corteccia a partenza dal tessuto molle sovrastante. La distruzione dell'osso causata dalla neuroartropatia (malattia di Charcot) può essere difficile da distinguere dall'infezione (22). Circa il 50-60% delle infezioni serie del piede, e forse il 10-20% di quelle apparentemente meno gravi, sono complicate da osteomielite, il che sottolinea la necessità di mantenere un alto indice di sospetto. Le linee guida per diagnosticare e trattare l'osteomielite del piede diabetico (22,23), sono presenti in una separata pubblicazione sulla classificazione. Le colture dell'osso di solito rivelano meno isolati di quelle dei tessuti molli sovrastanti. La biopsia dell'osso è il gold standard diagnostico. Mentre la metodica offre qualche rischio teorico, fra cui l'introduzione di infezione, e potrebbe anche produrre dei risultati falsi-negativi, tuttavia di solito è sicura e può produrre delle utili informazioni nei casi ove vi sia confusione. Mentre molti casi di osteomielite sono monomicrobici, gli studi microbiologici dell'osteomielite del piede diabetico suggeriscono che la maggioranza dei casi sono polimicrobici; *S. aureus* è l'isolato più frequente (~ 50%), mentre altri frequenti patogeni isolati sono *S. epidermidis* (~25%), streptococchi (~30%) e le Enterobacteriaceae (~40%).

Trattamento

I pazienti con un'infezione seria (Tabella 1A) dovrebbero di solito essere ospedalizzati per possibili interventi chirurgici, infusione di liquidi a scopo rianimatorio, e per il controllo degli squilibri metabolici. La chirurgia è la pietra angolare del trattamento delle infezioni dei tessuti molli profondi o di un ascesso accompagnato da sindrome compartimentale o necrosi. Un'infezione profonda del piede in un arto ischemico è generalmente un'emergenza medica. Allo stesso modo, le infezioni accompagnate da una sindrome settica sistemica oppure reperti locali, quali bolle, ecchimosi, dolore estremo o inaspettata anestesia, richiedono anch'esse una consulenza chirurgica. La possibile necessità di un intervento, da una piccola detersione o drenaggio fino ad estese resezioni o amputazioni, vanno ben valutate in tutti i pazienti. In un piede ischemico, la terapia antibiotica ed il drenaggio chirurgico vanno eseguiti con la massima rapidità. Una volta che si sia prestata attenzione all'infezione, va presa in considerazione la rivascolarizzazione. Va considerato il ricovero se il paziente non è in grado o non vuole essere adeguatamente coinvolto nella cura della sua ulcera, non riesce o non può scaricare l'area colpita, è improbabile che abbia una buona compliance nei confronti della terapia antibiotica, richiede terapia antibiotica parenterale (non disponibile in regime ambulatoriale), oppure necessita di uno stretto monitoraggio della risposta al trattamento (Tabella 1B). La maggior parte degli altri pazienti possono essere cautamente trattati in ambulatorio, rivalutandoli, all'inizio, ogni pochi giorni (16). La cura della ferita (24), il controllo glicemico e l'apporto ematico vanno tutti ottimizzati, in quanto i soli antibiotici non possono compensare alla disattenzione per questi aspetti fondamentali. In Figura 1 è riportata una panoramica, sotto forma

Tabella 1A. Caratteristiche cliniche e suggeriscono che un'infezione seria

Specifiche dell'ulcera

Ulcera	Penetra nei tessuti sottocutanei
Tessuti coinvolti	tessuti molli (fascia, muscolo, articolazione, osso)
Pannicolite	Estesa (>2cm) o distante dall'ulcera
Segni locali	Intensa infiammazione, crepitii, bolle, gonfiore, cambiamento di colore, necrosi/gangrena, ecchimosi o petecchie.

Generali

Presentazione	Penetra nei tessuti sottocutanei
Segni sistemici	Febbre, brividi, ipotensione, confusione, deplezione volêmica, leucocitosi
Controllo metabolico	Iperglicemia grave o in via di peggioramento, acidosi, iperazotemia, anomalie elettrolitiche
Caratteristiche complicanti	Presenza di un corpo estraneo, ferita da puntura, ascesso, insufficienza venosa, linfedema, materiali estranei impiantati chirurgicamente
Trattamento corrente	Progressione in corso di un trattamento antibiotico apparentemente appropriato

Tabella 1B. Fattori che suggeriscono la necessità di ospedalizzazione

- Grave infezione (vedi Tabella 1A)
- Instabilità metabolica
- Necessità di terapia endovenosa (non disponibilità ambulatoriale)
- Necessità di test diagnostici (non disponibilità ambulatoriale)
- Ischemia critica del piede
- Necessità di interventi chirurgici
- Improbabile compliance al trattamento
- Necessità di cambi di medicazione complessi

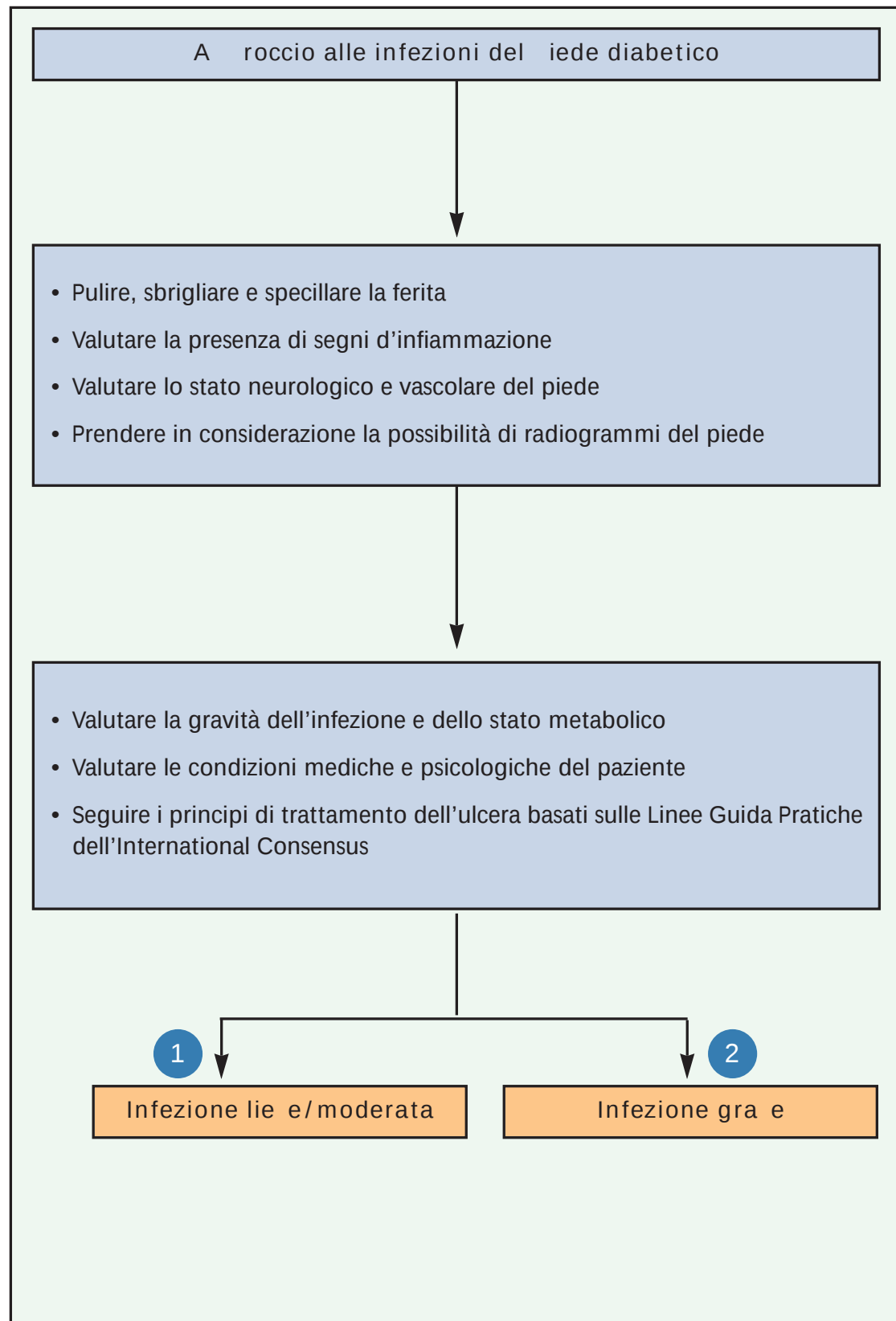


Figura 1. Approccio alle infezioni del piede diabetico.

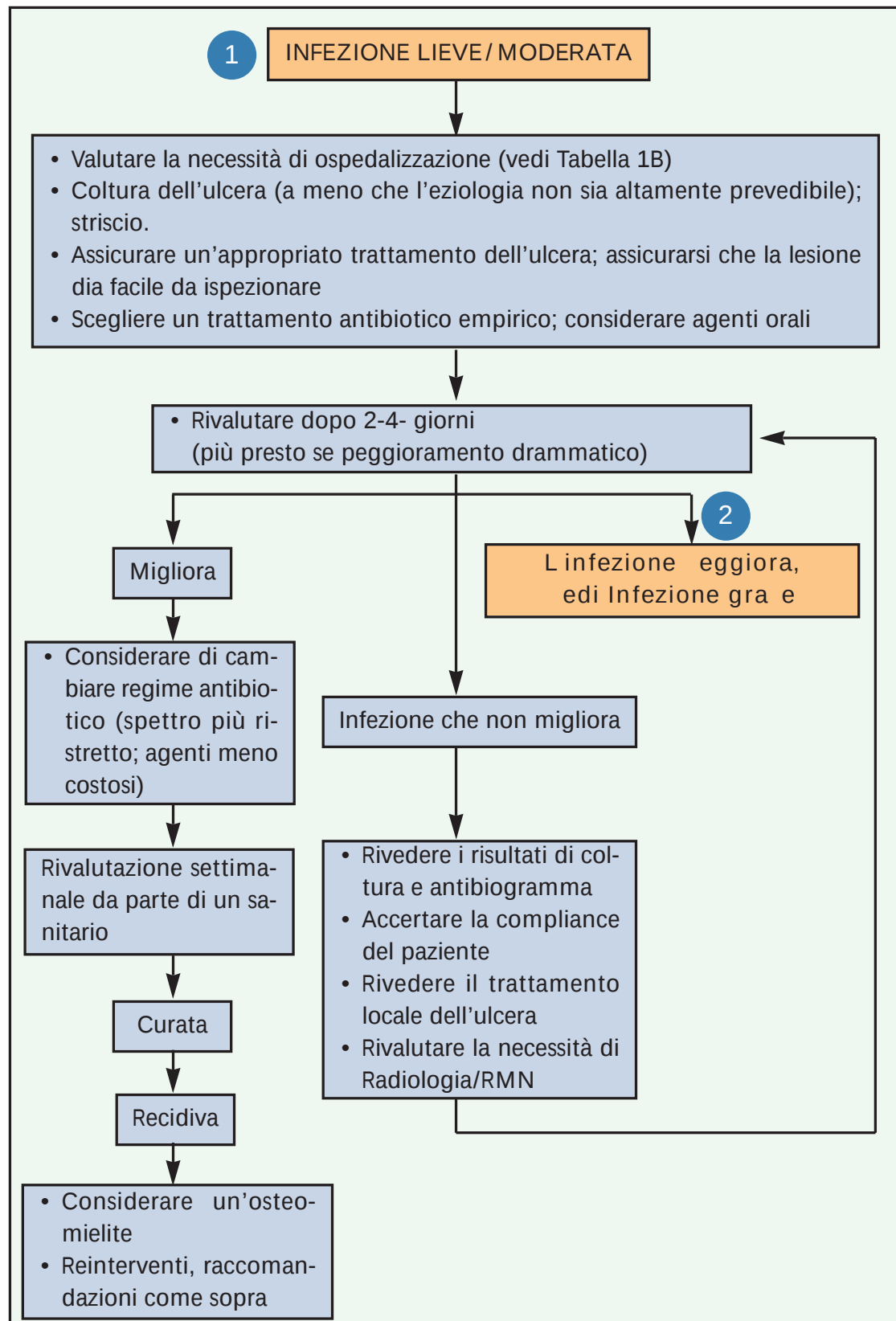


Figura 1. Approccio alle infezioni del piede diabetico.

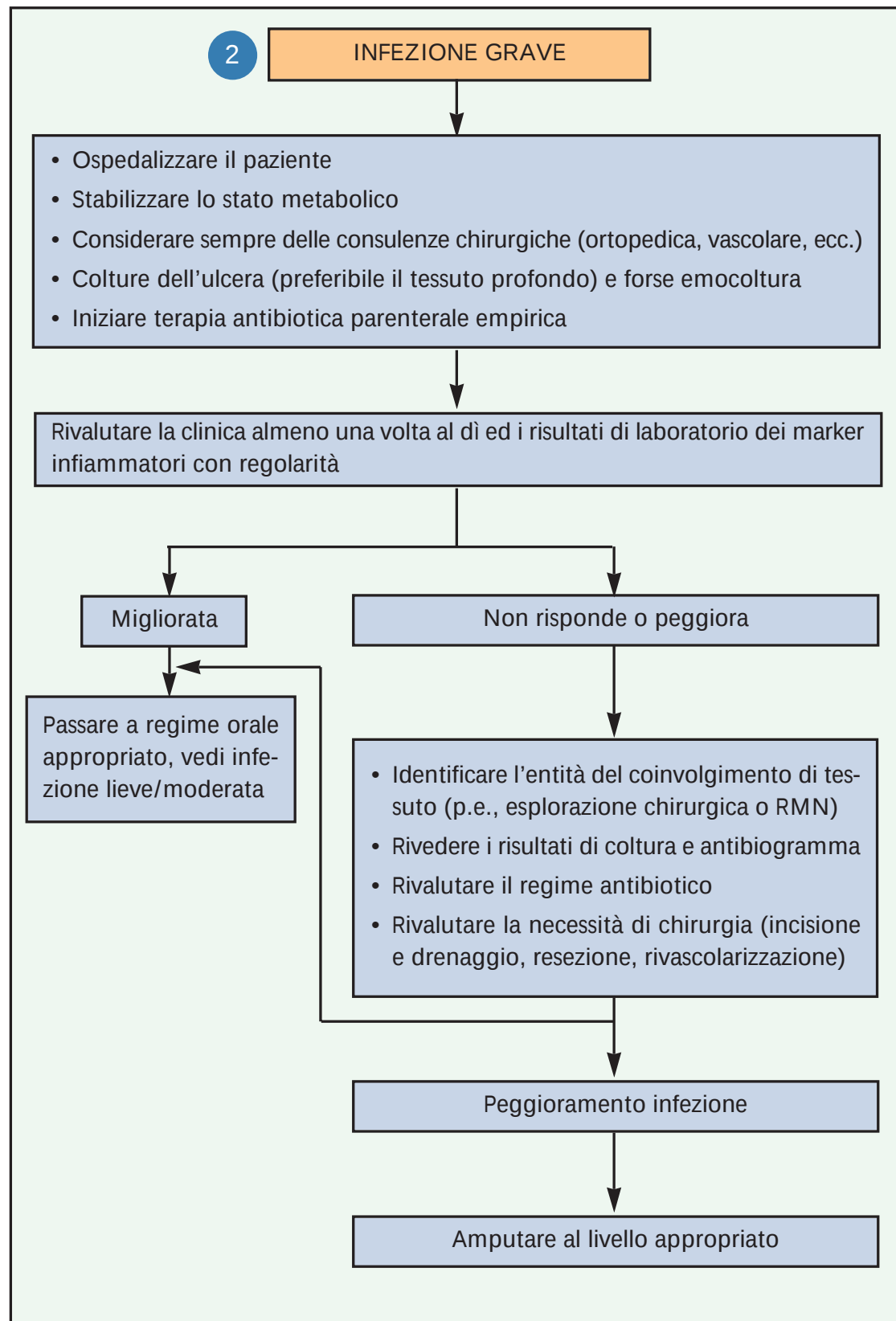


Figura 1. Approccio alle infezioni del piede diabetico.

di algoritmo, dell'approccio al trattamento del paziente diabetico con un'a lesione del piede. L'approccio alla scelta di un regime antibiotico, in caso di infezione di piede diabetico, viene illustrata in Figura 2.

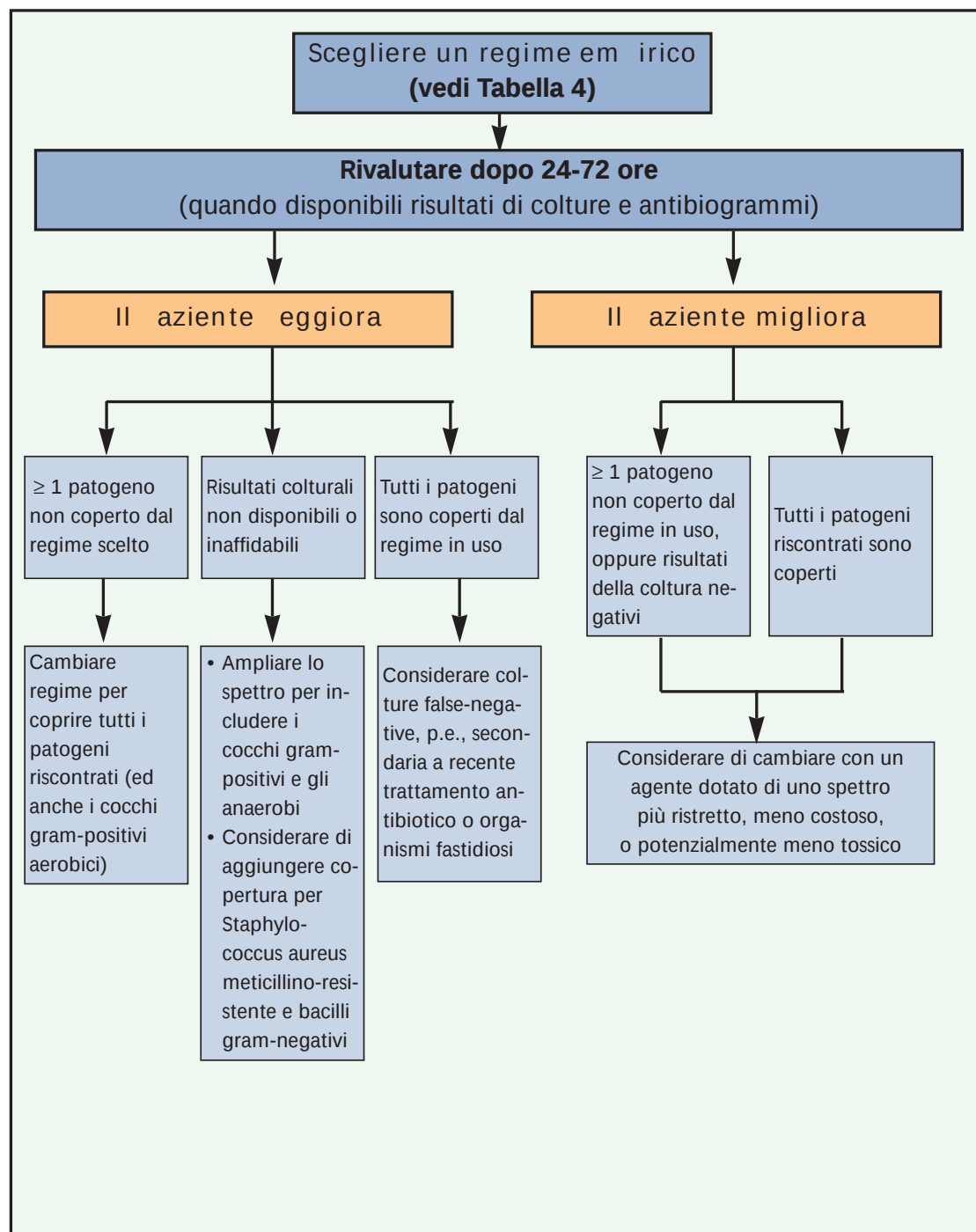


Figura 2. Approccio alla scelta della terapia antibiotica per un'infezione del piede diabetico.

Terapia antimicrobica

Indicazioni alla terapia

I dati a disposizione indicano che circa il 40-60% dei pazienti diabetici trattati per un'ulcera del piede viene sottoposto a terapia antibiotica (25). Il concetto che ridurre il "biocarico" di lesioni ulcerose non clinicamente infette con una terapia antimicrobica possa migliorare la guarigione è plausibile, ed è supportato da alcuni dati sperimentali negli animali e da studi sulle lesioni acute, come ustioni o innesti cutanei(26). Quanto applicabile sia ciò alle lesioni ulcerose croniche rimane da dimostrare. Sebbene alcuni medici ritengano che qualsiasi ulcera del piede richiede antibiotici, o per terapia o per profilassi, la maggior parte dei trial pubblicati sulla terapia antibiotica non hanno mostrato risultati migliori in caso di lesioni non infette (27-29). Un abstract (30) riportava un trial randomizzato, non in cieco, in cui la terapia antibiotica delle ulcere non clinicamente infette aumentava in maniera significativa la possibilità di guarigione e riduceva l'incidenza di infezione clinica, la necessità di ospedalizzazione, e le amputazioni. Il lavoro appare stimolante, ma ha bisogno di essere riprodotto prima che questa strategia possa essere adottata. La terapia antibiotica è associata a frequenti effetti collaterali indesiderati, a dei costi finanziari, e all'emergenza di sempre maggiore resistenza batterica (20). Pertanto, al momento attuale andrebbe usata solo nel trattamento di infezioni riconosciute. Mentre l'eccessivo uso di antibiotici è un problema in alcuni paesi, il mancato adeguato trattamento di ferite infette è una causa principale di esiti sfavorevoli in altre. Non c'è dubbio che le lesioni infette del piede diabetico richiedano terapia antibiotica.

Modalità di somministrazione

Perché la terapia antibiotica produca una concentrazione di farmaco terapeutica nella sede di infezione, è necessario che vengano raggiunti adeguati livelli sierici.

Gli antibiotici per via parenterale (di solito per via endovenosa, ma anche muscolare) trovano di solito indicazione nei pazienti con serio coinvolgimento sistemico che hanno un'infezione grave, che sono incapaci di tollerare agenti per via orale, o nei quali si sa o si sospetta che siano in gioco patogeni non sensibili agli agenti orali disponibili. Dopo la stabilizzazione del paziente e l'evidenza che l'infezione sta rispondendo alla terapia, la maggior parte dei pazienti può essere passata alla terapia orale. I pazienti che necessitano di terapia endovenosa prolungata, ad esempio, per osteomielite o per infezioni resistenti agli agenti orali, possono essere sottoposti ad essa in regime ambulatoriale, laddove sia disponibile la logistica atta a fornire un tale servizio. La terapia antibiotica orale è più conveniente, è probabilmente associata a meno complicazioni e di solito meno costosa della terapia parenterale. La principale preoccupazione riguarda la biodisponibilità degli agenti orali. L'assorbimento gastrointestinale degli antibiotici orali è variabile, ma di solito è eccellente nel caso di diversi composti. Il fluorochinoloni, in particolare, producono alte concentrazioni tissutali nelle infezioni del piede diabetico (33). Agenti nuovi e agenti sperimentali sono quelli con uno spettro d'azione allargato (ad es. carbapenemi, fluorochinoloni), con attività maggiore contro i cocchi gram-po-

sitivi resistenti agli antibiotici (ad es. oxazolidinoni) e quelli con buona biodisponibilità orale. La malattia vascolare periferica può impedire di raggiungere concentrazioni terapeutiche di antibiotico nei tessuti infetti, perfino quando i livelli sierici sono adeguati. Uno studio in pazienti con ischemia dell'arto inferiore, che avevano ricevuto ceftazidime per via endovenosa prima di un intervento all'arto inferiore, mostrarono una migliore distribuzione dell'antibiotico alla cute rispetto che ai muscoli o all'osso, ma l'ostacolo fondamentale alla penetrazione era la presenza di ischemia, non il diabete (34). Perfino in un arto ischemico, comunque, la terapia antibiotica gioca un ruolo importante nel prevenire un'ulteriore diffusione dell'infezione. I problemi legati all'insufficienza arteriosa hanno portato alla sperimentazione di nuovi metodi di rilascio degli antibiotici, p.e., per fusione retrograda sotto pressione in una vena del piede (35,36) oppure per somministrazione di antibiotico in un'arteria dell'estremità inferiore (ad es. femorale) (37). Altri ancora hanno sostenuto la bontà di un approccio basato sulla chiusura primaria di ulcere dopo una detersione ottimale, associata all'instillazione di antibiotici nella ferita chiusa attraverso un catetere (38). Queste tecniche necessitano di ulteriori studi. L'International Consensus on the Diabetic Foot ha stabilito che non c'è posto per gli antibiotici topici nel trattamento di ulcere superficiali con associata pannicolite. Tuttavia, un recente ampio trial randomizzato ha dimostrato che la terapia topica (con un antibiotico peptidico sperimentale, la pexiganina acetato) potrebbe essere efficace quanto la terapia orale (con ofloxacina) nelle ulcere di piedi diabetici con infezioni lievi (39). La sulfadiazina argentea, la neomicina, la polimixina B, la gentamicina, il metronidazolo e la mupirocina sono stati tutti usati individualmente nelle infezioni dei tessuti molli in altre sedi. Recentemente sono state messe in commercio medicazioni impregnate di antimicrobici (ad es. contenenti argento e iodio sotto varie forme) (40). Per le infezioni che sono state sottoposte a resezione chirurgica di tessuto sono stati usati granuli o cemento carichi di antibiotico, al fine di fornire concentrazioni locali di antibiotico per un lungo lasso di tempo, ed in alcuni casi per riempire gli spazi morti (41,42). Un altro approccio consiste nell'impiantare delle spugne biodegradabili di collagene bovino, impregnate di antibiotico, in una lesione infetta; l'evidenza di efficacia nelle infezioni del piede diabetico è limitata ed aneddotica (quando l'impianto è associato, almeno inizialmente, alla somministrazione orale) (43). Poiché mancano studi comparativi sui differenti agenti nella malattia da piede diabetico, non può essere fornita alcuna specifica raccomandazione. Teoricamente, i vantaggi della terapia antibiotica locale consiste nelle alte concentrazioni di farmaco, che evitano gli effetti collaterali indesiderati sistemici e la possibilità di usare agenti di nuova concezione non disponibili per uso sistemico. Gli svantaggi teorici sono la sensibilizzazione della cute (in caso di antibiotici), la tossicità tessutale e lo sviluppo di resistenza batterica. Al momento attuale vi sono troppo pochi dati per incoraggiare un trattamento antibiotico locale nelle infezioni del piede diabetico, ma sono necessari studi ulteriori.

celta dell'antibiotico

La maggior parte delle cure antibiotiche sarà costituita da un regime empirico. Esso dovrebbe mirare a coprire i patogeni più comuni, essere modificato sulla base

della gravità dell'infezione e delle informazioni cliniche e microbiologiche disponibili. Sono preferibili agenti a spettro relativamente ristretto per le infezioni più lievi, in quanto c'è tempo a disposizione per aggiustare la terapia se la risposta clinica è inadeguata. I regimi adatti alle infezioni gravi dovrebbero essere a spettro più ampio, assicurare una copertura ottimale ed essere distribuiti prontamente alle zone bersaglio. I regimi empirici devono anche tenere in considerazione fattori presenti nel paziente, come le allergie, una disfunzione renale, una precedente recente terapia antibiotica, le caratteristiche conosciute della sensibilità locale agli antibiotici, colture precedentemente effettuate, e le normative ed i formulari per le prescrizioni (Tabella 2). Uno striscio di un campione di un'ulcera può essere d'aiuto nel guidare una terapia antibiotica empirica (44).

Un regime antibiotico empirico dovrebbe sempre comprendere un agente attivo contro gli stafilococchi e gli streptococchi. Casi gravi e quelli già trattati in precedenza potrebbero necessitare di una copertura estesa anche ai bacilli gram-negativi di più comune riscontro fra gli isolati, e forse gli enterococchi. Le lesioni necrotiche,

Tabella 2. Fattori in grado di influenzare le scelte della terapia antibiotica per le infezioni del piede diabetico (agenti specifici, vie di somministrazione, durata della terapia)

- **Correlati all'infezione**
 - Gravità clinica dell'infezione (vedere Tabella 1)
 - Terapia antibiotica precedente (entro 2 settimane)
 - Infezione dell'osso (presunta o documentata)
 - Stato della vascolarizzazione nella sede dell'infezione
- **Correlati al microrganismo**
 - Agenti eziologici (conosciuti o presunti)
 - Dati di sensibilità locale agli antibiotici
- **Correlati al paziente**
 - Allergie agli antibiotici
 - Stato immunitario dell'ospite
 - Preferenze del paziente
 - Insufficienza renale o epatica
 - Compromissione dell'assorbimento gastrointestinale
- **Correlate al farmaco**
 - Profilo di sicurezza (frequenza e gravità degli effetti collaterali)
 - Potenziali interazioni tra farmaci
 - Frequenza del dosaggio
 - Disponibilità/restrizioni relative al formulario in uso
 - Considerazioni di costo
 - Approvazione del farmaco per l'indicazione proposta
 - Dati pubblicati sull'efficacia

gangrenose o maleodoranti di solito richiedono una terapia contro gli anaerobi. Quando diventano disponibili i risultati delle colture e della sensibilità agli antibiotici, va considerata una terapia più specifica. Sono preferibili gli agenti a spettro d'azione più ristretto, ma è importante valutare come l'infezione ha risposto al regime empirico. Se la lesione guarisce ed il paziente tollera la terapia, può non esservi alcuna ragione di cambiare, anche se alcuni o tutti gli organismi isolati sono resistenti agli agenti prescritti. D'altro canto, se l'infezione non risponde, risulta appropriato modificare il trattamento per aggiungere la copertura a tutti gli organismi isolati. Se l'infezione peggiora nonostante la suscettibilità al regime terapeutico dei batteri isolati, va ripresa in considerazione la necessità di intervento chirurgico o la possibilità che degli organismi fastidiosi non siano cresciuti in coltura.

Parecchi agenti, ad esempio, le penicilline penicillinasi-resistenti (ad es. dicloxacillina, nafcillina), la cefazidina e la vancomicina, ed in alcuni paesi la rifamicina/rifampicina, l'acido fusidico e la pristinamicina, sono usati da decenni in questo tipo di infezioni. Con agenti più nuovi, queste considerazioni teoriche e farmacocinetiche sono importanti, ma la prova dell'efficacia di un antibiotico è il trial clinico. Gli agenti che hanno dimostrato valore clinico, da soli o in combinazione, negli studi prospettici sulle infezioni del piede diabetico, sono i seguenti (Tabella 3) (44):

Agenti che dimostrano efficacia clinica nel trattamento delle infezioni del piede diabetico:

Cefalosporine (cefalexina per via orale, cefoxitina e ceftizosime per via parenterale)
 Congeneri della penicillina inibitori della lattamasi (amoxicillina/clavulanato per via orale; ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam e ticarcillina/clavulanato per via parenterale)
 Fluorochinoloni (ciprofloxacina per via orale e parenterale; ofloxacina per via orale e parenterale; levofloxacina per via orale e parenterale)
 Altri agenti
 Clindamicina (per via orale e parenterale)
 Imipenem/cilastatina (per via parenterale)
 Amdinocillina (per via parenterale)
 Linezolid (per via orale e parenterale)

È probabile che altri agenti della stessa classe di antibiotici sarebbero altrettanto efficaci. Alcuni studi randomizzati e controllati hanno confrontato differenti regimi orali e parenterali; tutti erano stati progettati per avere solo il potere di dimostrare l'equivalenza, e riuscirono a farlo. Globalmente, i tassi di risposta clinica e microbiologica sono stati simili nei trial con gli antibiotici più recenti e nessuno degli agenti emerse come il più efficace (45). Nuovi antibiotici sono introdotti ed alcuni più datati sono resi obsoleti dall'emergenza di resistenze o da effetti tossici solo ora dimostrati. Comprendere i principi della terapia antibiotica è più importante che sapere quali siano gli specifici agenti correntemente in voga (44,45).

Il costo della terapia è anch'esso un fattore importante nello scegliere un regime antibiotico. Un ampio studio prospettico delle infezioni profonde del piede in Svezia ha riscontrato che gli antibiotici giustificavano solo il 3-5% dei costi totali del trattamento; i costi dei trattamenti topici delle lesioni ulcerose erano considerevolmente più alti (46). Uno studio americano ha dimostrato che la terapia con ampicillina/sulbactam era significativamente meno costosa di quella con imipenem/cilastatina per le infezioni diabetiche del piede, che siano di monaccia per l'arto, prevalentemente per i più bassi costi relativi al farmaco e all'ospedalizzazione ed ai minori gravi effetti collaterali associati al primo (47). Sono necessari più trial comparativi ed analisi economiche. I suggerimenti in letteratura su specifici regimi antibiotici nelle infezioni del piede diabetico sono variabili, ma mostrano molte più somiglianze che differenze. Le raccomandazioni empiriche sugli antibiotici, per tipo di infezione, sono fornite in Tabella 3.

Tabella 3. Regimi antibiotici suggeriti per il trattamento delle infezioni del piede diabetico (1)

Gravità dell'infezione	Patogeni usuali	Regimi potenzialmente utili
Non grave (regime orale per l'intero corso)		
Nessun aspetto complicante	CGP	Pen S-S; Cef 1 G
Recente terapia antibiotica	CGP ± BGN	FC, I-Beta-L
Allergie a farmaci		Clindamicina; FC; T/S
Grave (regime endovenoso fino a stabilità, quindi passare ad equivalente orale)		
Nessun aspetto complicante	CGP(2) ± BGN	I-Beta-L; Cef 2/3 G
Recente antibiotico/necrosi	CGP + BGN/anaerobi	Cef 3/4 G; FC + Clindamicina
Minaccia per la vita (regime endovenoso prolungato)		
SAMR improbabile	CGP + BGN + anaerobi	Carbapenemi; clindamicina; aminoglicosidico
SAMR probabile		Glicopeptide o linezolid + Cef 3/4 oppure FC + metronidazolo

(1) Somministrati alle dosi solite raccomandate nelle infezioni serie; modificare in caso di iperazotemia, ecc.; in base a considerazioni teoriche e derivate dai trial clinici recenti

(2) Un'alta prevalenza locale di resistenza alla meticillina fra gli stafilococchi può richiedere l'uso di vancomicina o di altri appropriati agenti antistafilococchi attivi contro questi microrganismi

CGP = cocchi gram-positivi; BGN = bacilli gram-negativi; Pen S-S = Penicillina semisintetica antistafilococcica (p.e., flucoxacillina, oxacillina); Cef 1 G = Cefalosporina di I generazione (p.e., cefalexina, cefazolina); FC = fluorochinoloni (p.e., ciprofloxacina, levofloxacina); I-Beta-L = inibitori delle beta-lattamasi (p.e., amoxicillina/clavulanato, piperacillina/tazobactam); T/S = trimetoprim/sulfametossazolo; Cef 2/3/4 = Cefalosporina di II, III, IV generazione (p.e., cefoxitina, ceftazidime, cefepime); Carbapenemi: p.e., imipenem/cilastatina, meropenem, ertapenem.

Aminoglicosidi: p.e., gentamicina, tobramicina, amikacina; Glicopeptidi: p.e., vancomicina, teicoplanina; SAMR = *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

rata della terapia

La durata ottimale della terapia antibiotica nelle infezioni del piede diabetico non è stata oggetto di studio. Per le infezioni da lievi a moderate, si è riscontrato che un corso di 1-2 settimane è efficace (16), mentre per infezioni più serie il trattamento è stato somministrato per circa 2-4 settimane (48,49). Può essere necessaria una durata maggiore nei pazienti immunocompromessi, per le ulcere scarsamente perfuse, profonde, ampie e necrotiche, oppure in caso di osteomielite (vedere oltre). Un'adeguata detersione, una resezione di tessuto infetto o un'amputazione possono abbreviare la necessaria durata della terapia. In quei pochi pazienti con infezione di piede diabetico che sviluppano batteriemia, può essere prudente che la durata della terapia sia di un minimo di due settimane. La terapia antibiotica può di solito essere sospesa quando tutti i segni e sintomi di infezione si sono risolti, perfino se l'ulcera non è ancora completamente guarita. In alcuni casi di infezione estesa, di ampie aree di gangrena o di tessuto necrotico, o in caso di scarsa vascolarizzazione, può essere necessario che la terapia sia ancora più lunga. Alcuni pazienti che non possono, o non vogliono, sottoporsi a resezione chirurgica, oppure che hanno un corpo estraneo impiantato nella sede dell'infezione, possono necessitare di una terapia antibiotica soppressiva prolungata o intermittente.

Terapia dell'osteomielite

Fra le considerazioni terapeutiche più importanti circa l'osteomielite vi sono la sede anatomica dell'infezione, la vascolarizzazione dell'area coinvolta, l'entità di distruzione di osso e tessuti molli, il grado di malattia sistemica e le preferenze del paziente. Si ritiene comunemente che curare una osteomielite cronica implichi la rimozione del tessuto infetto mediante detersione o resezione, ma parecchi studi retrospettivi suggeriscono che l'osteomielite cronica possa essere trattata efficacemente con i soli antibiotici (50,52). È al momento ancora non chiaro in quali casi l'osteomielite può essere trattata "in maniera conservativa" e in quali casi si debba procedere con la chirurgia. La scelta di un agente antimicrobico per il trattamento dell'osteomielite dovrebbe, in casi ottimali, basarsi sui risultati delle colture di osso, quando possibile, specialmente per il bisogno di una terapia di lunga durata (22). Le colture di tessuti molli o di tratti fistolosi non sono accuratamente predittivi dei patogeni presenti nell'osso. Se si rende necessaria una terapia empirica, bisogna sempre fornire una copertura per *S. aureus*, mentre una copertura più ampia va considerata se la storia clinica o le colture di tessuti molli suggeriscono che ve ne sia la necessità. Gli antibiotici possono non penetrare bene nel tessuto infetto, ma le misure di penetrazione nell'osso sono inaffidabili. L'esperienza suggerisce che il trattamento dell'osteomielite dovrebbe di solito essere parenterale (almeno inizialmente) e prolungata (almeno 4 settimane). Parecchie serie retrospettive recenti hanno dimostrato, tuttavia, che l'osteomielite del piede diabetico può essere arrestata (e in molti casi apparentemente curata) con la sola terapia antibiotica in circa 2 terzi dei casi (50-52). Sono state di solito adoperate le dosi ai limiti alti degli intervalli raccomandati, somministrate per

almeno due (e di solito 3-6) mesi. Inoltre, gli antibiotici orali con buona biodisponibilità, ad es. fluorochinoloni, rifampina/rifampicina e clindamicina, possono risultare adeguati per la maggior parte, se non per la totalità, della terapia. Se viene rimosso tutto l'osso infetto, può essere sufficiente un corso più breve di terapia (cioè, ~2 settimane). Per alcuni pazienti una terapia soppressiva a lungo termine, o corsi brevi intermittenti di trattamento per recrudescenza di sintomi, possono essere l'approccio più appropriato. I granuli impregnati di antibiotico possono essere utili, specialmente per quei pazienti che hanno sacche di spazio morto nella ferita (39). Gli impianti ortopedici impregnati di antibiotico sono stati usati con successo nel trattamento dell'osteomielite in piccole casistiche (40).

Terapie adiuvanti

Parecchie ulteriori misure sono state tentate per migliorare la risoluzione dell'infezione, la guarigione dell'ulcera e la risposta dell'ospite. In diversi trial clinici controllati è stato somministrato il fattore granulocitario ricombinante di stimolazione di colonie (G-CSF). Uno studio riportò una più rapida risoluzione dell'infezione e un esito migliore (53), ma altri non lo hanno fatto (54-57). È stato riportato che l'ossigeno iperbarico sistemico (HBO) può aiutare a combattere l'infezione e migliorare la guarigione dell'ulcera in lavori aneddotici e non controllati; recentemente studi prospettici e non randomizzati hanno sostenuto un miglioramento della cicatrizzazione dell'ulcera ed un ridotto tasso di amputazioni (58-61). L'HBO è una metodica costosa e onerosa che richiede ulteriori valutazioni. Il controllo dell'edema può anche aumentare la cicatrizzazione dell'ulcera in pazienti diabetici con infezione del piede (62).

Esito del trattamento

In quasi tutte le infezioni superficiali ci si può aspettare una buona risposta clinica (risoluzione della maggior parte o la totalità dei segni e sintomi di infezione, senza amputazione), se l'ulcera viene trattata in maniera appropriata con un trattamento conservativo. Nelle infezioni profonde del piede, oppure con un'ischemia critica del piede, l'esito è meno favorevole (tasso di amputazione del 50-60%) (2). In un centro specializzato per la cura del piede, l'86% dei pazienti necessitavano di qualche tipo di chirurgia del piede per ottenere una guarigione completa (63). È difficile sapere quando l'osteomielite è completamente guarita; indizi di evidenza di guarigione sono il calo della VES o della proteina C reattiva, se questi parametri erano elevati, una ricostituzione di osso precedentemente distrutto alla radiografia diretta o una perdita di una captazione precedentemente alta alla scintigrafia con leucociti (22). Quando l'infezione coinvolge tessuti molli profondi oppure osso, si rendono di solito necessari la detersione chirurgica, la resezione di osso o le amputazioni parziali. La maggioranza delle amputazioni possono cercare di limitare la perdita di tessuti del piede ed il controllo dell'infezione viene ottenuto in più dell'80% dei casi. L'infezione recidiva nel 20-30% dei pazienti, molti dei quali hanno un'osteomielite sottostante. I fattori predittivi

di guarigione sono l'assenza di osso esposto, un polso popliteo palpabile, una pressione all'alluce > 45 mmHg o una pressione alla caviglia > 80 mmHg, una leucocitosi periferica < 12.000/mm³ (10) ed una tensione di ossigeno transcutanea > 40 mmHg (64). I pazienti che hanno avuto un'infezione hanno un sostanziale rischio di averne un'altra entro alcuni anni; pertanto, educandoli alle tecniche di prevenzione ed ad una pronta consultazione per problemi di piedi ha un'importanza cruciale.

Argomenti chiave che richiedono studi di ricerca

Fra le molte questioni che necessitano di ulteriore ricerca, dovrebbero, forse, avere la maggiore priorità gli studi sui seguenti temi:

- Come possono le ulcere infette essere differenziate da quelle che non sono infette?
- Riesce la terapia antibiotica delle ulcere clinicamente non infette a migliorare gli esiti finali, come la guarigione dell'ulcera?
- È utile la coltura di campioni di un'ulcera infetta?
- Nel trattare un'infezione o dei tessuti molli o dell'osso, quali vie di somministrazione, quali specifici agenti antibiotici e quale durata del trattamento sono più appropriati?
- Qual è il ruolo di varie metodiche chirurgiche nel trattare l'infezione di tessuti molli o di osso?
- Come dovrebbe essere definita la guarigione di un'infezione?
- Sono efficaci gli antibiotici topici nel guarire le infezioni superficiali?

Bibliografia

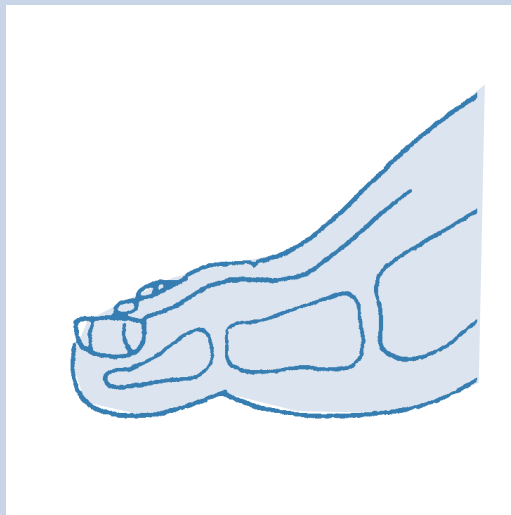
1. Lipsky BA. Infectious problems of the foot in diabetic patients. In: The Diabetic Foot, 6th edition., Bowker JH, Pfeifer MA. Eds, St. Louis, Mosby, 2001, pages 467-80.
2. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot. May 1999; Amsterdam, pages 1-96.
3. Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stencil, VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. Diabetes 1991; 40:1305-13.
4. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case control study. Ann Intern Med 1992; 117:97-105.
5. Wilson RM. Neutrophil function in diabetes. Diabet Med 1986; 6:509-12.
6. McMahon MM, Bistrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. Infect Dis Clin North Am 1995; 9:1-10.
7. Sentochnik DE, Eliopoulos GM. Infection and diabetes. In: Kahn CR and Weir GC. Eds. Joslin's Diabetes Mellitus. 13th edition. Lea & Febiger (Philadelphia) 1994; pages 867-8.
8. Bridges RM, Deitch EA. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. Surg Clin North Am 1994; 74:537-5.
9. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. Diabetes Care 1999; 22:1354-60.
10. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. Foot Ankle Int 1997; 18:716-22.

11. Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, Caicco G. The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *Arch Intern Med* 1996; 156:2373-8.
12. Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1996; 86:224-7.
13. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat JL. The diabetic foot: soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:409-32.
14. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21:855-9.
15. Ger R. Newer concepts in the surgical management of lesions of the foot in the patient with diabetes. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:213-5.
16. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Ahroni, JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150:790-7.
17. Wheat LJ, Allen SD, Henry M et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986; 146:1935-40.
18. Pellizzer G, Strazzabosco M. Presi S et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection". *Diabet Med.* 2001; 18:822-7.
19. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: The role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 2):S283-8.
20. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999;16: 767-71.
21. Wagner AH, Reike H, Angelkort B. Highly resistant pathogens in patients with diabetic foot syndrome with special reference to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126:1353-6.
22. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1318-26.
23. Wrobel JS, Connolly JE. Making the diagnosis of osteomyelitis. The role of prevalence. *J Am Podiatr Med Assoc* 1998; 88:337-43.
24. Jones V. Debridement of diabetic foot lesions. *The Diabetic Foot* 1998; 3:88-94.
25. Jaegeblad G, Apelqvist J, Nyberg P, Berger B. The diabetic foot: From ulcer to multidisciplinary team approach. A process analysis. Abstracts of the 3rd International Symposium of The Diabetic Foot, Noordwijkerhout, The Netherlands, May 6, 1998, Abstract p. 87, p. 149.
26. Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of wound bacterial balance. *Am J Surg* 1999; 178:399-402.
27. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systemic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001; 88:4-21.
28. Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhöfer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996; 13:156-9.
29. Hirschl M, Hirschl AM. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. *Chemotherapy* 1992; 38:275-80.
30. Foster AVM, Bates M, Doxford M, Edmonds ME. Should oral antibiotics be given to "clean" foot ulcers with no cellulitis? Abstracts of the 3rd International Symposium of The Diabetic Foot, Noordwijkerhout, The Netherlands, May 6, 1998, Abstract O13.
31. Kuck EM, Bouter KP, Hoekstra JBL, Conemans JMH, Diepersloot RJA. Tissue concentrations after a single-dose, orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot infections. *Foot Ankle International* 1998; 19:38-40.

32. Muller M, Brunner M, Hollenstein U et al. Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2056-8.
33. Marangos MN, Skoutelis AT, Nightengale CH et al. Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2161-3.
34. Raymakers JT, Houben AJ, vd Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar PJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med* 2001; 18:229-34.
35. el-Sarkey M el-S. Local intravenous therapy in chronic inflammatory and vascular disorders of the foot. *Int Surg* 1997; 82:175-81.
36. de Lalla F, Novelli A, Pellizzer G et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration.. *Antimicrob Agents Chemother*;1993; 37:2693-8.
37. Dorigo B, Cameli AM, Trapani M, Raspanti D, Torri M, Mosconi G. Efficacy of femoral intra-arterial administration of teicoplanin in gram-positive diabetic foot infections. *Angiology* 1995; 46:1115-22.
38. Connolly JE, Wrobel JS, Anderson RF. Primary closure of infected diabetic foot wounds. A report of closed instillation in 30 cases. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000; 90:175-82.
39. Lipsky BA, McDonald D, Litka PA. Treatment of infected diabetic foot ulcers: topical MSI-78 vs. oral ofloxacin (abstract). *Diabetologia*. 1997; 40 (Suppl 1):482.
40. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess* 2000; 4:1-237.
41. Roeder B, Van Gils CC, Maling S. Antibiotic beads in the treatment of diabetic pedal osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2000; 39:124-30.
42. Yamashita Y, Uchida A, Yamakawa T, Shinto Y, Araki N, Kato K. Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants impregnated with antibiotics. *Int Orthop (SICOT)* 1998; 22:247-51.
43. Kollenberg LO. A new topical antibiotic delivery system. *World Wide Wounds* 1998; 1:1-19 (<http://www.worldwidewounds.com/1998/july/Topical-Antibiotic-Delivery-System/topical>).
44. Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26:267-76.
45. Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg* 2000; 39:253-7.
46. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2000; 18:225-38.
47. McKinnon PS, Paladino JA, Grayson ML, Gibbons GW, Karchmer AW. Cost effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24:57-63.
48. Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parental-to-oral regimens. *Clin Infect Dis* 1997; 24:643-8.
49. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994; 18:683-693.
50. Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14:487-490.
51. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively. A retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1999; 159:851-6.

52. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemotherap* 2001; 48:927-30.
53. Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AVM, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infections. *Lancet* 1997; 350:855-9.
54. de Lalla F, Pellizzer G, Strazzabosco M et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte-colony stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. *Antimicrob Agents Chemotherap* 2001; 45:1094-8.
55. Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O O, Corakci A. Effects of granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3:332-7.
56. Kaestenbauer T., Hoernlein B., Sokol G, Irsigler K. Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers." *Diabetologia* 2002; 46: 27-30.
57. Peck KR, Son DW, Song J-H, Kim S, Oh M-D, Choe KW. Enhanced neutrophil functions by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in diabetic patients with foot infections in vitro. *J Korean Med Sci* 2001; 16:39-44.
58. Stone JA, Cianci P. The adjunctive role of hyperbaric oxygen in the treatment of lower extremity wounds in patients with diabetes. *Diab Spectrum* 1997; 10:118-123.
59. Wunderlich RP, Peters EJG, Lavery L. Systemic hyperbaric oxygen therapy. Lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* 2000; 23:1551-1555.
60. Lee SS, Chen C-Y, Chan Y-S, Yen C-Y, Chao E-K, Ueng S W-N. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot infection. *Chang Gung Med J* 1997; 20:17-22.
61. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(Suppl 1):S58.
62. Armstrong DG, Nguyen HC. Improvement in healing with aggressive edema reduction after debridement of foot infection in persons with diabetes. *Arch Surg* 2000; 135:1405-9.
63. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infection in diabetes mellitus - An entity with different characteristics, treatment and prognosis. *J Diab Compl* 1999 Sep-Dec; 13(5-6): 254-63.
64. Hauser CJ. Tissue salvage by mapping of skin surface transcutaneous oxygen tension index. *Arch Surg* 1987; 122:1128-30.

Linee Guida Pratiche sulla diagnosi e il trattamento delle infezioni del piede diabetico



Introduzione

Linee Guida Pratiche su Diagnosi e Trattamento delle infezioni del Piede Diabetico Basate sul Consensus Internazionale di Diagnosi e Trattamento delle infezioni del Piede Diabetico.

The International Working Group on the Diabetic Foot, prepared by the International Consensus Working Group on Diagnosing and Treating The Infected Diabetic Foot.

Il *Working Group* riconosce che la disponibilità di procedure diagnostiche e di agenti antimicrobici varia ampiamente nei differenti siti clinici e nei differenti paesi. Poiché i principi basilari del trattamento delle infezioni del piede infetto sono le stesse in tutte le situazioni, esso ha fornito una guida che può essere adattata alle circostanze locali.

Fisiopatologia

1. Le infezioni del piede nelle persone con diabete di solito cominciano con una lesione della pelle, in particolare un'ulcerazione neuropatica.
2. Questo permette alla flora della pelle di invadere la pelle e i tessuti sottocutanei.

Diagnosi

1. Fare diagnosi clinica di infezioni delle ulcere (riconoscendo che la risposta infiammatoria può essere mitigata da complicazioni diabetiche) dalla presenza di secrezioni purulente o da una evidente infiammazione locale, o saltuariamente per la presenza di tossicità sistemica.
2. I tests di laboratorio, comprese le colture, possono indicare ma non stabilire la presenza di infezione, con l'eccezione dell'attendibilità per le colture nell'osso profondo con sospetta osteomielite.

Classificazioni

1. Valutare la gravità dell'infezione esaminando l'ulcera, l'arto, e lo stato generale del paziente, per determinare l'approccio appropriato al trattamento.
2. Classificare le infezioni in base alla necessità dell'intervento, determinando il sito, il tipo e l'urgenza del trattamento.

Microbiologia

1. Colture

- A. È generalmente raccomandabile ottenere un corretto campione per la coltura, ciò è di aiuto nel selezionare un appropriato regime antibiotico. Le colture possono non essere necessarie nelle infezioni medie non trattate in precedenza.
- B. Per ottenere le colture prelevare dall'ulcera dei frammenti di tessuto (per incisione o biopsia) o per aspirazione del pus, piuttosto che per tampone. Se il tampone è la sola opzione, prelevare alla base dell'ulcera dopo detersione, e procedere velocemente.
- C. Valutare le colture del sangue prelevate dai pazienti con setticemia e le colture dell'osso dei pazienti con osteomielite.

2. Agenti eziologici

- A. I cocci aerobici gram-positivi (in particolare gli stafilococchi) sono in genere gli agenti patogeni isolati inizialmente, spesso i soli, e quasi sempre i più frequenti, nei tessuti molli e nelle infezioni dell'osso.
- B. Gram-negativi e batteri anaerobici vengono comunemente isolati, ma di solito come parte di una infezione polimicrobiotica, cronica o necrotica.

trattamento non antimicrobico

1. Consultare un team o uno specialista di cure del piede diabetico, quando disponibile.
2. Correggere ogni squilibrio metabolico, ottimizzare le cure dell'ulcera, e valutare lo status vascolare.
3. Ospedalizzare i pazienti: con una infezione grave, che necessitano di diagnosi multiple e complesse o di procedure chirurgiche; con grave ischemia del piede; che necessitano di terapia intravenosa; o poco aderenti alla terapia.
4. In caso di infezione grave, consultare prontamente gli specialisti competenti per ogni necessaria diagnosi invasiva o per le procedure chirurgiche.

erapia antimicrobica

1. Principi generali

- A. Prescrizione immediata per tutte le ulcere clinicamente infette, ma non per le ulcere non infette.
- B. Selezionare il più stretto spettro terapeutico possibile per le infezioni medie o moderate.
- C. Scegliere la terapia iniziale sulla base dei più comuni fattori patogeni e informarsi sui dati della sensibilità antibiotica locale.
- D. Aggiustare (ampliare o restringere) la terapia empirica sulla base dei risultati delle colture e la risposta clinica al regime terapeutico iniziale.

2. Scelte specifiche (vedere in seguito)

- A. Copertura per gli stafilococchi e gli streptococchi in quasi tutti i casi.
- B. Ampliare lo spettro se necessario sulla base del quadro clinico, o previa coltura o risultati correnti Gram-stained smear.
- C. La terapia topica per infezioni superficiali medie non è stata adeguatamente studiata; la terapia orale è efficace per la maggior parte delle infezioni da medie a moderate; la terapia parenterale (almeno inizialmente) è consigliabile nelle infezioni gravi.
- D. Scegliere gli agenti che hanno dimostrato efficacia nel trattamento delle infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli. Questi includono penicilline semisintetiche, cefalosporine, penicillina b lattamasi inibitore, clindamicina, chinoloni, carbapenemici, e oxazolidinonici.
- E. Trattamento delle infezioni dei tessuti molli per 1-2 settimane se di media entità, e circa 2-4 settimane per la maggior parte di quelle moderate e gravi. Quando l'evidenza clinica dell'infezione è risolta la terapia antibiotica può essere sospesa.

3. *erapia dell osteomielite*

- A. Considerare la rimozione chirurgica di ogni osso infetto e necrotico, se possibile.
- B. A meno che ogni osso infetto non sia resecato, fornire un trattamento antibiotico (con terapia parenterale, almeno inizialmente) per almeno 4 settimane.
- C. Il trattamento per diversi mesi con agenti orali altamente biodisponibili (specialmente chinoloni) senza resezione chirurgica può essere efficace in pazienti selezionati.

Appendice

I regimi antibiotici sistemici indicati nel trattamento delle infezioni del piede diabetico

Gravità dell'infezione	Agente patogeno (i) tipico	Regimi potenziali
Non grave (orale per l'intero decorso)		
Quadri non complicati	• GPC	• S-S pen; 1 G Ceph
Recente terapia antibiotica	• GPC ± GNR	• FQ, β-L-ase
Allergie da farmaci		• Clindamicina; FQ; T/S
Grave (intravena fino alla stabilizzazione, poi passare ad un equivalente orale)		
Quadri non complicati	• GPC2 ± GNR	• β-L-ase; 2/3 G Ceph
Recente necrosi/antibiotica	• GPC + GNR/anaerobico	• 3/4 G Ceph; FQ + Clindamicina
Durata del trattamento (intreavenoso prolungato)		
MRSA unlikel	• GPC + GNR + anaerobici	• Carbapenemici; Clindamicina Aminoglicoside
		• Glicopeptide o Linezolid + 3/4 G Ceph or FQ + Metronidazolo

¹ Dato che il dosaggio normalmente raccomandato nelle infezioni gravi; modificato per l'azotemia, ecc.; sulla base di considerazioni teoretiche e esperimenti clinici disponibili

² Un'alta prevalenza locale di resistenza alla meticillina tra stafilococchi può richiedere l'uso di vancomicina o altri appropriati agenti anti stafilococchi attivi contro questi organismi

GPC = cocci gram-positivi; GNR = rod gram-negativi; S-S pen = penicillina semi sintetica (anti stafilococchi) (ad es. flucloxacillina, oxacillina); 1 G Ceph = cefalosporine di prima generazione (ad es. cefalexina, cefazolina); FQ = chinoloni (ad es. ciprofloxacina, levofloxacina); β-L-ase = lactam- blactamase- binibitore (amoxicillina/acido clavulanico, piperacillina/tazobactam); T/S = trimetoprim/sulfametoxazolo; 2/3/4 G Ceph = seconda, terza e quarta generazione di cefalosporine (ad es. cefoxitina, ceftazidima, cefepime); Carbapenemici: ad es. imipenem/cilastatin, meropenem, ertapenem; Aminoglicosidi: ad es. gentamicina, tobramicina, amikacina; Glicopeptidi: ad es. vancomicina, teicoplanina

CLASSIFICAZIONE E GESTIONE LOCALE DELLE LESIONI

F. Romagnoli, M. Romanelli, A. Piaggese

Il Gruppo è stato impegnato a valutare due progress report; il primo riguardante un nuovo sistema classificativo dell'ulcera del piede diabetico da utilizzarsi ai soli fini della ricerca, mentre il secondo documento valuta le fasi della guarigione delle lesioni e la gestione dei pazienti con ulcere al piede.

Durante la discussione sul documento riguardante un nuovo sistema classificativo delle ulcere, il gruppo ha voluto sottolineare la complessità della patologia ulcerativa al piede nel paziente diabetico.

Infatti, il "piede diabetico" può essere considerato la "complicanza delle complicanze", cioè una patologia secondaria alla presenza di una neuropatia e/o di una vasculopatia periferica, ma che nella sua manifestazione ed evoluzione clinica è strettamente legata ad altri fattori quali il compenso metabolico, il tipo di trattamento antidiabetico, la funzionalità renale, ecc.

Quindi, la classificazione PEDIS, sebbene abbia la finalità di valutare una lesione non nei suoi aspetti evolutivi e prognostici, dovrebbe in qualche modo tenere presente anche quelle variabili che influenzano la comparsa e la gravità della lesione.

A parere del Gruppo, prendere in considerazione questi aspetti, aumenterebbe la riproducibilità delle valutazioni ottenute da osservatori diversi, ottenendo quindi una maggiore riproducibilità del dato e facilitare la "comparazione dei risultati dei diversi progetti di ricerca".

Dalla discussione è, inoltre, scaturito il pieno accordo che un tale sistema di classificazione debba essere molto rigido e di tipo esclusivo anche se ciò comporta la possibilità che le lesioni che non rientrano nei rigidi criteri di classificazione, possano non essere incluse.

Dalla valutazione del documento relativo alla guarigione delle lesioni e alla gestione dei pazienti diabetici con ulcere del piede sono scaturite alcune osservazioni, in particolare per quella parte relativa al trattamento.

Si è sottolineato come in letteratura non esistano ancora evidenze così forti da orientare nella scelta di una medicazione.

Una recente Cochrane Review (2003) relativa all'utilizzo delle varie tecniche di detersione dell'ulcera ha valutato solo 5 trials randomizzati controllati che sono risultati, secondo i criteri imposti dagli Autori, gli unici eleggibili per disegno e buona conduzione dello studio.

Quindi la mancanza di lavori clinici controllati deve indurre a una scelta prudente e oculata nel consigliare al paziente l'utilizzo di medicazioni avanzate, alcune delle quali risultano molto costose e di incerto vantaggio clinico.

Il concetto di buona pratica clinica nella terapia delle lesioni deve contemplare una valutazione globale del paziente diabetico in particolare per ciò che riguarda gli aspetti della vascolarizzazione, della presenza di infezione dei tessuti molli e dell'osso, un accurato studio delle deformità e dell'appoggio plantare.

Infatti, qualsiasi approccio terapeutico della lesione non risulterà razionale se questi aspetti clinici non saranno studiati approfonditamente.

Tuttavia, alcuni recenti studi suggeriscono come l'inserimento di presidi di medicazioni avanzate all'interno di un programma terapeutico correttamente impostato possa consentire una riduzione dei tempi di guarigione delle lesioni, soprattutto a carico delle fasi post-acute del processo di riparazione tissutale e quindi ridurre i rischi di infezione e i costi di gestione nel lungo periodo.

3

Progress Report:
trattamenti e guarigione
delle lesioni di pazienti
con ulcere del piede diabetico
Edizione 2003

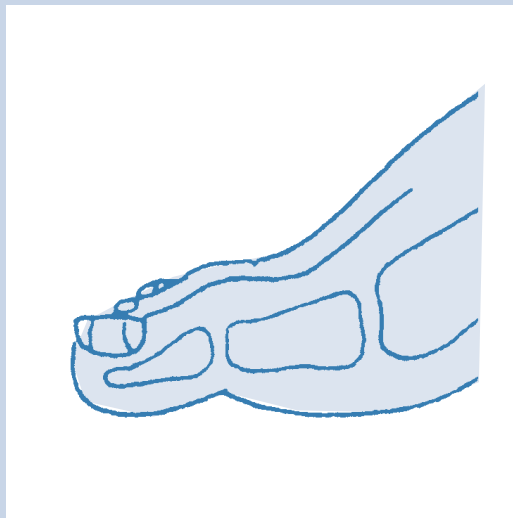


Introduzione

Dopo la pubblicazione dell'International Consensus on the Diabetic Foot nel 1999, fu decisa la redazione di un documento specifico sul trattamento delle ferite, tema che non era stato approfondito dal documento del Consensus. Nel 2001 al Board Editoriale fu affidato l'incarico di guidare, per conto dell'IWGDF, le nuove fasi di produzione del consenso. Gli obiettivi del documento sul trattamento delle ferite erano di presentare lo stato dell'arte sulla guarigione delle ferite, sugli ostacoli alla guarigione e sui trattamenti disponibili per le ulcere del piede diabetico; fu fondato, quindi, un International Consensus Working Group nel 2002, che si riunì nell'autunno del 2002 e successivamente produsse una prima bozza. Si inviò questa bozza a tutti i membri dell'IWGDF perché la commentassero e, sulla base di questi, fu prodotto il documento corrente. Durante questo processo divenne chiaro che mancano i fondamenti di evidenza scientifica utili a produrre delle linee guida pratiche sul trattamento delle ferite.

Il documento corrente deve essere visto come un progress report, accettato al consensus meeting dell'IWGDF, avvenuto il 21 Maggio del 2003 a Noordwijkerhout, in Olanda. Durante questo meeting, si decise anche che l'attuale processo di consensus in corso dovesse continuare, in modo da portare entro quattro anni alla pubblicazione di linee guida pratiche insieme ad una versione più breve del documento corrente.

Il processo di guarigione delle ulcere del piede diabetico



Il normale processo di cicatrizzazione

Messaggi chiave

- La guarigione delle ferite è un processo biologico complesso.
- Perché la guarigione proceda senza difficoltà, è essenziale l'integrazione fra i processi di omeostasi, infiammazione, proliferazione e maturazione.
- Mentre le conoscenze su questo processo sono rapidamente aumentate in anni recenti, ancora permangono diversi aspetti della guarigione delle ferite che non sono stati completamente compresi.
- Rimane da chiarire la rilevanza, nella pratica clinica, di taluni aspetti del processo di guarigione.
- Molti fattori, sia locali sia sistemici, possono influenzare negativamente il processo di guarigione.
- L'identificazione e la correzione di questi fattori va presa in considerazione da tutti i medici che hanno in cura pazienti con ferite.

Definizione

La guarigione di una ferita consiste nella reazione da parte di qualsiasi organismo pluricellulare al danno tessutale, ed è volta a ripristinare la continuità e la funzionalità del tessuto o dell'organo.

Biologia della guarigione delle ferite

La guarigione delle ferite è un processo complesso, dinamico e interattivo che coinvolge cellule, matrice extracellulare e vasi sanguigni. Dipende da fattori sia esterni sia interni.

Fasi della guarigione delle ferite

mostasi

Il danno tessutale causa rottura dei vasi sanguigni e stravasamento dei costituenti del sangue. La vasocostrizione produce una rapida, ma transitoria diminuzione del sanguinamento. Si attivano immediatamente la via intrinseca e quella estrinseca della cascata coagulativa. Il coagulo, insieme alla vasocostrizione, ristabilisce l'emostasi e fornisce una matrice extracellulare provvisoria per la migrazione cellulare. Le piastrine aderenti vanno incontro ad alterazioni morfologiche che facilitano la formazione del tappo emostatico, e secernono diversi mediatori chimici che influenzano la guarigione, fra cui il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF), che quindi attrae ed attiva macrofagi e fibroblasti. Viene rilasciato anche un gran numero di altri fattori di cre-

scita e di altri mediatori, fra cui fattori chemiotattici e sostanze vasoattive (Tabella 1). I prodotti rilasciati presto danno inizio alla reazione infiammatoria. Successivamente alla precoce vasocostrizione, si verifica vasodilatazione locale nell'area della ferita, che aiuta nella migrazione di cellule infiammatorie nell'area della ferita.

Tabella 1. I principali fattori di crescita, fattori chemiotattici e sostanze vasoattive coinvolti nel processo di guarigione delle ferite.

Nome	Abbreviazione	Effetti
Fattore piastrinico di derivazione piastrinica	PDGF	Migrazione di macrofagi Sintesi di collagene
Fattori di crescita dei fibroblasti	FGF	Angiogenesi Proliferazione dei fibroblasti
Fattori di crescita insulinosimili	IGF1, IGF2	Proliferazione di fibroblasti Sintesi di collagene Epitelizzazione
Fattore di crescita epidermico	EGF	Sintesi di collagene Epitelizzazione
Fattore di trasformazione β	TGF- β	Angiogenesi Proliferazione di fibroblasti Sintesi di collagene Divisione cellulare
Fattore di necrosi tumorale α	TNF- α	Angiogenesi Sintesi di collagene
Interleuchina-1 α	IL-1 α	Angiogenesi Sintesi di collagene

Infiammazione

La fase dell'infiammazione è riconoscibile clinicamente dai classici segni di calore, rossore, edema e dolore. Il calore ed il rossore sono causati da vasodilatazione, edema a causa dell'essudato e dolore a causa del rilascio di composti chimici. L'infiammazione è un componente chiave della risposta alla lesione ma se questo processo si svolge in maniera anomala, si possono produrre stati patologici. La popolazione di cellule infiammatorie che arriverà inizialmente nella ferita è quella dei neutrofili, la cui principale funzione è quella di eliminare materiali estranei, specificamente batteri, e di rilasciare fattori di crescita, fattori chemiotattici ed enzimi proteolitici. L'eliminazione di tessuto morto è facilitata dal rilascio di differenti tipi di proteasi accumulate in granuli all'interno delle cellule. La presenza e lo stato di attività dei neutrofili non sembra avere alcuna influenza sulla regolazione dei processi di guarigione della ferita ed il nu-

mero di neutrofili diminuirà 3-4 giorni dopo la lesione, a patto che non sopravvenga infezione.

La seconda ondata di cellule infiammatorie comprende i monociti, che si trasformano in macrofagi tessutali infiammatori una volta che hanno aderito alla matrice extracellulare. I macrofagi della ferita sono responsabili dell'eliminazione di batteri e di tutto il tessuto non vitale. I macrofagi hanno anche un ruolo centrale nella regolazione della formazione di nuovo tessuto nell'area della ferita. Ciò è possibile attraverso il rilascio di fattori di crescita, che promuovono la migrazione di cellule all'interno dell'area della ferita e la produzione di nuova matrice provvisoria di tessuto collagene. Questa matrice è ricca di proteoglicani, glicosaminoglicani e fibronectine, e serve da impalcatura sia per la rigenerazione del derma sia per la migrazione e la proliferazione dell'epidermide.

Nelle ferite acute il reclutamento di linfociti T si verifica più tardi rispetto a quello dei neutrofili e dei monociti. I linfociti T possono avere un ruolo di regolazione nella guarigione delle ferite, ma queste cellule non sono essenziali al processo di guarigione. Come i macrofagi, essi producono una gamma di fattori di crescita e di citochine. Una compromissione della proliferazione linfocitaria ritarda, in ambito sperimentale, la guarigione delle ferite, ma il meccanismo esatto di ciò non è stato ben compreso. Il ruolo delle cellule B non è stato ancora ben chiarito al momento attuale.

Proliferazione

Questa segue la fase infiammatoria ed è caratterizzata da proliferazione e migrazione di fibroblasti e dalla produzione di matrice extracellulare. Di solito ha inizio all'incirca al quarto giorno dopo un trauma tessutale e continua per due-tre settimane nella guarigione delle ferite per prima intenzione. Questa fase è significativamente più lunga nella guarigione delle ferite per seconda intenzione, dove la chiusura completa richiederà la produzione di una gran quantità di matrice extracellulare.

I fibroblasti sono responsabili della sostituzione della matrice di fibrina (coagulo) con nuova matrice ricca di collagene (tessuto di granulazione). Inoltre, i fibroblasti producono e rilasciano proteoglicani e glicosaminoglicani (GAGs), componenti importanti della matrice extracellulare del tessuto di granulazione. La crescita, all'interno della ferita, di nuovi vasi (angiogenesi) usa la nuova matrice come impalcatura e l'ampio numero di nuovi capillari fornisce alla matrice un aspetto granulare. I macrofagi forniscono una fonte continua di fattori di crescita necessari a stimolare la fibroplasia e l'angiogenesi.

I fibroblasti sono responsabili della sintesi e del deposito di nuova matrice, e del rimodellamento della matrice extracellulare esistente nell'area della ferita. Una volta che nella ferita sia stata depositata abbastanza matrice, i fibroblasti smettono di produrre collagene. Il processo di deposizione di matrice avviene in concomitanza con la contrazione della ferita. La contrazione è un componente chiave del processo di guarigione nelle cicatrizzazioni delle ferite per seconda intenzione, perché assicura che la quantità di tessuto cicatriziale prodotta sia minore rispetto a quanta ne sarebbe richiesta per riempire il difetto originale.

Angiogenesi

Nelle fasi precoci del processo di guarigione non c'è vascolarizzazione dell'area lesa, ma gli stimoli all'angiogenesi sono presenti: fattori di crescita, bassa tensione di ossigeno ed alti livelli di lattato. La formazione di nuovi vasi avviene per gemmazione a partire da vasi intatti. La presenza di anse capillari nell'ambito della matrice provvisoria conferisce al tessuto un aspetto rosso granuleggiante, che ha portato a chiamare il termine di tessuto di granulazione. Una volta che la ferita risulti riempita di tessuto di granulazione, l'angiogenesi cessa e molti dei vasi sanguigni neoformati si disintegrano ad opera di un processo di apoptosi.

Riepitelizzazione

La riepitelizzazione delle ferite comincia entro alcune ore dalla lesione. Se si è verificata una lesione a spessore parziale, le cellule epidermiche (cheratinociti) dagli annessi cutanei rimasti (ad es. follicoli piliferi) rimuovono rapidamente il sangue coagulato e la matrice danneggiata e coprono il tessuto esposto, con il risultato di una riepitelizzazione relativamente veloce. Se si è avuta una lesione a tutto spessore, il derma è completamente distrutto e l'epitelizzazione prende avvio solo dai margini cutanei, con una conseguente maggiore lentezza del processo.

Durante il processo di guarigione, i cheratinociti non aderiscono più uno all'altro ed alla membrana basale sottostante permettendo la migrazione dei cheratinociti attraverso il piano tissutale che separa il tessuto vitale da quello non vitale. L'espressione delle integrine a livello del margine da cui inizia la migrazione sembra un fattore che determinerà la direzione di questa dissezione.

La migrazione di cellule epidermiche fra il collagene dermico e l'escara di fibrina alla superficie della ferita determina la degradazione della matrice extracellulare. Ciò viene ottenuto tramite la produzione di proteinasi (collagenasi, ad es. MMP-1,2,8,9) e l'attivazione di plasmina da parte di attivatori prodotti dalle cellule epidermiche. Non si sa quale sia lo stimolo alla migrazione e proliferazione delle cellule epidermiche, ma l'assenza di cellule vicine ai margini della ferita ("effetto da margine libero"), il rilascio locale di fattori di crescita e l'aumentata espressione di recettori per i fattori di crescita sono tutti fattori probabilmente in causa.

Rimodellamento

Nelle ferite suture, questa fase ha inizio 2-3 settimane dopo la lesione, mentre nelle ferite che guariscono per seconda intenzione non inizia prima che abbia avuto luogo la copertura epiteliale. Si sa che il tessuto di granulazione coperto da epidermide va incontro a rimodellamento più presto del tessuto di granulazione non coperto. Quanto questa fase duri esattamente non si sa, ma è probabile che continui per almeno 1-2 anni dopo il completamento della chiusura. Questa fase produce una diminuzione di densità cellulare e di numero di capillari ed una ridotta attività metabolica nell'area della ferita. Le fibrille di collagene si riorganizzeranno in fasci di fibre più densi, risultanti in un tessuto di cicatrizzazione più rigido.

L'epidermide di una cicatrice differisce dalla cute normale per il fatto di non avere i pioli di rete, che l'ancorano alle strutture dermiche sottostanti. Inoltre, non c'è rigenerazione, nel tessuto cicatriziale, degli annessi cutanei persi, come i follicoli piliferi o le ghiandole sudoripare.

La resistenza della ferita

La resistenza della ferita, dal punto di vista funzionale, è un'importante proprietà per una ferita in via di guarigione. L'intervallo di tempo che va dalla lesione cutanea fino a che la ferita cicatrizzata diventi abbastanza forte da resistere allo stress meccanico è importante nel determinare il processo di guarigione.

La resistenza della ferita nelle fasi precoci (coagulazione, infiammazione) deriva principalmente dalla fibrina nella cavità della ferita. Più tardi, nella fase proliferativa, la resistenza aumenta rapidamente con il formarsi del tessuto di granulazione. La resistenza della ferita è direttamente proporzionale al contenuto di collagene del tessuto. La resistenza alla tensione che si avrà alla fine in una ferita risulta dalla combinazione della resistenza di collagene vecchio (presente nella ferita prima della lesione), il quale si riduce con il progredire della guarigione a causa della collagenolisi indotta dal rilascio di proteinasi, e l'aumentata forza di collagene di nuova deposizione. Per questa ragione, la resistenza più bassa in una ferita in via di guarigione si ha a 7-10 giorni dalla lesione.

La resistenza di una ferita può essere espressa come la resistenza tensile relativa della ferita. Si tratta, cioè, della effettiva resistenza alla tensione della ferita in relazione alla resistenza del tessuto intatto, ed è espressa in percentuale. Nei tessuti con basso contenuto di collagene nel tessuto intatto (tratto gastrointestinale, muscolo) la resistenza tensile relativa aumenta rapidamente, mentre nei tessuti con alto contenuto di collagene (fascia, cute, tendini) la resistenza tensile relativa aumenta lentamente.

Cicatrici ipertrofiche e cheloidi

L'eccessiva deposizione di tessuto cicatriziale è un problema clinico che si è dimostrato di difficile risoluzione a causa della mancanza di modelli animali affidabili. Le cicatrici ipertrofiche ed i cheloidi sono entrambi caratterizzati da eccessivo accumulo di matrice extracellulare, specialmente collagene. L'eziologia non è nota ma sono stati di volta in volta descritti fattori relativi ad anomalie della migrazione e proliferazione cellulare, dell'infiammazione, della sintesi e secrezione di proteine della matrice extracellulare e di citochine, e del rimodellamento della matrice della ferita. La cicatrice ipertrofica si produce a partire da una lesione a tutto spessore ed è caratterizzata da una cicatrice spessa e sollevata che rimane entro i confini della lesione originale. I cheloidi si possono sviluppare a partire da lesioni superficiali e si estendono oltre i confini della lesione iniziale. Le cicatrici ipertrofiche per lo più regrediscono nel tempo. Le cicatrici cheloidiche non regrediscono col tempo e spesso recidivano dopo rimozione chirurgica. Ciò dà sostegno all'ipotesi che ci sia un elemento genetico in gioco nella formazione di cicatrici cheloidiche.

attori c e in l en ano la ari ione

Un certo numero di fattori hanno influenza sul processo di guarigione delle ferite, e sono stati classificati in fattori locali e sistemici (Tabella 2).

L'ossigenazione, il fumo e l'alcol sono esempi di fattori importanti.

Tabella 2. Fattori c e ossono o otrebbero influenzare la guarigione.

Locali	Sistemici
Perfusione tissutale	Alcol
Tensione di ossigeno tissutale	Anemia
Estensione del danno tissutale	Età
Eccessiva tensione nei tessuti	Malattie – ad es. malattia renale, malattia cardiovascolare
Eccessivo raffreddamento	Diabete
Dolore	Farmaci, ad es. steroidi
Radiazione	Neoplasie maligne
Infezione	Radiazione
Tecnica chirurgica	Nutrizione
Materiali di sutura	Vitamine Zinco

Per sione tiss tale ed ossi ena ione

Il rifornimento continuo di ossigeno al tessuto ad opera di un'adeguata perfusione tissutale è un fattore vitale sia nel processo di guarigione sia nell'aumentare la resistenza all'infezione. La produzione di collagene e lo sviluppo di resistenza della ferita è legata in maniera diretta alla pressione parziale (pO_2) di ossigeno nei tessuti (ptO_2). L'epitelizzazione dipende anche dall'ossigeno, ma, in aggiunta, anche l'umidità dell'ambiente in cui avviene la guarigione della ferita appare avere la sua importanza.

La ptO_2 è influenzata da fattori sia interni sia esterni. Nel tessuto sottocutaneo, la perfusione tissutale dipende dalle condizioni emodinamiche. La vasocostrizione può essere causata dal raffreddamento, dal dolore, dalla paura, dal fumo e da farmaci.

L'ossigenoterapia è importante in relazione sia alla guarigione sia alla resistenza alle infezioni. La somministrazione di supplementi di ossigeno in fase post-

peratoria si è dimostrata in grado di diminuire il tasso di infezioni del 50% in pazienti sottoposti a resezione coloretale.

Un aumento della tensione di ossigeno può essere ottenuta anche mediante l'uso di ossigeno iperbarico. Respirando ossigeno puro alla pressione di tre atmosfere aumenta la distanza di diffusione dell'ossigeno nel tessuto di 3-4 volte all'estremità arteriosa del capillare e di circa il doppio all'estremità venosa. Mentre il trattamento con ossigeno iperbarico si è dimostrato avere effetti solo trascurabili sulla guarigione di ferite normali non complicate, molti sostengono che abbia notevoli potenzialità nel guarire le ferite ischemiche complicate nei pazienti con arteriosclerosi o diabete. Una prova conclusiva di un tale effetto è ancora di là da venire e non sono stati ancora intrapresi trial ben progettati a questo riguardo.

mo ed alcol

Il fumo influenza il processo di guarigione con differenti meccanismi. La nicotina viene rapidamente assorbita e dà origine ad un rilascio di catecolamine, che portano a vasocostrizione seguita da diminuzione della perfusione di circa il 40%. Inoltre, il monossido di carbonio nel fumo di sigaretta tenderà a ridurre il contenuto di ossigeno del sangue. È stato dimostrato che fumare una sola sigaretta diminuisce la perfusione tissutale di più del 30% per circa 45 minuti. Ne deriva che la produzione di collagene nei non fumatori supera di 1,8 volte quella dei fumatori.

Anche l'alcol si è dimostrato in grado di aumentare il rischio di infezione postoperatoria, di sanguinamento, e di leak postoperatorio e deiscenza della ferita. Quale sia specificamente l'influenza dell'alcol sul processo di guarigione della ferita non è noto, ma il consumo di alcol diminuisce le proteine totali ma non la produzione di collagene nelle ferite artificialmente prodotte. Queste alterazioni sono reversibili se l'assunzione di alcol cessa.

Riassunto

La guarigione delle ferite è un processo dinamico e interattivo che coinvolge cellule e matrice extracellulare, ed è dipendente da fattori sia interni sia esterni. La ricerca sulla guarigione delle ferite ha mostrato un incremento in anni recenti, tanto da portare ad una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti alla guarigione delle ferite. La rilevanza clinica di un tale aumento delle conoscenze è ancora incerta, poiché molti aspetti di questo complesso processo non sono ancora stati delucidati.

Fasi della guarigione delle ferite

Tradizionalmente il processo di guarigione è stato suddiviso in quattro fasi su base istologica: emostasi, infiammazione, proliferazione e maturazione o rimodellamento (Figura 1).

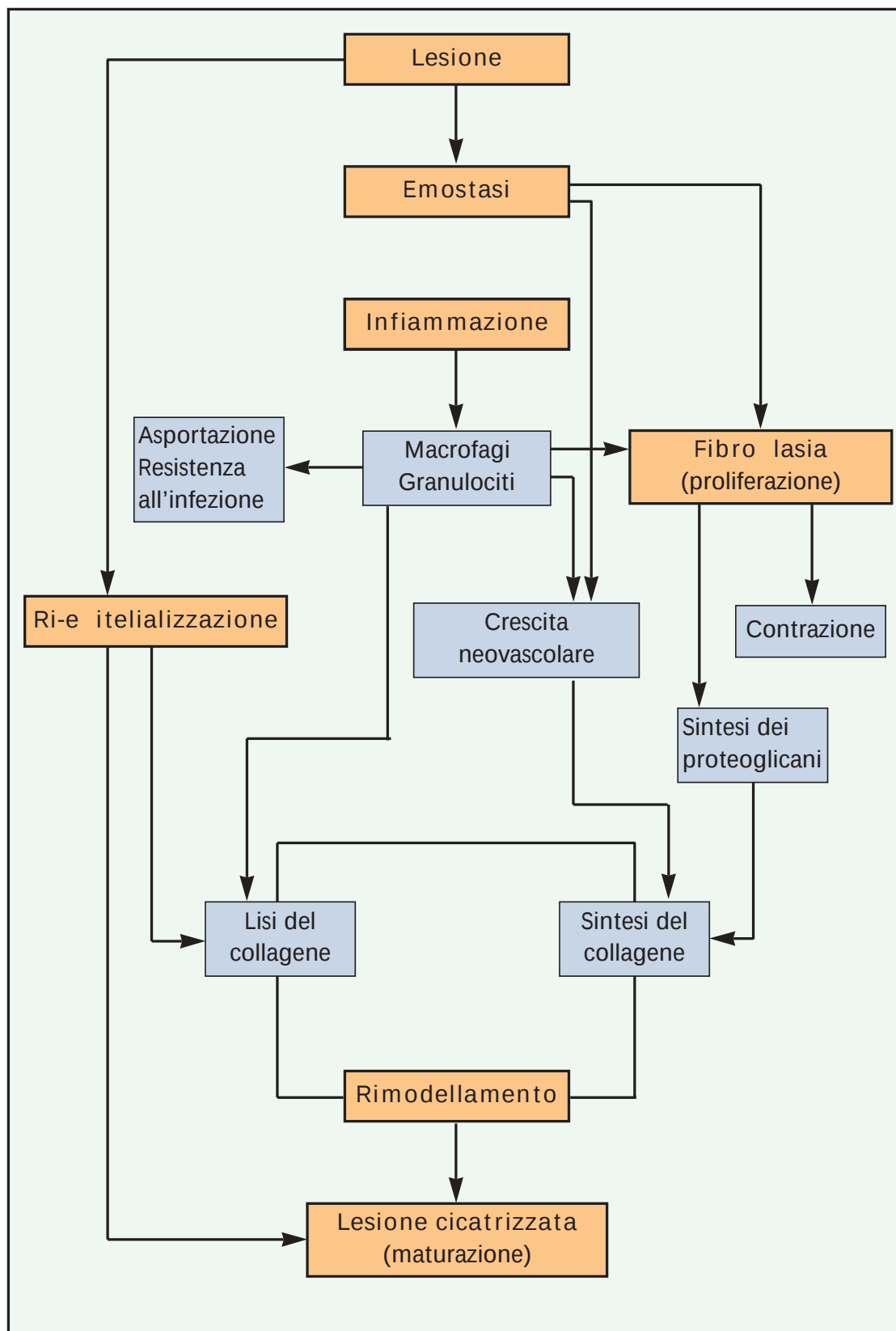


Figura 1. Il processo di guarigione.

Bibliografia

- Cohen IK, Diegenmann RF, Lindblad WJ (eds). Wound healing. Biochemical & Clinical Aspects. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992.
- Ferguson MW, Leigh IM. Wound healing. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds.). Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford, Blackwell Science; 1998: 337-343.
- Gottrup F. Prevention of surgical wound infection. N Engl J Med 2000; 342:202-204.
- Gottrup, F. Oxygen, wound healing and development of infection. Present status. Eur. J. Surg. 2002; 168:260-263.
- Greif R, Akça O, Horn E-P, Kurz A, Sessler DI. Supplementary perioperative oxygen to reduce surgical wound infections. N Engl J Med. 2000; 342:161-167.
- Hart J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. J Wound Care 2002; 11:205-209.
- Iocono JA, Ehrlich HP, Gottrup F, Leaper DJ. The biology of healing. In: Leaper DJ, Harding KG (eds.). Wounds: Biology and management. Oxford, Oxford University Press, 1998; 10-22.
- Leaper DJ, Gottrup F. Surgical wounds. In: Leaper DJ, Harding KG (eds.). Wounds: Biology and management. Oxford, Oxford University Press, 1998; 23-40.
- Madden JW, Arem AJ. Wound healing: biological and clinical factors. In: Sabiston DC (ed.) Textbook of surgery (14th edn). Philadelphia, WB Saunders, 1991; 164-177.
- Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. Wound Rep Reg 1996; 4:411-420.
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997; 386:671-674.
- Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999; 738-746.
- Stephens P, Thomas DW. The cellular proliferative phase of the wound repair process. J Wound Care 2002; 11:253-261.
- Tredget EF, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids nad contractures: the cellular and molecular basis for therapy. Surg Clin North Am. 1997; 77:701-730.
- Viidik A, Gottrup F. Mechanics of healing soft tissue wounds. In. Smid-Schönbein G W, Woo, SL-Y, Zwifach, BW, editors. Frontiers in biomechanics. New York, Springer Verlag, 1986; 263-79.

L'effetto del diabete sulla cicatrizzazione

Messaggi chiave

- Esistono problemi specifici di neuropatia, ischemia ed infezione nella genesi e nella ritardata guarigione di lesioni del piede nei pazienti affetti da diabete.
- Il diabete, come malattia, è stato dimostrato in grado di influenzare molte delle normali risposte alla base della guarigione delle ferite.
- L'attività dei neutrofili è alterata nei diabetici.
- È stata dimostrata una varietà di anomalie nella produzione o nella localizzazione dei fattori di crescita nei pazienti con diabete.
- In pazienti affetti da diabete esiste una ridotta espressione di matrice extracellulare.
- Non si è ancora avuta una quantificazione dell'effetto di tale anomalia nella pratica clinica.

Introduzione

Nei pazienti con diabete che sviluppano lesioni al piede, all'inizio un trauma produce una ferita acuta, e questa poi progredisce fino a diventare una lesione cronica che spesso guarisce con difficoltà o con estrema lentezza. La progressione verso una lesione cronica è influenzata da fattori sia intrinseci sia estrinseci. I fattori estrinseci sono il trauma ripetuto, non avvertito a causa della neuropatia, l'ischemia e l'infezione. I fattori intrinseci presenti nei pazienti con diabete sono la deficienza di fattori di crescita e le anomalie dei componenti della matrice extracellulare, con ridotta attività dei fibroblasti ed eccessiva produzione di enzimi ad attività proteasica.

Fattori estrinseci

***R*olo della neuropatia**

La neuropatia compromette i nervi sensitivi, motori e autonomici e ciò può contribuire alla genesi delle ulcere del piede, sia direttamente sia indirettamente, attraverso effetti secondari sul microcircolo. La neuropatia sensitiva rende il piede più suscettibile a traumi anche lievi. La perdita della funzione nocicettiva delle fibre produce perdita della sensibilità al dolore e compromissione della vasodilatazione neurogena in risposta ad un trauma ed a stimoli chimici (mediati dal riflesso assonico) (1-3).

La riserva vasodilatativa è limitata in questi pazienti e produce una diminuita risposta infiammatoria ed un peggioramento della guarigione della ferita.

La neuropatia motoria porta a deformità del piede ed altera la distribuzione della pressione sulla pianta dei piedi. Ciò comporta un accorciamento preferenziale dei muscoli del dorso del piede, che produce, a sua volta, dita ad artiglio ed altre anomalie della forma del piede (International Consensus on the Diabetic Foot). Come manifestazione della denervazione autonoma periferica, sia ha spesso diminuzione o assenza

completa della sudorazione a livello dei piedi e delle gambe. In verità, l'anidrosi del piede può essere responsabile della spaccatura della cute, che rappresenta la porta d'ingresso per l'infezione. Il danno autonomico periferico compromette anche i meccanismi di controllo neurogeno che regolano il flusso nei capillari e attraverso gli shunt arterovenosi. Ciò produce, come risultato, un aumento del flusso attraverso gli shunt e la perdita di vasocostrizione precapillare. Il riflesso neurogeno venoarteriolare è un riflesso assonico simpatico ed è un importante meccanismo atto a prevenire la formazione di edema (4). Ciò limita l'esposizione dei capillari agli aumenti della pressione idrostatica legati alla stazione eretta. La compromissione del riflesso venoarteriolare porta ad ipoperfusione sotto l'effetto della forza di gravità, con aumento della pressione venosa, che, a sua volta, contribuisce alla riduzione del flusso capillare cutaneo e all'aumento della filtrazione di liquido, con risultante formazione di edema. La presenza di edema aumenta il rischio di infezione ed ischemia aumentando la distanza di diffusione, ed aumenta anche il rischio di trauma da scarpe. Comunque, misurando direttamente il flusso capillare si è dimostrato che, quando il piede è a livello del cuore, il flusso risulta aumentato nei soggetti con neuropatia rispetto ai soggetti normali di controllo. Il flusso ematico cutaneo totale, misurato con flussimetria Doppler a livello dei polpastrelli delle dita del piede, risulta aumentato nei soggetti di controllo diabetici ed ancor più aumentato nei soggetti diabetici con neuropatia (5). Ciò illustra che l'effetto della neuropatia e dell'ischemia spesso risultano imbricati nei pazienti con diabete.

R olo dell'isc emia

Malattia microvascolare

Il ruolo della malattia microvascolare nelle ulcere del piede è controverso. Non esiste alcuna ben definita evidenza scientifica circa il fatto che i pazienti diabetici abbiano, in effetti, una malattia obliterativa microvascolare; questo reperto è stato dimostrato mediante microscopia ottica, effettuazione di stampi vascolari post-mortem, e studi fisiologici in vivo (6). La controversia circa la malattia dei piccoli vasi si concentra su di uno studio effettuato su 152 campioni di amputazione (92 diabetici), che si dimostrarono affetti da una specifica lesione diabetica vascolare causata da proliferazione endoteliale di entità sufficiente ad occludere quasi il lume delle arterie digitali e dei piccoli vasi (7). Questi reperti non sono poi stati confermati in studi successivi, anche se, comunque, è stato descritto un ispessimento asimmetrico della tunica intima (8).

Il diabete, comunque, produce sicuramente alterazioni funzionali precoci del microcircolo, fra cui ipertensione capillare ed iperemia, le quali sono sicuramente in grado di condurre ad alterazioni strutturali dei microvasi. Ciò risulta in una perdita di funzione microvascolare, ispessimento della membrana basale, ipoperfusione, perdita dell'autoregolazione ed aumento della permeabilità capillare (9).

Malattia macrovascolare

L'ischemia rappresenta il risultato di un'aterosclerosi dei vasi dell'arto inferiore, che nel paziente diabetico è spesso multisegmentaria, bilaterale e distale. Essa

coinvolge i vasi tibiali e peronieri e, negli stadi terminali della malattia, può essere particolarmente estesa a livello dei vasi del piede. Al contrario, il coinvolgimento dei vasi aorto-iliaci è osservabile nel doppio dei casi in pazienti non diabetici rispetto a quelli diabetici. La predilezione che l'aterosclerosi ha di manifestarsi nei vasi al di sotto del ginocchio nel diabete rimane senza spiegazione.

Nei pazienti con diabete l'aspetto istologico dei grossi vasi appare simile a quello osservato nei pazienti non diabetici. I depositi lipidici si hanno nelle placche all'interno dell'intima. Le placche sono per lo più localizzate alle biforcazioni, sulla parete posteriore delle arterie e nelle sedi dove le arterie sono compresse dalla fascia muscolare, come nel canale degli adduttori della coscia.

Ulcere neuropatiche

Le ulcere neuropatiche sono il risultato di lesioni meccaniche, termiche o chimiche che non sono percepite dal paziente a causa della perdita della sensibilità al dolore. La localizzazione classica di queste ulcere è la superficie plantare del piede a livello delle teste metatarsali, ma si riscontrano ulcerazioni di frequente anche sull'aspetto plantare delle dita del piede. Le lesioni meccaniche dirette possono essere prodotte da un trauma accidentale, ma una causa frequente di formazione di ulcere è rappresentato dalle forze meccaniche ripetitive (10) generate dal camminare, che producono callosità, autolisi infiammatoria ed ematomi subcheratosiche. Può aversi necrosi tissutale al di sotto di una placca callosa, il che risulta in una piccola cavità riempita di liquido sieroso, la quale alla fine si rompe attraverso la superficie e genera un'ulcera.

Ulcere neuroischemiche

Un'ulcera del piede diabetica nel piede neuroischemico è spesso generata dalla pressione da parte di scarpe strette o che calzino male, oppure dall'effetto del carico normale su di una cute sottile e vulnerabile. Questa pressione non viene percepita a causa della coesistente neuropatia. Le ulcere di solito si formano ai margini del piede ed il primo segno di un'ulcera ischemica è spesso rappresentato da un segno rosso, che diventa una bolla e quindi evolve in un'ulcera piana con pochissimo tessuto di granulazione o con una saniosità aderente giallastra sul fondo. Sebbene le ulcere si formino sulla superficie mediale della prima articolazione metatarso-falangea e sull'aspetto laterale della quinta articolazione metatarso-falangea, sedi comuni sono le punte delle dita e al di sotto delle unghie, se si permette loro di ispessirsi.

R olo dell'infezione

L'infezione solo raramente è l'unica causa di ulcere nel piede diabetico, ma spesso complica un'ulcera neuropatica e neuroischemica. La relazione fra diabete e infezione persistente fu dimostrata da Bessman et al. (11), che studiarono gli ascessi sottocutanei nei topi diabetici e non diabetici ai quali venivano inoculate delle combinazioni di *Escherichia coli* e *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*, e di *Streptococcus faecalis* e *Bacteroides fragilis*. Dopo due settimane, la conta batte-

rica negli ascessi risultava significativamente più alta nel topo diabetico per tutte le combinazioni batteriche. Inoltre, a due settimane, *Bacteroides fragilis*, un anaerobio riscontrato frequentemente nelle ulcere del piede diabetico, fu eliminato dai topi non diabetici, ma non dai topi diabetici. Questi reperti possono essere spiegati da alterazioni della funzionalità dei neutrofili negli individui diabetici. L'efficacia antibatterica dei neutrofili dipende dalla generazione di radicali liberi dell'ossigeno.

Queste sostanze tossiche, compreso l'anione superossido, sono generate durante l'esplosione respiratoria (o ossidativa) nei neutrofili attivati dopo che è avvenuta la chemiotassi e la fagocitosi dei batteri. Il diabete si associa a deficiente chemiotassi (12) e fagocitosi (13) dei neutrofili, produzione di superossido (14), attività respiratoria esplosiva (15) e distruzione intracellulare (16).

L'infezione è responsabile di una notevole necrosi tissutale nel piede diabetico. È importante capire che la necrosi tissutale è raramente causata da una microangiopatia obliterativa, mentre lo è molto più frequentemente da una vasculite neutrofila secondaria ad infezione dei tessuti molli. Perfino nel piede neuroischemico, la vasculite neutrofila è spesso il principale fattore causale di necrosi tissutale, sebbene possa essere presente anche una malattia aterosclerotica dei vasi più grossi. È, pertanto, importante, diagnosticare l'infezione molto precocemente e trattarla aggressivamente con antibiotici.

Fattori intrinseci

nomalie dei attori di crescita

Le biopsie cutanee raccolte dai margini delle ulcere nel piede diabetico di soggetti diabetici e non diabetici hanno mostrato che l'espressione del fattore di trasformazione beta (TGF beta3) era aumentata nell'epitelio, ma l'espressione del TGF beta1 non lo era. Ciò suggeriva che una mancanza di *upregulation* del TGF beta1 potrebbe spiegare la compromissione della guarigione (17) osservata nei pazienti diabetici.

La mancata espressione del fattore insulinosimile 1 (IGF1) nello strato basale cheratinocitico della cute diabetica e delle ulcere di piede diabetico, e nei fibroblasti dermici, potrebbe anch'essa contribuire ad un ritardo di guarigione delle lesioni. Tuttavia, l'IGF2 risultava espresso in alta quantità nella cute normale ed in quella diabetica, come anche nelle ulcere del piede diabetico, e l'espressione spaziale si mostrava ai livelli maggiori a livello dei margini dell'ulcera (18).

L'iperglicemia ed una deteriorata attività di segnale da parte dell'insulina possono produrre una scarsa guarigione delle lesioni riducendo l'utilizzazione del glucosio nei cheratinociti, ed anche influenzando la loro proliferazione e la loro differenziazione (19).

La glicosilazione nei fibroblasti basali del fattore di crescita FGF-2 riduce in maniera significativa l'attività in vitro di quest'ultimo. La glicosilazione causa riduzione significativa della capacità dell'FGF-2 di legarsi al recettore per la tirosin-chinasi ed attivare le vie di trasduzione del segnale (20). Tutte queste anomalie a livello dei fattori di crescita possono avere un ruolo nel ritardare la guarigione delle ferite nei pazienti con diabete.

Matrice e traccie e attività proteolitica

Le lesioni dermiche nei pazienti non diabetici guariscono per contrazione e per formazione di tessuto granulomatoso. L'80-90% della chiusura di una ferita che avvenga per seconda intenzione è legata alla contrazione più che alla riepitelizzazione. La contrazione velocizza il processo di guarigione poiché riduce la quantità di tessuto cicatriziale necessario alla riparazione (21). Al contrario, la chiusura di una ferita nel diabetico è per lo più il risultato della formazione di tessuto di granulazione e riepitelizzazione (22). Il semplice processo di riparazione epiteliale delle ferite superficiali non risulta ostacolato nel diabete, ma la riparazione di ferite più profonde, che richiede la formazione di collagene, lo è gravemente. Pazienti anziani con diabete in scarso controllo possono avere una guarigione ritardata (21) ma non esistono dati pubblicati fino ad ora. Le ferite chirurgiche elettive nei diabetici, probabilmente, guariscono normalmente.

I componenti della matrice extracellulare sono rimodellati da metalloproteinasi della matrice (MMPs) e dagli inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMPs). È stato dimostrato che esiste una aumentata concentrazione di MMPs ed una diminuita concentrazione di TIMP-2 nei pazienti diabetici (23).

Un approccio alternativo per la correzione delle anomalie della cicatrizzazione riscontrabili in pazienti diabetici è costituito dalla riduzione della quantità di radicali liberi prodotti, in quanto livelli eccessivi di questi potrebbero avere un importante ruolo patogenetico nel difetto di cicatrizzazione legato al diabete. Il raxofelast, un agente protettivo contro l'ossidazione della membrana, migliora significativamente la cattiva guarigione delle ferite nel topo diabetico attraverso la stimolazione dell'angiogenesi (24). Esistono considerevoli potenzialità circa la possibilità che anche altri scavengers di radicali liberi potrebbero dimostrarsi in grado di influenzare il processo di cicatrizzazione nei pazienti con diabete.

Il diabete può ritardare la guarigione delle ferite attraverso una insufficiente formazione di tessuto di granulazione, probabilmente dovuta ad un difetto di funzionalità dei fibroblasti (25). I fibroblasti recuperati da ulcere croniche del piede diabetico hanno una capacità proliferativa compromessa a confronto di quelli prelevati da cute non lesa (26). Questa compromissione nella capacità proliferazione risulta legata agli alti livelli glicemici e di produzione di lattato (27). Tuttavia è stato dimostrato in vivo che, nelle lesioni acute, la deposizione di collagene e la proliferazione di fibroblasti è diminuita nel diabete di tipo 1, mentre risulta normale nel diabete di tipo 2 (28). In entrambi i tipi la deposizione di collagene era indipendente dal controllo glicemico. Sebbene esistano molte buone ragioni a sostegno della necessità di tenere la glicemia sotto controllo, esiste, tuttavia, scarsa evidenza scientifica circa la possibilità che una sua meticolosa regolazione migliori la guarigione di ulcere acute o croniche nel paziente diabetico.

Conclusione

La presentazione classica dei pazienti con malattia da piede diabetico è l'ulcera cronica del piede (29). I fattori estrinseci, rappresentati dal trauma (al quale si è

predisposti per la neuropatia diabetica), dall'ischemia e dall'infezione, e i fattori intrinseci, costituiti da deficienza di fattori di crescita, anomali componenti della matrice extracellulare con eccessiva attività proteasica e ridotta attività fibroblastica, contribuiscono tutti al suo sviluppo e alle conseguenti difficoltà di arrivare ad una rapida e duratura guarigione.

Bibliografia

1. Parkhouse N and Le Quesne PM. Impaired neurogenic vascular response in patients with diabetes and neuropathic foot lesions. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318,1306-9.
2. Aronin N, Leeman SL and Clements RS. Diminished flare response in neuropathic diabetic patients. Comparison of effects of substance P, histamine, and capsaicin. *Diabetes* 1987; 36, 1139-43.
3. Rayman G, Malik RA, Sharma AK and Day JL. Microvascular response to tissue injury and capillary ultrastructure in the foot skin type 1 diabetic patients. *Clin.Sci.* 1995; 89,467-74.
4. Rayman G, Hassan A and Tooke JE. Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. *BMJ* 1986; 292,87-90.
5. Flynn D, Edmonds ME, Tooke JE and Watkins PJ. Direct measurement of capillary blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia* 1988; 31,652-666.
6. Leger FW and Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes; implications for foot care. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311,1615-1619.
7. Goldenberg S, Morris A, Joshi RA and Blumenthal HT. Non atheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. *Diabetes* 1959; 8,261-73.
8. Ferrier TM. Comparative study of arterial disease in amputated lower limbs from diabetics and non-diabetics. *Med. J. Aust.* 1967; 1,5-11.
9. Flynn MD and Tooke JE. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation. *Diabet. Med.* 1992; 8,320-9.
10. Cavanagh PR, Buse JB, Frykberg RG, Gibbons GW, Lipsky BA, Pogach L, Reiber GE, Sheehan P (Consensus Panel). Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care (Consensus Development Conference Report). *Diabetes Care* 1999; 22(8):1354-1360.
11. Bessman AN, Sapico FL, Tabatabai M, Montgomerie JZ. Persistence of polymicrobial abscesses in the poorly controlled diabetic host. *Diabetes* 1986; 35:448-453.
12. Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1971; 284:621-627.
13. Davidson NJ, Sowden JM, Fletcher J. Defective phagocytosis in insulin controlled diabetics: evidence for a reaction between glucose and opsonising proteins. *J Clin Pathol.* 1984; 37:783-786.
14. Sato N, Shimizu H, Suwa K, Shimomura Y et al. MPO activity and generation of active O₂ species in leukocytes from poorly controlled diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1050-1052.
15. Marhoffer W, Stein M, Schleinkofer L, Federlin K. Evidence of ex vivo and in vitro impaired neutrophil oxidative burst and phagocytic capacity in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993; 19:183-188.
16. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15:256-260.
17. Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, Boulton AJ, Ferguson MW. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002 Jun; 19(6):440-7.

18. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, Boulton AJ, Ferguson MW. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol* 2000 Apr; 190(5):589-94.
19. Spravchikov N, Sizyakov G, Gartsbein M, Accili D, Tennenbaum T, Wertheimer E. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes* 2001; 50(7):1627-35.
20. Duraisamy Y, Slevin M, Smith N, Bailey J, Zweit J, Smith C, Ahmed N, Gaffney J. Effect of glycation on basic fibroblast growth factor induced angiogenesis and activation of associated signal transduction pathways in vascular endothelial cells: possible relevance to wound healing in diabetes. *Angiogenesis* 2001; 4(4):277-88.
21. King L. Impaired wound healing in patients with diabetes. *Nurs. Stand.* 2001; 15(38):39-45.
22. Albertson S et al. PDGF and FGF reverse the healing impairment in protein-malnourished diabetic mice. *Surgery* 1993; 114, 2, 368-72.
23. Lobmann R et al (2002) Expression of matrix- metalloproteinases and inhibitors in wounds of diabetic & non-diabetic patients.
24. Galeano M, Torre V, Deodato B, Campo G M, Colonna M, Sturiale A, Squadrito F, Cavaliari V, Cucinotta D, Buemi M Altavilla D. Raxofelast, a hydrophilic citamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2001; 129(4):467-77.
25. Yue D et al. Abnormalities of granulation tissue and collagen formation in experimental uraemia and malnutrition. *Diabetic Medicine* 1986; 3,3,221-25.
26. Hehenberger K, Kratz G, Hansson A, Brismar K. Fibroblasts derived from human chronic diabetic wounds have a decreased proliferation rate, which is recovered by the addition of heparin. *J Dermatol Sci* 1998 Jan; 16(2):144-51.
27. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson 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* 1998 Mar-Apr; 6(2):135-41.
28. Black E, Vibe-Pedersen J, Jorgensen LN, Madsen SM, Ågren M, Holstein PE, Perrild H, Gottrup F. Decrease of collagen deposition in wound repair in type 1 diabetes independent of glycemic control. *Arch Surg* 2003; 138:34-40.
29. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361:1545-51.

Barriere alla cicatrizzazione ed inizio del processo di guarigione

Messaggi chiave

È in corso una migliore comprensione delle basi molecolari della guarigione.

- La fisiopatologia delle ulcere nel piede diabetico è complessa ed attualmente non è compresa appieno.
- Esiste una varietà di potenziali anomalie biologiche che possono essere presenti nei pazienti con compromissione della cicatrizzazione di ulcere del piede diabetico.
- I metodi per identificare le esatte anomalie presenti in ciascun individuo al momento non sono disponibili.
- Preparazione del letto dell'ulcera è un termine descritto di recente e sta ad indicare che il clinico ed il ricercatore vanno incoraggiati a considerare quei fattori che potrebbero essere presenti in un paziente che agisce come barriera alla cicatrizzazione.
- La preparazione del letto dell'ulcera comprende, inoltre, interventi designati a favorire l'inizio del processo di cicatrizzazione.
- Si sta rendendo disponibile un ventaglio sempre più ampio di terapie su base biologica, che sono in corso di valutazione circa la loro potenzialità di correggere problemi di compromessa cicatrizzazione in specifici pazienti con ulcere del piede diabetico.
- Al momento attuale gli standard di cura sono lo scarico del peso, il trattamento dell'infezione e l'assicurazione di un apporto di sangue adeguato a permettere la cicatrizzazione in molti pazienti con ulcere del piede diabetico non complicate.
- L'avvento di metodi per identificare le anomalie di cicatrizzazione specifiche presenti in ciascun singolo paziente aumenteranno le potenzialità di indirizzare una terapia su basi biologiche al paziente più indicato.

Introduzione

Nel campo della guarigione delle ulcere, l'enfasi è stata sempre posta per la maggior parte sui meccanismi che sono alla base del normale processo di riparazione. Si è imparato molto quando si sono avute a disposizione le opportunità tecnologiche della scienza molecolare. Per esempio, numerosi fattori di crescita, che si ritiene giochino un ruolo nella guarigione delle ferite, sono state isolati, clonati, prodotti come molecole ricombinanti e sperimentati circa la loro possibile capacità di accelerare la chiusura delle ferite (1,2). Un altro esempio è la nostra attuale capacità di coltivare cellule in vitro, incluse quelle che in passato erano ritenute difficili da coltivare, quali i cheratinociti e le cellule endoteliali microvascolari (3,4). Queste tecniche di cultura tissutale, insieme ad una maggiore comprensione e più efficace manipolazione dei com-

ponenti della matrice extracellulare, hanno aiutato il campo dell'ingegnerizzazione dei tessuti nella riparazione delle ferite (5,6). Abbiamo, inoltre, imparato alcune importanti lezioni dalla guarigione delle ferite nel feto, dove la cicatrizzazione è notevolmente sottoregolata o assente (7-10). In aggiunta a ciò, la nostra comprensione dei meccanismi sottostanti alla riparazione dei tessuti beneficia oggi di modelli animali transgenici e “knock-out”, che iniziano ad indicarci le particolari proteine che sono di importanza critica per la cicatrizzazione (11).

I progressi di cui sopra hanno anche messo a disposizione un ventaglio piuttosto sofisticato di nuovi prodotti terapeutici. Tuttavia, nelle ferite croniche, l'efficacia di molti agenti terapeutici avanzati si è mostrata meno soddisfacente rispetto a quanto facessero prevedere gli studi in vitro oppure gli studi animali e le lesioni umane ma acute. Le diverse ragioni alla base di questa discrepanza diventano apparenti quando si esamina la fisiopatologia sottostante e le caratteristiche delle ferite croniche in grado di complicarne la terapia. L'enfasi clinica sarà posta sull'ulcera diabetica e sul modo in cui questi progressi nella nostra conoscenza delle barriere alla guarigione possono portare beneficio a questo tipo di lesione cronica.

Fisiopatologia delle ulcere del piede diabetico

Il costo delle ulcere diabetiche per il sistema Medicare statunitense è stato nel 1995 di 1,5 miliardi di dollari. L'amputazione è la causa principale dell'alto costo dell'assistenza nei pazienti con ulcere diabetiche (12).

Diverse pubblicazioni forniscono un'approfondita rassegna delle ulcere diabetiche, della loro fisiopatologia di base e dei trattamenti più appropriati (1,13,17). In aggiunta all'insufficienza arteriosa, è la neuropatia ad avere il ruolo maggiore nello sviluppo di un'ulcera nei pazienti diabetici. È estremamente importante notare che la nostra nozione di fisiopatologia ha importanti conseguenze sul trattamento e sull'adozione di modalità terapeutiche chirurgiche e di altro tipo. Per esempio, per decenni si è pensato che il principale problema nel diabete sia “la malattia dei piccoli vasi”, un termine scarsamente caratterizzato che serviva come spiegazione di molte delle complicazioni di questa malattia, fra cui le ulcere dei piedi. È probabile che questa terminologia possa avere influenzato negativamente il trattamento dei pazienti con ulcere del piede diabetico in quanto introduceva un nichilismo terapeutico nell'approccio a queste lesioni croniche. Pertanto, l'aver realizzato, alcuni anni or sono, che il concetto di una vera microangiopatia obliterativa nelle estremità inferiori dei pazienti diabetici è scorretto oppure non specifico dei pazienti diabetici ha portato un notevole beneficio a come la ri-vascularizzazione del piede diabetico viene oggi vista e praticata (14,15).

Cicatrizzazione danneggiata

In passato, i clinici e gli scienziati hanno parlato di “cicatrizzazione fallita” in riferimento alle lesioni croniche (16). Tuttavia, questo termine non descrive accurata-

mente ciò che viene osservato clinicamente, e potrebbe essere preferibile usare il termine “danneggiata cicatrizzazione”. Il fatto è che molte ferite croniche, incluse quelle dovute a complicazioni del diabete, alla fine cicatrizzano in un intervallo di tempo appropriato. Ad esempio, in caso di ulcere neuropatiche non complicate del piede diabetico, la guarigione dovrebbe procedere in maniera relativamente normale, una volta messo in opera uno scarico adeguato del peso corporeo (17). Questi dati, pertanto, chiamano di nuovo in causa la domanda se i pazienti con diabete abbiano, in effetti, un deterioramento misurabile del processo di cicatrizzazione.

Definizioni

Carica batterica e bio film

È di importanza cruciale che si comprenda cosa si intende per infezione, in relazione a lesioni della cute o dei tessuti molli. Sfortunatamente, molte delle informazioni circa il concetto di infezione nelle lesioni croniche è un'estrapolazione da quelle relative alle lesioni acute, come le ferite post-chirurgiche, le ustioni o le ferite granulleggianti che devono essere chiuse mediante innesti cutanei o lasciate guarire per seconda intenzione (18,19). È stato suggerito che, nella lesione acuta, più di 105 unità batteriche formatrici di colonie per grammo di tessuto possa essere in grado di interferire con la guarigione della lesione e portare a sepsi sistemica (18,19). La probabilità che insorga una sepsi da delle ferite e da una ritardata cicatrizzazione varia in base al tipo di microrganismo riscontrato nella ferita. La mera presenza di batteri nella ferita non è necessariamente nociva alla guarigione delle ulcere, ed alcuni lavori hanno, in effetti, mostrato come i batteri possano essere necessari alla ferita per migliorarne la guarigione (20). Inoltre, è stato anche dimostrato che le lesioni guariranno al di sotto di una medicazione occlusiva in presenza di un'ampia quantità di flora cutanea (21).

Una caratteristica tipica delle lesioni croniche, comprese le ulcere diabetiche, è la loro propensione a diventare intensamente colonizzate da parte di organismi di natura batterica e, a volte, fungina. Un ruolo molto importante è attribuibile al fatto che queste ferite rimangono aperte per un periodo di tempo protratto, in aggiunta ad altri fattori quali uno scarso flusso ematico e un'ipossia (22,23). A questo processo di colonizzazione sono stati dati svariate denominazioni, fra cui biocarico o carica batterica. Rimangono aperte degli interrogativi riguardanti che cosa costituisca un livello inaccettabile di organismi all'interno dei tessuti e quale sia quello in grado di distruggere il processo di guarigione. Comunque, esiste evidenza che, a prescindere dal tipo di batteri presenti, un livello maggiore o uguale a 10⁶ organismi per grammo di tessuto sia associato ad un serio danneggiamento della cicatrizzazione (24-28). In termini pratici, sembra avere senso, sia dal punto di vista teorico che da quello clinico diminuire la carica batterica nelle ferite. Ciononostante, sappiamo molto poco sui meccanismi che sostengono una diminuita cicatrizzazione in presenza di un ampio numero di microrganismi. Del tutto recentemente, si è manifestato un interesse crescente per la presenza dei biofilm nelle lesioni croniche e per il ruolo che potrebbero avere nella difettosa ci-

catrizzazione o addirittura nella prevenzione delle recidive. I biofilm sono costituiti da colonie batteriche circondate da un mantello protettivo di polisaccaridi; tali colonie diventano resistenti all'azione degli antimicrobici (29-31). Al momento attuale non esiste evidenza che stabilisca il ruolo dei biofilm all'interno delle lesioni croniche.

intrappolamento dei fattori di crescita

Questo concetto è stato all'inizio sviluppato nel contesto delle ulcere venose, ma può essere applicato a tutta una varietà di lesioni croniche, comprese le ulcere del piede diabetico. L'ipotesi è che un certo tipo di macromolecole, e perfino dei fattori di crescita, possono rimanere legati o "intrappolati" nei tessuti, con la conseguenza che mediatori di importanza cruciale, come le citochine, possono risultare maldistribuiti o del tutto indisponibili (32). L'intrappolamento dei fattori di crescita e delle citochine, come anche di materiale della matrice, per quanto limitato, ha la potenzialità di causare una cascata di anomalie patologiche. Per esempio, nel processo ben coordinato della guarigione delle ferite, la distruzione di alcuni mediatori chiave potrebbe avere conseguenze indesiderate molto a valle. Il legame dei fattori di crescita a macromolecole che vengono perse nel derma, come l'albumina, il fibrinogeno, e l'alfa-2 macroglobulina, possono compromettere il processo di guarigione (32,33). L'alfa-2 macroglobulina è un ben riconosciuto scavenger per i fattori di crescita. Esiste anche evidenza scientifica che il Fattore di crescita di trasformazione Beta 1 (TGF beta1), un peptide multifunzionale di importanza critica, viene legato all'interno delle cuffie di fibrina pericapillari nel derma (34).

umidità nella ferita e metalloproteinasi

Un'acquisizione importantissima degli ultimi 50 anni è stata l'evidenza sperimentale che la riepitelizzazione viene accelerata mantenendo le ferite umide (35,36). Questo progresso ha portato allo sviluppo di una vasta gamma di medicazioni in grado di ritenere umidità e promuovere la "guarigione umida" delle ferite (37,38). L'evidenza sperimentale della guarigione umida delle ferite fu derivata principalmente dalle lesioni acute, ma l'uso di questi prodotti fu poi esteso al trattamento di molte lesioni croniche.

Contrariamente a quanto era stata da sempre considerato saggezza convenzionale, il mantenere umida la ferita non ha aumentato i tassi di infezione (39-41). Tuttavia, quel tessuto rimane una preoccupazione per molti clinici, particolarmente quando si trattano pazienti con ulcere del piede diabetico. Non è del tutto chiaro se le medicazioni a ritenzione di umidità funzionano principalmente mantenendo il liquido della ferita a contatto con la ferita stessa. Una delle ragioni di quest'incertezza è che il liquido della ferita appare possedere proprietà distintamente differenti nelle lesioni acute ed in quelle croniche. Ad esempio, è stato dimostrato che il liquido raccolto dalle lesioni acute tenderà a stimolare la proliferazione in vitro dei fibroblasti, dei cheratinociti e delle cellule endoteliali (42-44). Al contrario, il liquido recuperato dalle lesioni croniche bloccherà la proliferazione cellulare e l'angiogenesi (43,45) e contiene quantità eccessive di metalloproteinasi della matrice (MMPs) (46,47) in grado di distrug-

gere le proteine di importanza critica presenti nella matrice extracellulare, compresa la fibronectina e la vitronectina (48). Indubbiamente le MMP hanno un ruolo cardinale nella guarigione delle ferite (49). Ad esempio, la collagenasi interstiziale (MMP-1) è importante per la migrazione dei cheratinociti (50). Al contrario, è stato suggerito che l'attività eccessiva (o la maldistribuzione) di altri enzimi (MMP-2, MMP-9) contribuisca alla compromissione del processo di cicatrizzazione (51,52). Considerata globalmente, comunque, l'evidenza scientifica che sta emergendo è che il controllo delle MMP e la loro localizzazione potrebbero avere importanti implicazioni terapeutiche, fra cui l'aumentata sopravvivenza di fattori di crescita applicati per via topica.

eterioramento del I sso ematico ed ipossia

L'ischemia produrrà necrosi tissutale e le lesioni si infetteranno più prontamente. Esiste un sostanziale corpus di dati a favore del fatto che bassi livelli di tensione di ossigeno, misurati alla superficie cutanea (misurazioni di ossigeno transcutanee o $TcpO_2$) hanno una forte correlazione con l'incapacità di cicatrizzare (53,55).

Questi dati sono estremamente rilevanti nel trattamento delle ulcere del piede diabetico, e possono spesso guidare la selezione di una terapia appropriata o anche il livello di una successiva amputazione. Tuttavia, va notato che ischemia non è lo stesso di ipossia. È interessante, dal punto di vista biologico, che bassi livelli di tensione di ossigeno possono stimolare la proliferazione di fibroblasti e la crescita clonale, e possono, in effetti, migliorare la trascrizione e la sintesi di un certo numero di fattori di crescita (56-59). Tuttavia, esiste anche evidenza scientifica che l'esposizione ad ossigeno iperbarico possa aumentare la produzione di fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (60). È possibile che basse tensioni di ossigeno possano funzionare da potente stimolo iniziale alla cicatrizzazione, ma che una prolungata ipossia, quale si osserva nelle lesioni croniche, possa portare ad una serie di anomalie, fra cui la cicatrizzazione e la fibrosi (61).

Itra ioni enotipic e nelle lesioni cronic e

Il normale processo di riparazione attraversa stadi ben definiti che sono ben studiati. Tuttavia, come già detto, le lesioni croniche non sembrano avere un ben definito intervallo di tempo per guarire e ciò è evidente sia clinicamente che fisiologicamente.

È stato affermato che l'ulcera diabetica rimane "bloccata" nella fase proliferativa della riparazione della lesione. In effetti, esiste evidenza scientifica che l'accumulo e il rimodellamento delle ulcere del piede diabetico sono alterati riguardo a certe proteine della matrice, come la fibronectina (62). Esiste anche sempre più evidenza scientifica che le cellule residenti delle lesioni croniche sono andate incontro a cambiamenti fenotipici che diminuiscono la loro capacità di proliferazione e movimento. Fino a che grado ciò sia dovuto a senescenza cellulare non è noto, ma la risposta dei fibroblasti dell'ulcera diabetica ai fattori di crescita sembra o essere danneggiata o richiedere una certa sequenza di fattori di crescita (63,64). Osservazioni simili sono state fatte in altri tipi di lesioni croniche. Per esempio, è stato riportato che i fibroblasti di

ulcere venose e da pressione sono senescenti, mostrano diminuita capacità di proliferare (65-67) e che la loro diminuita capacità di proliferare si correla con la mancata cicatrizzazione (64-67) e con il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF) (69). Al momento, non si sa se questa anomalia fenotipica delle cellule presenti nelle ferite sia osservabile solo in vitro e se essa abbia un ruolo nell'alterata cicatrizzazione.

Inizio del processo di cicatrizzazione

Il vantaggio di un approccio globale alle anomalie patologiche che ostacolano la cicatrizzazione è che le terapie e le metodiche esistenti sono valutate alla luce di razionali d'uso diversi. Per esempio, il processo di detersione chirurgica delle ulcere del piede diabetico, oltre ad attuare una semplice ablazione di tessuto necrotico, consente di rimuovere un possibile focolaio di carica batterica, e anche le eventuali cellule fenotipicamente anomale presenti all'interno e intorno alla ferita. Un altro esempio è la rimozione dell'edema, che può avere un'importanza critica nel trattamento delle ulcere diabetiche. La rimozione dell'edema diminuisce la quantità di liquido cronicamente presente nella ferita, la cui presenza è stata dimostrata essere deleteria alle cellule residenti e che è in grado di favorire la colonizzazione batterica. Pertanto, le terapie disponibili possono essere integrate fra loro al meglio, inquadrando accuratamente ai principi fisiopatologici della lesione.

Preparazione del letto della lesione: un nuovo modello per le lesioni croniche

I progressi nel trattamento delle lesioni croniche si sono basati molto su concetti che si erano sviluppati sulle lesioni acute. Negli ultimi anni, tuttavia, si è assistito all'emergenza di un nuovo paradigma nell'approccio alle lesioni croniche. Il concetto è molto più importante, in questo caso, della terminologia. È stato usato il termine "preparazione del letto della lesione", cercando di porre l'accento sull'importanza di ottimizzare l'aspetto e la buona preparazione del letto della lesione ad assicurare che la cicatrizzazione possa aversi (70). Il punto principale, tuttavia, è che questo approccio rappresenta la maniera in cui le lesioni croniche potrebbero acquisire indipendenza dai modelli delle lesioni acute. Una volta che siano stati fatti i passi necessari ad ottimizzare il letto della lesione, solo allora prenderanno l'avvio i normali processi endogeni della cicatrizzazione dell'ulcera. È importante notare che la preparazione del letto della lesione è più che una semplice detersione delle lesioni croniche, ma piuttosto un approccio globale volto a ridurre edema ed essudato, ad eliminare o ridurre la carica batterica e, molto importante, a correggere le anomalie discusse prima, in grado di contribuire al danneggiamento della cicatrizzazione. Esistono approcci basilari e più avanzati per la preparazione del letto della lesione e l'ottimizzazione della cicatrizzazione. Gli aspetti di base, come per le lesioni acute complicate, sono costituiti dalla detersione, dal controllo dell'infezione, dalla rimozione dell'edema, e dalla correzione chi-

chirurgica o del difetto sottostante (71,72). Aspetti più avanzati, per i quali potremmo non avere ancora tutte le necessarie risposte, sono costituiti dai tentativi di ricostituire il derma, come con l'uso di agenti biologici.

Recentemente, una commissione consultiva internazionale ha sviluppato l'introduzione del concetto TIME, al fine di strutturare il pensiero circa la preparazione del letto della ferita. TIME è un acronimo per: T = tessuto eccessivo; I = infezione ed infiammazione; M = matrice; E = epitelizzazione. Useremo questi concetti lungo tutta la trattazione nella discussione sull'alterata cicatrizzazione e sulle soluzioni terapeutiche per le ulcere diabetiche.

Fattori di crescita

Negli ultimi venti anni sono stati sperimentati diversi fattori di crescita ricombinanti riguardo alla loro capacità di accelerare la guarigione delle lesioni croniche. Fra gli altri, si sono ottenuti risultati promettenti dal fattore di crescita epidermico (EGF) (73) e dal fattore di crescita dei cheratociti-2 (74) per le ulcere venose, dal fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) (75) e dal fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF) (76,77) per le ulcere da decubito. Comunque, l'unico fattore di crescita per applicazione topica approvato per l'inserimento in commercio è il PDGF. In studi controllati randomizzati, il PDGF si è dimostrato in grado di accelerare la guarigione di ulcere neuropatiche del piede diabetico di circa il 15% (78-80).

Non sorprende notare che non esiste un ampio numero di fattori di crescita approvati per l'uso clinico ed il perché sta nel fatto che i risultati dei trial clinici non sono stati molto grandi, come avremmo già potuto prevedere dai dati preclinici. È stato ipotizzato che il dosaggio e le modalità di somministrazione dei fattori di crescita ad applicazione topica possano essere stati errati, oppure che, in effetti, sono necessarie combinazioni di fattori di crescita per ottenere una migliore risposta (81-83). È anche possibile, tuttavia, che sarebbe stata necessaria una maggiore attenzione a preparare in maniera adeguata la lesione cronica prima di saggiare in fattore di crescita in trial clinici (70). È notevole il fatto che esiste evidenza scientifica che l'approccio aggressivo alla detersione chirurgica nel trial iniziale sul PDGF nelle ulcere diabetiche neuropatiche sembra avere funzionato in maniera sinergica con l'applicazione del fattore di crescita (79).

Cute bioingegnerizzata

Un certo numero di prodotti a base di cute bioingegnerizzata o equivalenti cutanei è diventato disponibile per il trattamento delle lesioni acute e croniche, come anche delle ustioni. A partire dal momento in cui si iniziò ad usare le lamine di cheratinociti, (4,84,85) parecchi prodotti più complessi sono poi stati introdotti e sperimentati nelle lesioni umane. Gli equivalenti cutanei possono contenere cellule viventi, come fibroblasti o cheratinociti, o entrambi, (6,86-88), mentre altri sono fatti di ma-

teriale acellulare e di estratti di cellule viventi (89,90). La cute bioingegnerizzata può funzionare fornendo cellule viventi, dette “intelligenti” in termini ingegneristici, e così capaci di adattarsi al loro ambiente. Esiste evidenza scientifica che alcuni dei prodotti viventi sono in grado di rilasciare fattori di crescita e citochine (93,94), ma ciò non può essere ancora interpretato come il loro meccanismo d'azione. Va notato che alcuni di questi prodotti allogenici non sopravvivono per più di alcune settimane quando messi dentro una lesione cronica (95).

Alcuni prodotti allogenici, consistenti di cellule viventi derivate da prepuzi di neonati, si sono dimostrati in grado di accelerare la guarigione di ulcere diabetiche neuropatiche in trial randomizzati e controllati, e sono disponibili per l'uso clinico (91,92). L'effetto clinico di questi prodotti consiste in una guarigione migliorata di circa il 15-20% rispetto alla terapia di controllo convenzionale. Uno degli argomenti importanti è in relazione a che cosa costituisca un'appropriata terapia di controllo. Nei trial statunitensi, le garze imbevute di soluzione fisiologica e lo scarico del peso corporeo sono stati accattati dalla Food and Drug Administration come trattamenti di controllo. Tuttavia, i metodi di scarico del peso differiscono in molti paesi ed è anche controversa la possibilità che si usino medicazioni sbagliate per le lesioni. Come risultato, è probabile che l'accettazione di questo tipo di terapia da parte dei clinici rimarrà meno globale di quanto atteso e che, in realtà molti clinici, siano convinti che dei prodotti ad alta tecnologia ed alto costo come questi non dovrebbero essere usati come terapia di prima linea.

Terapia genica

Già da un pò di tempo sono stati disponibili vari metodi tecnologici per introdurre un certo tipo di geni nelle lesioni mediante tutta una serie di mezzi o vettori biologici, inclusi i virus. Esistono aprocci ex vivo, dove le cellule possono essere manipolate prima della loro reintroduzione nella lesione, fino a più dirette tecniche in vivo, che possono basarsi sulla semplice iniezione o sull'uso della “pistola genica” (96-98). La terapia genica costituisce, nel suo complesso, un'area di ricerca molto attiva e diversi protocolli clinici sono stati sottoposti agli organi di controllo istituzionali. L'impossibilità di ottenere una stabile e prolungata espressione di un prodotto genico, che ha rappresentato il problema della terapia genica per le condizioni sistemiche, può in effetti essere un vantaggio nel contesto delle lesioni che non cicatrizzano, dove può essere necessaria un'espressione solo transitoria (97). La maggior parte del lavoro con la terapia genica delle lesioni è stata effettuata con le lesioni umane. Ad esempio, è stato riportato che l'introduzione di un plasmide nudo a DNA che codifichi il gene per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) migliora la cicatrizzazione e l'angiogenesi in pazienti selezionati con ulcere da insufficienza arteriosa (100). Non c'è dubbio che l'area della terapia genica per le lesioni croniche nell'uomo diventerà molto attiva nei prossimi pochi anni. L'introduzione del gene, piuttosto che del suo prodotto, cioè il fattore di crescita, viene visto come un mezzo meno costoso e potenzialmente più efficiente per rilasciare i componenti della cascata cicatrizzante che potrebbero mancare nei pazienti con scarsa capacità di guarire le ferite.

Terapia con cellule staminali

Un'estensione dell'ipotesi che la terapia con cellule può essere un modo efficace per ricondizionare le lesioni croniche ed accelerare la loro guarigione consiste nel ritenere che le cellule staminali potrebbero, forse, offrire vantaggi maggiori rispetto alla somministrazione di specifici geni alle lesioni. Le cellule staminali pluripotenziali sono in grado di differenziarsi in vari tipi di cellule, come fibroblasti, cellule endoteliali e cheratinociti, che sono componenti cellulari critici per la cicatrizzazione. Sebbene ciò sia oggetto di una certa controversia, le cellule pluripotenziali mesenchimali potrebbero essere presenti nel midollo osseo (101). Un recente studio non controllato suggerisce che la diretta somministrazione di midollo osseo autologo e delle sue cellule coltivate possa accelerare la guarigione di lesioni croniche che non cicatrizzano (102). I risultati di questo studio hanno bisogno di conferma da parte di trial controllati di più ampie dimensioni.

Ciononostante, quando si considerano le anomalie fisiopatologiche presenti nelle lesioni croniche, appare che le cellule staminali posseggano la potenzialità di ricostituire le componenti dermiche, vascolari e di altro tipo necessarie per una cicatrizzazione ottimale.

Riassunto

Una strategia razionale per l'approccio alle ulcere del piede diabetico richiederà con ogni probabilità una maggiore comprensione dei fattori clinici in gioco, come anche delle componenti fisiopatologiche che sottostanno alla loro scarsa cicatrizzazione. Inoltre, sono necessarie anche delle innovazioni terapeutiche. Per esempio, i prodotti terapeutici avanzati esistenti, sperimentati nelle ulcere del piede diabetico, come i fattori di crescita e gli equivalenti cutanei, si sono focalizzati interamente sulle ulcere neuropatiche delle teste metatarsali. I pazienti con insufficienza arteriosa ed ulcere più complesse, riscontrate nella zona del tallone, hanno rappresentato criteri di esclusione in quei trial. Il trattamento delle ulcere del piede neuropatico può essere relativamente lineare, e molti clinici sostengono di poterle trattare efficacemente con una appropriata detersione chirurgica e con lo scarico del peso corporeo. Mentre si può obiettare che accelerare la guarigione di queste ulcere anche così semplici può prevenire lo sviluppo di complicazioni, quali l'infezione, tuttavia sono necessari più dati per dimostrare alla società nel suo complesso il buon rapporto costo/beneficio di questi moderni approcci.

Comunque, sono stati fatti notevoli progressi ed oggi è disponibile un certo numero di approcci terapeutici, fra cui la definizione e la messa in opera di migliori standard di cura. Si spera che compariranno sempre nuovi e continui progressi che, in combinazione con gli approcci di base medici e chirurgici, accelerino la guarigione delle lesioni croniche ad un punto che oggi non è pensabile con gli attuali mezzi terapeutici.

Bibliografia

1. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324:160-3.
2. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341:738-46.
3. Navsaria HA, Myers SR, Leigh IM, McKay IA. Culturing skin in vitro for wound therapy. *Trends Biotechnol* 1995; 13:91-100.
4. Leigh IM, Navsaria H, Purkis PE, McKay I. Clinical practice and biological effects of keratinocyte grafting. *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20:549-55.
5. Bell E, Ehrlich HP, Buttle DJ, Nakatsuji T. Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. *Science* 1981; 211:1052-4.
6. Boyce ST. Design principles for composition and performance of cultured skin substitutes. *Burns* 2001; 27:523-33.
7. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, Stern R. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991; 213:292-6.
8. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MW, Lorenz HP, Harrison MR, Adzick NS. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann Surg* 1994; 219:65-72.
9. Mackool RJ, Gittes GK, Longaker MT. Scarless healing. The fetal wound. *Clin Plast Surg* 1998; 25:357-65.
10. Mast BA, Diegelmann RF, Krummel TM, Cohen IK. Scarless wound healing in the mammalian fetus. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174:441-51.
11. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276:75-81.
12. Apelqvist J. Wound healing in diabetes. Outcome and costs. *Clin Podiatr Med Surg* 1998; 15:21-39.
13. Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK. Physiology of the chronic wound. *Clin Plast Surg* 1998; 25:341-56.
14. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med* 1984; 311:1615-9.
15. Hamdan AD, Saltzberg SS, Sheahan M et al. Lack of association of diabetes with increased postoperative mortality and cardiac morbidity: results of 6565 major vascular operations. *Arch Surg* 2002; 137:417-21.
16. Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B, Maddox YT, Moshell A. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994; 102:125-7.
17. Vowden PV, KR. The management of diabetic foot ulcers. In: V F, ed. *Cutaneous Wound Healing*. London: Martin Dunitz Ltd, 2001; 319-341.
18. Robson MC, Heggors JP. Surgical Infections II. The -hemolytic Streptococcus. *J Surg Res* 1969; 9:289-291.
19. Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of Wound Balance. *Am J Surg* 1999; 178:399-402.
20. Dettaan B, Ellis H, Wilkes M. The Role of Infection on Wound Healing. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138:693-700.
21. Hutchinson JJ, McGuckin M. Occlusive Dressings: A Microbiologic and Clinical Review. *Am J Infect Control*; 18:257-268.
22. Hunt TK, Hopf HW. Wound healing and wound infection. What surgeons and anesthesiologists can do. *Surg Clin North Am* 1997; 77:587-606.
23. Gottrup F. Prevention of surgical-wound infections. *N Engl J Med* 2000; 342:202-4.

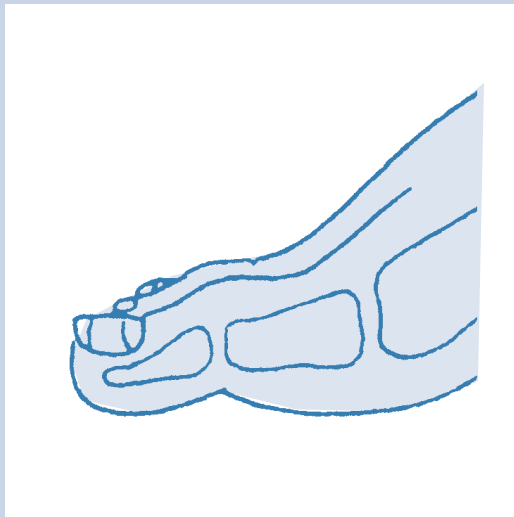
24. Supp DM, Wilson-Landy K, Boyce ST. Human dermal microvascular endothelial cells form vascular analogs in cultured skin substitutes after grafting to athymic mice. *Faseb J* 2002; 16:797-804.
25. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997; 77:637-50.
26. Robson MC, Heggors JP. Bacterial quantification of open wounds. *Mil Med* 1969; 134:19-24.
27. Robson MC, Stenberg BD, Heggors JP. Wound healing alterations caused by infection. *Clin Plast Surg* 1990; 17:485-92.
28. Cooper R, Lawrence JC. Micro-organisms and wounds. *J Wound Care* 1996; 5:233-6.
29. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A:67S-79S.
30. Wysocki AB. Evaluating and managing open skin wounds: colonization versus infection. *AACN Clin Issues* 2002; 13:382-97.
31. Zegans ME, Becker HI, Budzik J, O'Toole G. The role of bacterial biofilms in ocular infections. *DNA Cell Biol* 2002; 21:415-20.
32. Falanga V, Eaglstein WH. The "trap" hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 1993; 341:1006-8.
33. Falanga V. Chronic wounds: pathophysiologic and experimental considerations. *J Invest Dermatol* 1993; 100:721-5.
34. Higley HR, Ksander GA, Gerhardt CO, Falanga V. Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor-beta in venous ulceration. *Br J Dermatol* 1995; 132:79-85.
35. Winter G. Formation of scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193:293-294.
36. Hinman CaMH. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963; 200:377-378.
37. Helfman T, Ovington L, Falanga V. Occlusive dressings and wound healing. *Clin Dermatol* 1994; 12:121-7.
38. Ovington LG. Wound care products: how to choose. *Adv Skin Wound Care* 2001; 14:259-64; quiz 265-6.
39. Hutchinson JJ. Infection under occlusion. *Ostomy Wound Manage* 1994; 40:28-30,32-3.
40. Smith DJ Jr., Thomson PD, Bolton LL, Hutchinson JJ. Microbiology and healing of the occluded skin-graft donor site. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91:1094-7.
41. Hutchinson JJ, Lawrence JC. Wound infection under occlusive dressings. *J Hosp Infect* 1991; 17:83-94.
42. Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS, Eaglstein WH, Falanga V. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:1054-8.
43. Drinkwater SL, Smith A, Sawyer BM, Burnand KG. Effect of venous ulcer exudates on angiogenesis in vitro. *Br J Surg* 2002; 89:709-13.
44. Schaffer MR, Tantry U, Ahrendt GM, Wasserkrug HL, Barbul A. Stimulation of fibroblast proliferation and matrix contraction by wound fluid. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29:231-9.
45. Bucalo B FV. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Rep Regen* 1993; 1:181-186.
46. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101:64-8.

47. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7:442-52.
48. Grinnell F, Ho CH, Wysocki A. Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting, and cell adhesion assays. *J Invest Dermatol* 1992; 98:410-6.
49. Madlener M, Parks WC, Werner S. Matrix metalloproteinases (MMPs) and their physiological inhibitors (TIMPs) are differentially expressed during excisional skin wound repair. *Exp Cell Res* 1998; 242:201-10.
50. Pilcher BK, Dumin JA, Sudbeck BD, Krane SM, Welgus HG, Parks WC. The activity of collagenase-1 is required for keratinocyte migration on a type I collagen matrix. *J Cell Biol* 1997; 137:1445-57.
51. Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, Sorsa T, Konttinen YT. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996; 106:1119-24.
52. Yager DR, Zhang LY, Liang HX, Diegelmann RF, Cohen IK. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107:743-8.
53. McMahon JH, Grigg MJ. Predicting healing of lower limb ulcers. *Aust N Z J Surg* 1995; 65:173-6.
54. Fife CE, Buyukcakil C, Otto GH et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen* 2002; 10:198-207.
55. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jorreskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1999; 22:147-51.
56. Kourembanas S, Hannan RL, Faller DV. Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth factor-B chain gene in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1990; 86:670-4.
57. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991; 88:1054-7.
58. Kourembanas S. Hypoxia and carbon monoxide in the vasculature. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4:291-9.
59. Falanga V, Qian SW, Danielpour D, Katz MH, Roberts AB, Sporn MB. Hypoxia upregulates the synthesis of TGF-beta 1 by human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1991; 97:634-7.
60. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* 2000; 135:1293-7.
61. Falanga V, Zhou L, Yufit T. Low oxygen tension stimulates collagen synthesis and COL1A1 transcription through the action of TGF-beta1. *J Cell Physiol* 2002; 191:42-50.
62. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998; 111:850-7.
63. Loot MA, Kenter SB, Au FL et al. Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. *Eur J Cell Biol* 2002; 81:153-60.
64. 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) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res* 1999; 291:93-9.
65. Bruce SA, Deamond SF. Longitudinal study of in vivo wound repair and in vitro cellular senescence of dermal fibroblasts. *Exp Gerontol* 1991; 26:17-27.

66. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson 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* 1998; 6:135-41.
67. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg* 2001; 33:1206-11.
68. Hasan A, Murata H, Falabella A et al. Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor-beta 1. *J Dermatol Sci* 1997; 16:59-66.
69. Agren MS, Steenfos HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112:463-9.
70. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000; 8:347-52.
71. Barwell JR, Taylor M, Deacon J et al. Surgical correction of isolated superficial venous reflux reduces long-term recurrence rate in chronic venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20:363-8.
72. Gloviczki P, Bergan JJ, Menawat SS et al. Safety, feasibility, and early efficacy of subfascial endoscopic perforator surgery: a preliminary report from the North American registry. *J Vasc Surg* 1997; 25:94-105.
73. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18:604-6.
74. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V et al. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2001; 9:347-52.
75. Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg* 1992; 216:401-6; discussion 406-8.
76. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 1992; 339:23-5.
77. Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, et al. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB. *Am J Pathol* 1994; 145:1399-410.
78. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21:71-8; discussion 79-81.
79. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996; 183:61-4.
80. Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair Regen* 1999; 7:335-46.
81. Robson MC. Growth factors as wound healing agents. *Curr Opin Biotechnol* 1991; 2:863-7.
82. Cross SE, Roberts MS. Defining a model to predict the distribution of topically applied growth factors and other solutes in excisional full-thickness wounds. *J Invest Dermatol* 1999; 112:36-41.
83. Robson MC, Hill DP, Smith PD et al. Sequential cytokine therapy for pressure ulcers: clinical and mechanistic response. *Ann Surg* 2000; 231:600-11.

84. Gallico GG, 3rd. Biologic skin substitutes. *Clin Plast Surg* 1990; 17:519-26.
85. Phillips TJ, Gilchrist BA. Clinical applications of cultured epithelium. *Epithelial Cell Biol* 1992; 1:39-46.
86. Sabolinski ML, Alvarez O, Auletta M, Mulder G, Parenteau NL. Cultured skin as a 'smart material' for healing wounds: experience in venous ulcers. *Biomaterials* 1996; 17:311-20.
87. Hansbrough JF, Dore C, Hansbrough WB. Clinical trials of a living dermal tissue replacement placed beneath meshed, split-thickness skin grafts on excised burn wounds. *J Burn Care Rehabil* 1992; 13:519-29.
88. Hansbrough JF, Mazingo DW, Kealey GP, Davis M, Gidner A, Gentzkow GD. Clinical trials of a biosynthetic temporary skin replacement, Dermagraft-Transitional Covering, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18:43-51.
89. Margolis DJ, Lewis VL. A literature assessment of the use of miscellaneous topical agents, growth factors, and skin equivalents for the treatment of pressure ulcers. *Dermatol Surg* 1995; 21:145-8.
90. Phillips TJ. Biologic skin substitutes. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19:794-800.
91. Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996; 19:350-4.
92. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001; 24:290-5.
93. Mansbridge J, Liu K, Patch R, Symons K, Pinney E. Three-dimensional fibroblast culture implant for the treatment of diabetic foot ulcers: metabolic activity and therapeutic range. *Tissue Eng* 1998; 4:403-14.
94. Falanga V, Isaacs C, Paquette D et al. Wounding of bioengineered skin: cellular and molecular aspects after injury. *J Invest Dermatol* 2002; 119:653-60.
95. Phillips TJ, Manzoor J, Rojas A et al. The longevity of a bilayered skin substitute after application to venous ulcers. *Arch Dermatol* 2002; 138:1079-81.
96. Slama J DJ, Eriksson E. Gene therapy of wounds. In: VF, ed. London: Martin Dunitz, 2001; 123-140.
97. Badiavas EV, Falanga V. Gene therapy. *J Dermatol* 2001; 28:175-92.
98. Eming SA, Medalie DA, Tompkins RG, Yarmush ML, Morgan JR. Genetically modified human keratinocytes overexpressing PDGF-A enhance the performance of a composite skin graft. *Hum Gene Ther* 1998; 9:529-39.
99. Yao F, Eriksson E. Gene therapy in wound repair and regeneration. *Wound Repair Regen* 2000; 8:443-51.
100. Isner JM, Baumgartner I, Rauh G et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998; 28:964-73; discussion 73-5.
101. Quesenberry PJ, Colvin GA, Lambert JF et al. The new stem cell biology. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113:182-206.
102. Badiavas E FV. Use of bone-marrow derived cells in the treatment of non-healing wounds. *Arch Dermatol* In press.

Trattamento delle lesioni nelle ulcere del piede diabetico



Medicazioni ed altre terapie per le ulcere del piede diabetico

Messaggi chiave

- Le medicazioni rappresentano una parte integrale del trattamento delle ulcere del piede diabetico
- Esiste un'ampia gamma di medicazioni e trattamenti topici
- Molti di questi trattamenti hanno una solida base teorica per il loro sviluppo
- Esiste scarsa evidenza scientifica che qualunque di questi interventi sia realmente efficace nell'influenzare la guarigione delle ulcere del piede diabetico
- Alcuni trattamenti per le lesioni possono apportare benefici in aspetti del trattamento delle ulcere differenti dall'influenzare la cicatrizzazione, ad es. la facilità d'uso, il rapporto costo/beneficio.
- È in via di sviluppo una sempre maggiore gamma di nuove terapie. Queste richiedono un'attenta valutazione prima che possano essere raccomandate per un uso routinario.
- È necessaria una maggiore evidenza scientifica di qualità per assicurare che si possano in futuro emettere delle appropriate raccomandazioni sul trattamento topico delle lesioni.

Introduzione

La medicazione della lesione è parte essenziale del trattamento in tutti i pazienti con ulcere del piede diabetico. I benefici potenziali dell'uso di medicazioni sono numerosi e di vario tipo. Le proprietà di una medicazione ideale sono elencate in Tabella 1 ma, in aggiunta, quando si usano nel trattamento di pazienti con un'ulcera del piede diabetico, esse non devono occupare troppo spazio nella calzatura del paziente, non devono aumentare il rischio di infezione e devono anche potere essere cambiate con frequenza. Va riconosciuto che non esiste una medicazione ideale che abbia tutti i differenti requisiti imposti da tutte le lesioni osservate nella pratica clinica.

Sono state progettate molte medicazioni ed applicazioni topiche di moderna concezione con lo scopo specifico di affrontare uno o più di questi obiettivi, ed è disponibile un ampio numero di prodotti (1-3). Sebbene esistano criteri teorici che possono essere usati per aiutare nella scelta (4), esiste scarsa evidenza scientifica utile a guidare la scelta nella pratica clinica (5-7). Gran parte dell'evidenza scientifica disponibile è derivata dallo studio su animali da esperimento o da altri tipi di ulcerazioni croniche nell'uomo, p.e., ulcere venose. Non ci sono stati trial controllati di qualità sulle terapie tradizionali nelle ulcere del piede diabetico. Due sono le ragioni alla base di ciò. La prima è che fino ad oggi c'è stato uno scarso incentivo commerciale che giustificasse la spesa di trial controllati da parte dell'industria. La seconda è che i trial randomizzati sono di difficile esecuzione, per l'ampia variabilità dei tipi di ulcere e della loro

Tabella 1. Proprietà della medicazione ideale

- Crea e mantiene un ambiente umido sulla lesione
- Promuove la cicatrizzazione della lesione
- Fornisce isolamento termico
- Fornisce protezione meccanica
- Non necessita di essere cambiata frequentemente
- Uso sicuro, non tossica, non sensibilizzante, ipoallergenica
- Libera da particelle contaminanti
- Non aderisce alla lesione
- Permette la rimozione senza dolore o trauma
- Capace di assorbire l'essudato in eccesso
- Permette il monitoraggio della ferita
- Permette lo scambio gassoso
- Modellabile
- Impermeabile ai microrganismi
- Ben accetta al paziente
- Facile da usare
- Buon rapporto costo/beneficio

presentazione clinica. Un certo numero di nuove tecnologie è stato sviluppato in anni recenti e per esse l'evidenza di efficacia è un po' più forte. Ciononostante, la valutazione della maggior parte di questi nuovi approcci è stata eseguita quasi esclusivamente nelle ulcere neuropatiche del piede diabetico, ed i dati non possono essere estrapolati agli altri tipi di ulcere, che costituiscono la maggioranza di quelle osservate nella pratica clinica. È necessario che le terapie disponibili vengano valutate con studi più robusti, in cui si faccia un'attenta valutazione degli esiti a lungo termine, come anche del rapporto costo/beneficio (8,9). Un'ulteriore discussione sul disegno dei trial clinici viene fatta nella sezione 7 di questo documento.

Detersione chirurgica

Per detersione chirurgica si intende normalmente il curettage della lesione effettuata con il paziente in sala operatoria, mentre la detersione con bisturi è quella che normalmente viene effettuata al letto del paziente o in ambulatorio. Entrambe le forme di detersione vanno adoperate se si vuole rimuovere quanto più materiale necrotico possibile (10). Quando non è possibile rimuovere tutto questo materiale con bisturi e pinze, vanno considerati altri possibili approcci (11) che consistono nelle terapie che seguono.

Detersione per autolisi

L'autolisi promuove l'uso degli enzimi del corpo del paziente allo scopo di decomporre il tessuto devitalizzato e separarlo dal tessuto vitale. L'autolisi è facilitata da un ambiente umido e forma la base per l'uso di medicazioni occlusive quali quelle a base di idrogel e idrocolloidi, che forniscono un tale ambiente. Comunque, l'uso degli idrocolloidi nel trattamento delle ulcere del piede diabetico, per il fatto che esse vanno lasciate in sede per diversi giorni quando usate in altre situazioni.

Detersione chimica

Gli agenti chimici che si usano sono clorexidina, potassio permanganato, iodio, preparazioni a base di argento e rame, e acidi deboli (come acidi lattico, acetico e malico). L'ipoclorito e l'acqua ossigenata possono avere un effetto tossico sulle cellule della cicatrizzazione e non sono ampiamente usati (12). Al momento non sono disponibili dati sufficienti per dare una valutazione dell'efficacia di questi interventi.

Preparazioni antibiotiche ad uso topico

Esistono ampie differenze nel modo in cui nelle varie parti del mondo vengono usate gli antibiotici topici nella pratica clinica. Le preoccupazioni circa la possibile sensibilizzazione dei pazienti e il possibile sviluppo di microrganismi resistenti sono ragioni sufficienti a non rendere raccomandabili queste sostanze nel trattamento delle ulcere del piede diabetico. Ulteriori considerazioni su questo argomento sono disponibili nella sezione 3 di questo documento.

Detersione enzimatica

È stata sviluppata tutta una gamma di agenti enzimatici allo scopo di ottenere una detersione delle lesioni necrotiche e delle escare senza danneggiare il tessuto sano intorno ad esse. Fra essi vi sono la collagenasi derivata dai granchi (13), il collagene da krill (14), la tiopronina e la papaina. È stata usata una combinazione di streptochinasi e streptodornasi per sbrigliare le ulcere del piede diabetico (15). I prodotti possono essere applicati direttamente sul letto della lesione o iniettati all'interno del tessuto devitalizzato o al di sotto di esso. La detersione enzimatica è costosa e richiede una certa abilità per essere eseguita, ed al momento ancora mancano dati di qualità che ne sostengano l'uso. Va anche ricordato che questi prodotti sono potenziali allergeni (16) e bisogna prendere adeguate precauzioni al riguardo.

Detersione meccanica

La detersione umido-asciutta rappresenta una forma semplice di curettage meccanico. Si applica alla lesione una garza inumidita con soluzione fisiologica, che

viene lasciata asciugare fino a che si indurisca, e quindi viene rimossa insieme al tessuto devitalizzato che vi rimane attaccato. Sfortunatamente questo metodo può risultare dannoso per il letto della lesione, rimuovendo tessuto vitale insieme a quello necrotico, ed inoltre può essere doloroso per il paziente che mantiene intatta la sensibilità.

Ulteriori approcci nell'ambito della detersione meccanica sono l'uso di irrigazione ad alta pressione, l'idroterapia a vortice d'acqua e gli ultrasuoni. Questi trattamenti staccano e ammorbidiscono il tessuto devitalizzato nell'intervallo di tempo fra due cambi di medicazione. Questi metodi più recenti, insieme al tradizionale metodo umido-asciutto, non sono al momento raccomandati per il trattamento delle ulcere del piede diabetico.

Detersione biologica

Gli effetti benefici del baco (larve di farfalle) sono noti da parecchi secoli. Tuttavia del tutto recentemente il loro uso è stato riproposto come agenti per la detersione di un'ampia gamma di lesioni necrotiche e purulente, fra cui anche le ulcere del piede diabetico. Le larve più usate sono quelle di *Lucilia sericata*. Esse evitano il tessuto sano, mentre sono molto voraci di tessuto devitalizzato (17), digerendolo esternamente ed internamente insieme ad un'ampia varietà di microrganismi. Possono essere efficaci anche nei confronti di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (18).

Le larve sono applicate alla cute che circonda la ferita e coperte con una medicazione idrocolloidale, per evitare il danno al tessuto sano da parte delle proteasi che esse secernono. La terapia a base di larve è adatta a sbrigliare le aree di gangrena secca, evitando, così, la potenziale macerazione che potrebbe accompagnare la detersione autolitica (19). Come con molte delle terapie usate per cicatrizzare le ferite cutanee, molti dei dati attualmente a disposizione per questa terapia provengono da casistiche di pochi pazienti (20). Sono, tuttavia, in corso studi che valuteranno questo tipo di terapia in maniera più dettagliata e strutturata.

Moderni materiali per le medicazioni delle ferite

A seguito dell'osservazione che, nelle ferite acute a spessore parziale negli animali, la riepitelizzazione era del 50% più veloce con l'uso di materiali che fornissero un ambiente umido, ha portato allo sviluppo di un'ampia gamma di nuovi materiali, che possono essere classificati generalmente in pellicole, schiume, idrogel, idrocolloidi, alginati e garze medicate.

Pellicole

Il primo tipo di medicazione umida per la cicatrizzazione delle ferite si è sviluppato con le pellicole semipermeabili. Questi materiali si presentano sotto forma di sottilissimi foglietti di materiale trasparente, legato, sulla superficie di contatto con la ferita, ad un adesivo. Ne è stata dimostrata, da vari lavori, l'utilità d'uso nella cicatrizzazione delle sedi di prelievo per gli innesti di cute e nelle ustioni superficiali. Comunque,

manca l'evidenza scientifica di un effetto benefico sulla cicatrizzazione di lesioni croniche. Il più frequente uso di questi materiali nelle lesioni croniche sembra essere il trattamento delle ulcere da decubito superficiali. Il loro uso nelle ulcere del piede diabetico è limitato, se ci si basa sulla letteratura attualmente disponibile.

c i me

Esiste tutta una varietà di materiali a base di schiume, disponibili in commercio, la cui capacità di assorbimento varia ampiamente. Più recentemente, le tecnologie basate sulle schiume hanno adoperato uno strato adesivo, applicato alla medicazione, che ha lo scopo di mantenere il materiale in sede a coprire la lesione. In aggiunta a ciò, le schiume possono fornire isolamento termico alla ferita e possono essere facilmente tagliate e conformate perché si adattino ad aree difficili. Come per le pellicole, esiste anche qui poca letteratura che consenta di decidere con esattezza come usare al meglio questi materiali nell'ulcera del piede diabetico. I benefici potenziali per il paziente affetto da questo tipo di ulcera potrebbe essere legati all'imbottitura e alla capacità di assorbimento che questi materiali esercitano quando applicati su di un'area ulcerata. Comunque, l'effetto benefico dell'imbottitura va conciliata con la necessità che una medicazione si adatti all'interno della scarpa del paziente, quando questo rimane in grado di deambulare.

dro el

Gli idrogel sono una miscela di polimeri e l'acqua costituisce il 90% del peso della medicazione (21). I particolari benefici dell'idrogel appaiono legati al fatto di essere una modalità selettiva e non chirurgica per potere sbrigliare un'ulcera. La formulazione di diversi tipi di idrogel ha dato come risultato una variabile capacità di donare acqua e di assorbire liquido dalla ferita (22).

drocolloidi

Questi materiali sono molto popolari ed hanno alcuni potenziali effetti benefici nel trattamento delle ulcere del piede diabetico (23). Nonostante l'entusiasmo, in anni recenti c'è stato un considerevole dibattito sulla potenzialità, che essi avrebbero, di aumentare il tasso di infezioni nei pazienti con ulcere del piede diabetico, in considerazione della loro natura occlusiva ed opaca, che impedisce l'osservazione giornaliera della ferita (24). Un'altra potenziale limitazione al loro uso è il limitato assorbimento se indossati per lungo tempo. Alcuni ricercatori impegnati in questo campo, comunque, hanno avuto buone esperienze con l'uso di questi prodotti e non hanno osservato aumenti del tasso di infezioni della ferita (25). Possono essere usati con relativa facilità con una scarpa, la superficie adesiva impedisce lo scivolamento, non richiedono un cambio giornaliero della medicazione ed esistono alcuni dati a sostegno che si tratti di una terapia con buon rapporto costo/beneficio (26).

I inati

È disponibile un'ampia gamma di diversi materiali con diverse proprietà, a seconda del contenuto di alginato di calcio e di sodio presente nel materiale. Sono utili

per l'assorbimento di essudati, possono essere usati come materiale per la compressione, ed alcuni prodotti hanno proprietà emostatiche (27). Successivamente al contatto con l'essudato dell'ulcera, questi materiali vanno incontro a biodegradazione e quindi non causano trauma al letto della ferita al momento del cambio della medicazione. Per quanto riguarda le lesioni da piede diabetico è stata espressa preoccupazione sulla potenzialità che questi materiali si asciughino e formino una sorta di tappo nell'ambito del letto della ferita. Ciò può essere prevenuto mediante l'uso di abbondanti quantità di soluzione fisiologica per rimuovere le tracce rimanenti di materiale da medicazione.

Ar e medicate

La maggioranza delle sostanze medicamentose aggiunte alle medicazioni in anni recenti comprendevano agenti con qualche proprietà antibatterica. L'uso degli antibiotici topici è controverso nel trattamento delle ulcere del piede diabetico, e la sua efficacia rimane da provare (vedi International Consensus on Diagnosing and Treating the Infected Diabetic Foot). L'uso di composti contenenti iodio e argento è particolarmente popolare e si sostiene esistano benefici legati ad un lento rilascio, alla distruzione di specifici batteri e dei biofilm che si sono formati. Mentre l'uso di questi prodotti sembrerebbe un approccio ragionevole al trattamento di molti pazienti con un'ulcera del piede diabetico, sono disponibili pochissimi dati pubblicati, al momento, che dimostrino i benefici di tali prodotti (28).

Non esiste alcuna evidenza scientifica sostanziale che porti sostegno ad una medicazione invece di un'altra nel trattamento di un'ulcera del piede diabetico (29). Esistono, tuttavia, criteri teorici che formano la base su cui scegliere le medicazioni a seconda della loro performance (29) e del loro rapporto costo/beneficio (30).

Iteriore s il ppo delle medica ioni

Si stanno al momento facendo tentativi, da parte delle industrie coinvolte, di migliorare la performance dei materiali per quanto riguarda il tessuto non vitale e gestire l'essudato (idrofibre). Si stanno verificando anche sviluppi che dovrebbero mettere a disposizione come medicazione un agente topico che corregga anomalie specifiche nella cascata della cicatrizzazione della ferita. Alcuni prodotti di recente sviluppo sono l'acido ialuronico esterificato ed gli inibitori delle proteinasi. Mentre questo sviluppo si basa su solide basi teoriche, pur tuttavia la necessità di individuare difetti specifici della cicatrizzazione in ogni singolo paziente rimane un'importante sfida per la ricerca al momento attuale (31).

ltre modalit di trattamento

Un gran varietà di trattamenti è stata sostenuta fornire benefici nella cicatrizzazione delle ferite, fra cui la stimolazione elettromagnetica, i laser, gli ultrasuoni e la pressione negativa ad applicazione locale. Fino ad oggi poche di queste terapie sono state valutate nel trattamento delle ulcere del piede diabetico, e sono state promosse dalla Cochrane Reviews delle rassegne di tutte queste varie modalità. È stata fatta una

rassegna la terapia elettromagnetica nel trattamento delle ulcere venose della gamba. Tre trial sono stati identificati e non è stata dimostrata alcuna affidabile evidenza scientifica di beneficio (32). Anche la terapia con laser è stata valutata nelle ulcere venose e in quattro degli studi identificati non si dimostrò alcun beneficio (33).

Terapia su base biologica

attore di crescita di deri a ione piastrinica

Il PDGF è uno dei diversi fattori di crescita importanti per la cicatrizzazione delle ferite ed il PDGF-BB umano ricombinante (becaplermina) è stato valutato come terapia attiva topica per la pulizia delle ulcere neuropatiche. Gli studi clinici hanno mostrato che aumenta il tessuto di granulazione, con minima tossicità e assorbimento trascurabile. Uno studio multicentrico a doppio cieco controllato con placebo, eseguito su un campione di 118 pazienti, ha dimostrato che il gel a base di becaplermina (30 mcg/g) cicatrizzava in maniera significativa più ulcere croniche del piede diabetico a confronto con uno gel placebo (48% versus 25%; $p = 0,016$) ed inoltre diminuiva il tempo di cicatrizzazione medio di 9 settimane a confronto con il placebo (36). Uno studio di rilevanza cardinale, eseguito in 382, dimostrò che l'uso del gel a base di becaplermina (100 mcg/g) si associava a cicatrizzazione nel 50% delle ulcere croniche del piede diabetico, a confronto con il 45% delle cicatrizzazioni con il gel placebo. Il tempo di cicatrizzazione, inoltre, si riduceva in media di 6 settimane (37). Nonostante l'evidenza scientifica della sua efficacia, questo preparato non è stato ampiamente adottato nella pratica clinica.

Ricambio di matrice

L'acido ialuronico è un polisaccaride che si ritiene faciliti la crescita e lo sviluppo dei fibroblasti, e possa sviluppare la formazione di matrice extracellulare (1). Sono stati intrapresi studi pilota sul suo uso nelle ulcere neuropatiche indolenti, ed è in corso uno studio multicentrico randomizzato. Un gruppo ha, comunque, dimostrato che un altro prodotto, il collagene liofilizzato, sembrerebbe più efficace della garza medicata a base di acido ialuronico (38).

n imi

Esistono preparazioni contenenti un inibitore della metalloproteinasi della matrice e che si sono dimostrati efficaci nel trattamento delle ulcere venose, sebbene non si osservasse alcun chiaro beneficio in un recente trial pubblicato, riguardante il suo uso nelle ulcere diabetiche del piede (39).

lloinnesti: c te bioin e neri ata da donatore

Epidermici

Gli innesti per sostituzione di epidermide sono coltivati da cellule di prepuzio di neonati e sono stati usati con successo nel trattamento delle ustioni e delle ulcere

croniche. Il principale svantaggio legato al loro uso consiste nel costo e nel rischio potenziale di trasmettere malattie. Inoltre sono fragili e difficili da maneggiare. Non sono adatti ad essere usati nelle ferite a tutto spessore.

Dermici

Il derma umano bioingegnerizzato è disponibile per l'uso clinico (49). Consiste di fibroblasti dermici di neonato coltivati in vitro su di una rete bioassorbibile, al fine di produrre un tessuto metabolicamente attivo che stimolerà la migrazione, la differenziazione, l'attaccamento e la crescita epiteliale. È stato eseguito un certo numero di studi clinici ed il prodotto è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense. Uno studio multicentrico randomizzato e controllato, eseguito su 281 pazienti con ulcere neuropatiche pulite del piede, non è riuscito a dimostrare un significativo beneficio globale rispetto all'uso del placebo. Ciò potrebbe essere il risultato della difficoltà logistica di maneggiare il prodotto, dal momento che un'analisi per sottogruppi rivelava una chiusura della ferita significativamente più alta in coloro in cui l'innesto era rimasto vitale. Il prodotto viene fornito in una busta di plastica sigillata su ghiaccio secco e conservato a -70°C , ed il prodotto richiede di essere maneggiato con perizia. Sono state espresse preoccupazioni circa il potenziale rischio di infezione (41).

Altri innesti: combinati dermo epidermici doppio strato

Altri prodotti della ingegneria tissutale consistono in innesti composti allo-genici bioingegnerizzati, che consistono di cellule epidermiche e fibroblasti di origine umana e di collagene bovino di tipo 1 (42,43), ed è solo uno di diversi materiali simili prodotti (44). Vi sono cheratinociti epidermici, strato corneo differenziato, matrice extracellulare e fibroblasti dermici allogenici. Può essere conservato a temperatura ambiente ma rimane vitale solo per circa cinque giorni. È stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense per il trattamento delle ulcere diabetiche neuropatiche del piede, sebbene non venga al momento in produzione. In un trial multicentrico controllato sulle ulcere neuropatiche plantari pulite, si osservava cicatrizzazione nel 56% a 12 settimane, a confronto del 39% dei casi trattati con placebo (45). Sebbene l'efficacia sia stata provata ed il prodotto sia stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense, questo prodotto è costoso e richiede che venga applicato con molta perizia. I dubbi riguardanti il rapporto costo/beneficio hanno limitato il suo uso in Europa, tanto che il prodotto è stato temporaneamente ritirato dal mercato.

Conclusioni

Obiettivo del trattamento dell'ulcera

In pazienti con diabete mellito si assiste ad un considerevole ritardo di cicatrizzazione delle ulcere del piede, legato ad un certo numero di anomalie, fra cui un'alteredata sintesi e rilascio di fattori di crescita e citochine, anomalie della funzionalità sia

dei leucociti sia della matrice extracellulare. Per lo più queste anomalie rappresentano la conseguenza dell'iperglicemia. In linea di principio, il trattamento locale va conciliato con le necessità di ogni singola ulcera, sebbene anche queste possono cambiare nel corso del processo di guarigione. Sfortunatamente, al momento esiste scarsa evidenza scientifica che possa guidare la scelta di applicazioni e medicazioni, anche se è possibile adottare alcuni semplici principi:

Principi per la scelta del trattamento delle ulcere

1. Le ulcere che rimangono contaminate da residui devitalizzati e saniosità di superficie dopo curettage con bisturi vanno trattate con un agente, un trattamento o un'applicazione che abbiano la capacità di effettuare una detersione dell'ulcera.
2. Se il prodotto è dotato, ulteriormente, di proprietà antisettiche, ciò può essere d'aiuto nel detergere la superficie dell'ulcera, ma trova scarsa giustificazione l'uso di un agente antisettico sulle ulcere pulite.
3. Va prestata attenzione a mantenere un'appropriato grado di umidità alla superficie dell'ulcera: idrogel ed idrofibre possono essere di beneficio nelle ulcere più asciutte, mentre un essudato in eccesso deve essere rimosso con preparazioni adeguatamente assorbenti.
4. Alcuni prodotti più recenti possono stimolare il processo di guarigione ma non sono stati largamente adottati, e non è stato ancora stabilito quale sia il loro ruolo più appropriato nel trattamento delle ulcere. La valutazione, inoltre, del rapporto costo/beneficio di questi prodotti richiede grande attenzione (vedi sezione 7).
5. Dopo la pulizia dell'ulcera e l'applicazione di qualunque prodotto si sia scelto, l'ulcera va coperta, per proteggerla da traumi e per mantenere adeguatamente calore ed umidità del letto dell'ulcera. L'uso improprio di medicazioni occlusive e/o la non regolarità del cambio di medicazione e nella pulizia della superficie dell'ulcera può peggiorare la prognosi permettendo l'accumulo di un'eccessiva quantità di essudato e causare macerazione della cute circostante.

Qualunque sia il trattamento prescelto, il trattamento dell'ulcera va integrato nell'ambito di un programma di cura multidisciplinare. Al momento attuale esiste scarsissima evidenza scientifica che possa assistere il clinico nella scelta di un trattamento sulla base di una ricerca strutturata e di buona qualità.

Bibliografia

1. Edmonds M, Bates M, Duxford M et al. New treatments in ulcer healing and wound infection. Diabet Metab Res Rev 2000; 16(Suppl 1) S51-S54.

2. Falanga V. New treatments for diabetic foot ulcers. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, eds. *The Foot in Diabetes*. 3rd edn, 2001. Chester, John Wiley Ltd, 169-178.
3. Millington JT, Norris TW. Effective treatment strategies for diabetic foot wounds. *J Family Pract* 2000; 49:40-48.
4. Harding K, Cutting K, Price P. The cost-effectiveness of wound management protocols of care. *Brit J Nurs* 2000; 19:S6-S24.
5. Mason J, O'Keefe C, Hutchinson A, McIntosh A, Young R, Booth A. A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus. II: treatment. *Diabet Med* 1999; 16: 889-909.
6. Bradley M, Cullum N, Nelson EA et al. Systematic reviews of wound care management: (2) Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. *Health Technol Assessment* 1999; 3 No 17, part 2.
7. Jeffcoate W, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003 (in press).
8. Jones V. Diabetic foot, growth factors and tissue engineering. *The Diabetic Foot* 1999; 2: 89-93.
9. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Cost-effective management of diabetic foot ulcers. *Pharmacoeconomics* 1997; 12:42-53.
10. Apelqvist J. Wound healing in diabetes: outcome and costs. *Clin Podiat Med Surg* 1998; 15: 21-40.
11. Vowden KR, Vowden P. Wound debridement, Part 2: sharp techniques. *J Wound Care* 1999; 8:291-294.
12. Vowden KR, Vowden P. Wound debridement, Part 1; non-sharp techniques. *J Wound Care* 1999; 8:237-240.
13. Glyvanstev SP, Adamyan AA, Sakharov I. Crab collagenase in wound debridement. *J Wound Care* 1997; 6:13-16.
14. Mekkes JR, Le Poole IC, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Efficient debridement of necrotic wounds using proteolytic enzymes derived from Antarctic krill: a double blind placebo-controlled study in a standardised animal wound model. *Wound Re Regen* 1998; 6:50-57.
15. Bowker JH, Pfeifer MA. Levin and O'Neal's *The Diabetic Foot*, sixth edition Mosby, St. Louis, MO, 2001.
16. Colin D, Kurring PA, Yvon C. Managing sloughy pressure sores. *J Wound Care* 1996; 5: 444-446.
17. Sherman RA, Wyte F, Vulpe M. Maggot therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients, *Spinal Cord Med* 1995; 18:71-74.
18. Courtney M. The use of larval therapy in wound management in the UK. *J. Wound Care* 1999; 8:177-179.
19. Rayman A, Stanfield G, Woodllard T et al. Use of larvae in the treatment of the diabetic necrotic foot, *Diabet Foot* 1998; 1:7-13.
20. Thomas S, Jones M, Shutler S, Jones S. Using larvae in modern wound management *J Wound Care* 1996; 5:60-69.
21. Choucair M, Phillips T. A review of wound healing and dressings. *Skin Aeging* 1998; 6 (Suppl.): 37-43.
22. Thomas S, Hay NP. Assessing the hydroaffinity of hydrogel dressings. *J Wound Care* 1995; 3:89-91.
23. Fisker RA, Digby M. Which dressing for diabetic foot ulcers? *J Br Podiatr Med* 1997; 52: 20-22.
24. Foster AVM, Spencer S, Edmonds ME. Deterioration of diabetic foot lesions under hydro-colloid dressings. *Pract Diabetes Int* 1997; 14:62-64.

25. Apeqvist J, Ragnasson-Tennvall G, Larsson J. Topical treatment of diabetic foot ulcers: an economic evaluation of treatment alternatives and strategies. *Diabet Med* 1994; 12:123-128.
26. Clair SD, Backhouse CM, Harper T et al. Comparison of absorbable materials for surgical haemostasis. *Br. J Surg* 1998; 75:969-967.
27. Mason J, O'Keffe C, Hutchinson A et al. A systematic review of foot ulcers in patients with type 2 diabetes mellitus II - Treatment *Diabetic Med* 1999 16:889-909.
28. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic review of Wound Care Management (4) diabetic foot ulceration *Health Tech Assess* 2000; 4.21.
29. Harding KG, Jones VJ, Price P. Topical treatment: Which dressing to choose *Diabet Metab Res Rev* 2000; 16(supp 11):547-550.
30. Harding KG, Cutting K, Price P. The cost effectiveness of Wound Management protocols of care. *Br. J. Nurs.* 2000; 19: S6-S24.
31. Harding KG, Morris HC, Paul GK. Healing chronic wounds *Br M J* 2002; 324:160-3.
32. Flemming K, Cullum N. Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 1 2003 Oxford: update software.*
33. Flemming K, Cullum N. Laser therapy of venous leg ulcers (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library Issue 1, 2003 Oxford: update software.*
34. Flemming K, Cullum N. Therapeutic ultrasound for pressure sores (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library Issue 1, 2003 Oxford: update software.*
35. Evans D, Land L. Topical negative pressure for Healing Chronic Wounds (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library Issue 1, 2003 Oxford: update software.*
36. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. The Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21:71-78.
37. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers; a phase III randomized placebo controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21:822-827.
38. Di Mauro C, Ossino AM, Trefiletti M et al. Lyophilized collagen in the treatment of diabetic ulcers. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17:371-373.
39. Veves A, Sheehan, P, Pham H T. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 2002; 137 (7):822-7.
40. Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. *Artificial Organs* 1997; 21:1203-1210.
41. Browne AC, Vearncombe M, Sibbald RG. High bacterial load in asymptomatic diabetic patients with neurotrophic ulcers retards wound healing after application of Dermagraft. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47:44-49.
42. Eagelstein WH, Falanaga V. Tissue engineering and the development of Apligraf, a human skin equivalent. *Clin Ther* 1997; 19:894-905.
43. Curran MP, Plosker GL. Bilayered bioengineered skin substitute (Apligraf®): a review of its use in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *BioDrugs* 2002; 16:439-455.
44. Bello YM, Falabella AF, Eagelstein WH. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:305-313.
45. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001; 24:290-295.

Il ruolo della chirurgia

Messaggi chiave

- La rivascularizzazione chirurgica dell'arto ischemico è una modalità di trattamento molto ben riconosciuta.
- Gli interventi chirurgici diretti a trattare anomalie dell'osso, delle articolazioni e dei tendini costituiscono utili metodi per gestire le ulcere complesse o quelle che non rispondono al trattamento conservativo.
- Mentre esiste una certa evidenza scientifica sul valore di molti di questi interventi, è necessaria ulteriore ricerca per identificare quali siano i pazienti che beneficeranno di questi interventi.
- Lo scopo degli interventi chirurgici non è ampiamente riconosciuto e va presa in considerazione l'opportunità di coinvolgere individui con apposito training nel trattamento dei pazienti con un'ulcera diabetica del piede.

Introduzione

Esistono delle opzioni chirurgiche per la maggior parte dei problemi legati alle ulcere diabetiche del piede. La letteratura, tuttavia, è scarsa ed i trial randomizzati e controllati sono pochi e non facili da eseguire. Al momento attuale non esiste alcun consenso su quali siano le ulcere da trattare in maniera conservativa con lo scarico di peso e quali siano quelle che andrebbero meglio trattate con un intervento chirurgico. Tuttavia, l'importanza dello stress meccanico e dello scarico di peso nella prevenzione e nel trattamento delle ulcere del piede è ben riconosciuta, come affermato nell'International Consensus on the Diabetic Foot. Nei pazienti con malattia ischemica, la rivascularizzazione va eseguita ogni volta che sia tecnicamente eseguibile. I risultati pubblicati di questi interventi sono tali che ormai non è più tempo di trial randomizzati. Durante i passati venti anni i bypass distali delle estremità e le tecniche percutanee transluminari hanno migliorato in maniera sostanziale le prospettive per i pazienti diabetici con ischemia critica degli arti.

Interventi chirurgici per la malattia non ischemica

Ulcere sotto l'ala del piede e sotto l'alluce

L'uso di un tutore a contatto totale (TCC) e di altre metodiche di scarico si mostra efficace nella maggior parte dei casi, con tassi di guarigione a 12 settimane vicini al 12% nelle migliori casistiche (1). Il trattamento conservativo con queste modalità andrebbe correntemente considerato la prima linea di trattamento. Esistono, tuttavia, ulcere che non rispondono al trattamento conservativo, sia come risultato di un insufficiente scarico o per una mancata compliance da parte del paziente. In questi casi

vanno prese in correzione la correzione chirurgica dell'architettura del piede o la correzione di una malfunzione del piede. Sono disponibili una certa quantità di metodiche chirurgiche (2-10), che sono elencate in Tabella 1.

Tabella 1. Possibili interventi di chirurgia ortopedica per le ulcere del piede diabetico

- Artroplastica
- Riduzione dei sesamoidi/Sesamoidectomy
- Condilectomia
- Artroplastica secondo Keller
- Osteotomia metatarsale
- Resezione dell'articolazione metatarso-falangea
- Fusione dell'articolazione interfalangea
- Resezione ossea con sutura primaria o secondaria
- Chirurgia plastica ricostruttiva

Le ulcere dell'avanpiede sotto le articolazioni metatarso-falangee possono essere trattate con resezione ossea dell'articolazione, o in maniera parziale o mediante un'osteotomia metatarsale che permette il riallineamento dell'articolazione. Il tasso di guarigione è in generale maggiore dell'80% a 12 settimane dopo quest'intervento. Esiste, tuttavia, la possibilità di complicazioni postoperatorie, cioè lo sviluppo di infezione o di artropatia di Charcot. Inoltre, le ulcere recidivanti, le ulcere di trasferimento o perfino le ulcere in una nuova sede non sono infrequenti.

L'allungamento del tendine di Achille è forse l'intervento più promettente. Il razionale è solido, in quanto in circa il 10% dei pazienti diabetici il tendine di Achille è più corto oppure ispessito, e ciò causa un'aumentata pressione sotto l'avanpiede (11); un intervento di allungamento trasferirà circa il 27% della pressione dall'avanpiede al tallone (12). La causa di questo disordine si pensa sia la glicosilazione delle fibre di collagene. L'intervento di allungamento può essere effettuata per via per cutanea in anestesia locale ed è seguita dall'immobilizzazione per 3-6 settimane in un'ingessatura, a seconda della tecnica usata. Un ulteriore periodo di tempo sarà necessario per far cicatrizzare una concomitante ulcera, nel caso 6 settimane non siano sufficienti. La cicatrizzazione di ulcere croniche di solito avviene in 1-3 mesi (13-15). La complicazione più seria è lo sviluppo di ulcere da trasferimento sul tallone, il quale va protetto meticolosamente (12,13,15). La rottura completa del tendine può aversi ad uno stadio precoce o tardivamente.

La escissione di un'ulcera diabetica del piede si è dimostrata superiore al trattamento conservativo in un trial randomizzato (16) ma non è stato fatto un confronto con altri tipi di intervento chirurgico adatti a trattare questo tipo di ulcere dell'avanpiede.

Ulcerazione sotto la punta di un dito artigliato

L'ulcerazione della punta di un dito si associa di solito a deformità in flessione dell'articolazione interfalangea distale (dita a martelletto), con o senza conformazione "ad artiglio". Le dita artigliate sono particolarmente frequenti in pazienti con piede diabetico. Durante la deambulazione l'artigliatura può diventare esagerata ed è più probabile che si sviluppi un'ulcera sulla punta di questo dito. L'osteomielite della falange distale ne rappresenta una conseguenza comune. Può essere effettuata l'escissione della falange distale e della cartilagine della testa della falange media. Quando lo scarico del peso corporeo è difficile, un intervento efficace può essere la tenotomia dei flessori, eseguita attraverso una piccola incisione. Vanno tagliati entrambi i flessori in maniera tale che si elimini tutta la capacità di flessione attiva del dito. La correzione della funzionalità articolare, quale quella che si effettua nella correzione standard del dito a martello, raramente è necessaria. L'intervento è spesso efficace per le ulcere da pressione delle piccole dita del piede, ma può fallire a livello dell'alluce. Non c'è attualmente letteratura disponibile su questa forma di intervento chirurgico.

Ulcerazione del tallone

Questo tipo di ulcere possono minacciare la vitalità dell'arto. La storia naturale di queste ulcere non è stata descritta fino ad oggi. L'obiettivo, nel trattamento di un'ulcera di questo tipo, è di ottenere una ferita granuleggiante e pulita che eviti l'esposizione dell'osso calcaneare e senza necrosi di alcuna porzione del cuscinetto adiposo calcaneare. Questa situazione può portare, alla fine, alla guarigione dell'ulcera, o per seconda intenzione o a seguito di un innesto cutaneo. Se l'osso calcaneare è esposto, ciò può richiedere la resezione parziale della parte posteriore del calcagno, inglobando in questa il tendine di Achille (17-19). In situazioni estreme può essere effettuata una escissione totale dell'osso calcaneare (20). Questo può essere considerato un intervento di salvataggio dell'arto e, quindi, possono svilupparsi complicazioni ad esso legate, come la deformità del tallone e piccole ulcere croniche, che possono anche richiedere di un'ortesi di caviglia o di piede, sotto forma di tutore. Le ulcere del tallone non sono osservate raramente nei pazienti con malattia ischemica e richiedono la rivascularizzazione, se possibile, prima di prendere in considerazione la resezione locale dell'osso calcaneare (21). Il trattamento di estese ulcere del tallone può richiedere un considerevole lasso di tempo e l'impegno di notevoli risorse. Il successo dipende in particolare dall'atteggiamento e dalla capacità funzionale del paziente. Alcune di queste ulcere sono, pertanto, meglio trattate da un'amputazione dell'arto, in particolare nei pazienti fragili ed in pazienti con danno tissutale irreversibile. Se il paziente è costretto a letto o in poltrona, tanto che il piede non regge il peso corporeo, può essere continuato un trattamento conservativo per molti mesi senza perdita dell'arto, perfino quando la cicatrizzazione dell'ulcera non è possibile. Le lesioni complesse del piede con grossa perdita di tessuto, ad es. ampie ulcere del tallone, possono essere trattate con un trasferimento libero di tessuto, con resezione di osso e/o microanastomosi di arterie e vene. Sono disponibili anche altre opzioni di chirurgia plastica (22-25).

e ormit di C arcot

Le deformità di Charcot possono essere corrette chirurgicamente con fissazione esterna o interna. Tuttavia, il trattamento conservativo è efficace nella maggioranza dei casi, accomodando il piede in scarpe o stivaletti fatti su misura (26). Al momento non c'è consenso generale sulla natura di queste anomalie per la quale si avrebbe il maggior beneficio da una correzione chirurgica. Due situazioni, tuttavia, richiedono l'intervento chirurgico, quando falliscono le misure conservative:

1. Quando è presente un'articolazione di Charcot instabile in un piede malallineato che è ulcerato e affetto da un'esostosi plantare. In questa situazione è importante rimuovere la lesione attraverso un'incisione parallela alla circonferenza dell'esostosi, mantenendosi ben lontani dall'ulcera. La prominza ossea va escissa radicalmente per assicurare la guarigione dell'ulcera. La cute sottominata non guarirà facilmente e le suture non andranno rimosse fino a circa tre settimane dopo l'intervento. Il carico di peso corporeo va ritardato fino a che le ferite non siano cicatrizzate. È fortemente raccomandabile un drenaggio in aspirazione postoperatorio insieme al trattamento antibiotico, che deve essere sia per via sistemica sia locale (27,28).
2. La caviglia instabile: circa il 50% dei pazienti che hanno un'articolazione di Charcot instabile può essere trattato con un'ortesi caviglia-piede (AFO) di stabilizzazione sotto forma di tutore (27). Quando questo provvedimento non risulta efficace, la stabilizzazione della caviglia può essere effettuata con un riallineamento del piede. Quest'intervento richiede un'estesa escissione di tessuti molli ed un rimodellamento per scultura di una nuova interfaccia tibio-talare o di un'interfaccia tibio-calcaneare, adatta ad una fusione ossea per fissazione esterna o interna (31,32). La fusione può guarire solo per formazione di tessuto fibroso. Il riallineamento, comunque, è in generale sufficiente ad assicurare la deambulazione con un tutore di cuoio.

Cicatrizzazione delle ulcere e tipi di trattamento in soggetti con ulcere diabetiche del piede

Ulcer neuropatica di pianta-alluce causata da stress meccanico, scarico del peso obbligatorio, spesso necessario l'intervento chirurgico (detersione, resezione di osso, allungamento del tendine di Achille, ecc.)

Ulcer neuropatica dell'alluce associata ad estesa pannicolite ed infezione dell'osso, scarico del peso obbligatorio, spesso necessario l'intervento chirurgico (detersione, resezione di osso, allungamento del tendine di Achille, ecc.)

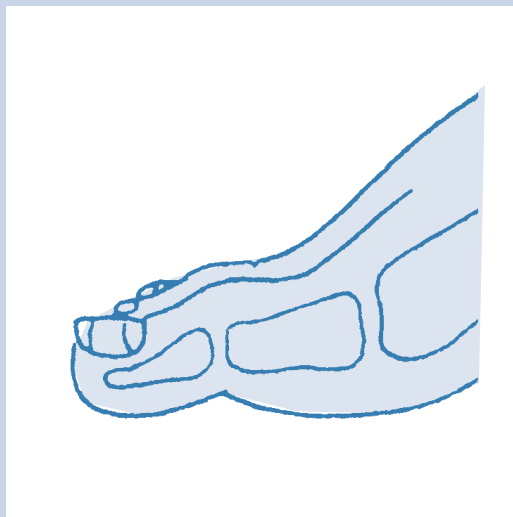
Bibliografia

1. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1019-1022.
2. Barry DC, Sabacinski KA, Habershaw GM, Giurini JM, Chrzan JS. Tendo Achillis procedures for chronic ulcerations in diabetic patients with transmetatarsal amputations. *J Am Podiatr Med Assoc* 1993; 83(2):96-100.

3. Fleischli JE, Anderson RB, Davis WH. Dorsiflexion metatarsal osteotomy for treatment of recalcitrant diabetic neuropathic ulcers. *Foot Ankle Int* 1999; 20(2):80-85.
4. Giurini JM, Chrzan JS, Gibbons GW, Habershaw GM. Sesamoidectomy for the treatment of chronic neuropathic ulcerations. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991; 81(4):167-173.
5. Giurini J, Basile P, Chrzan JS, Habershaw GM, Rosenblum BI. Pan metatarsal head resection. A viable alternative to the transtatarsal amputation. *J Am Podiatr Med Assoc* 1993; 83(2):101-107.
6. Giurini JM, Rosenblum BI. The role of foot surgery in patients with diabetes. *Clin Podiatr Med Surg* 1995; 12(1):119-127.
7. Holstein P, Lohmann M, Wallo M. Surgical decompression of recalcitrant neuropathic foot ulceration in patients with diabetes. Proceedings, DFSG conf, Lake Balaton, 2002.
8. Rosenblum BI, Freeman DV. Surgical revision of the problematic transmetatarsal amputation. *J Am Podiatr Med Assoc* 1993; 83(2):91-95.
9. Rosenblum BI, Giurini JM, Chrzan JS, Habershaw GM. Preventing loss of the great toe with the hallux interphalangeal joint arthroplasty. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33(6):557-560.
10. Wieman TJ, Mercke YK, Cerrito PB, Taber SW. Resection of the metatarsal head for diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998; 176(5):436-441.
11. Lavery LA, Armstrong DG, Boulton AJ. Ankle equinus deformity and its relationship to high plantar pressure in a large population with diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002; 92(9):479-482.
12. Armstrong DG, Stacpoole-Shea S, Mguen H, Harkless LB. Lengthening of the Achilles tendon in diabetic patients who are at high risk for ulceration of the foot. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(4):535-538.
13. Holstein P, Lohmann M, Tendo Achilles Lengthening of chronic neuropathic foot ulceration. Proceedings DFSG conference, Lake Balaton, 2002.
14. Holstein P, Lohmann M. Subcutaneous lengthening of Achilles tendon in chronic ulceration after foot amputation in patients with diabetes. Proceedings DFSG conference, Lake Balaton, 2002.
15. Lin SS, Lee TH, Wapner KL. Plantar forefoot ulceration with equinus deformity of the ankle in diabetic patients: the effect of tendo-Achilles lengthening and total contact casting. *Orthopedics* 1996; 19(5):465-475.
16. Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: randomized trial. *Diabet Med* 1998; 15(5):412-417.
17. Baravarian B, Mendendez MM, Weinheimer DJ, Lowery C, Kosanovich R, Vidt L. Subtotal calcanectomy for the treatment of large heel ulceration and calcaneal osteomyelitis in the diabetic patient. *J Foot Ankle Surg* 1991; 38(3):194-202.
18. Crandall RC, Wagner FW Jr. Partial and total calcanectomy: a review of thirty-one consecutive cases over a ten year period. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63(1):152-155.
19. Smith DG, Stuck RM, Ketner L, Sage RM, Pinzur MS. Partial calcanectomy for the treatment of large ulcerations of the heel and calcaneal osteomyelitis. An amputation of the back of the foot. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74(4):571-576.
20. Baumhauer JF, Fraga CJ, Gould JS, Johnson JE. Total calcanectomy for the treatment of chronic calcaneal osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 1998; 19(12):849-855.
21. Treiman GS, Oderich GS, Ashrafi A, Schneider PA. Management of ischemic heel ulceration and gangrene: An evaluation of factors associated with successful healing. *J Vasc Surg* 2000; 31(6):1110-1118.
22. Anderson RB, Foster MB, Gould JS, Handel DP. Free tissue transfer and calcanectomy as treatment of chronic osteomyelitis of the os calcis: a case report. *Foot and Ankle* 1999; 11(3):168-171.

23. Attinger CE, Ducic I, Zelen Z. The use of local muscle flaps in foot and ankle reconstruction. *Clin. Podiatr Med Surg* 2000; 17 (4) 681-711.
24. Attinger CE, Colen LB. The Role of intrinsic muscle flaps of the foot for bone coverage in foot and ankle defects in diabetic and non diabetic patients. *Plast Reconst Surg* 2002; 110 (4): 1047-1054.
25. Banis JC. Glabrous skin grafts for plantar defects. *Foot Ankle Clin* 2001; 6(4):827- 37 viii.
26. Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long term follow up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care* 2000; 23(6):796-800.
27. Brodsky JW, Rouse AM, Exostectomy for symptomatic bony prominences in diabetic charcot feet. *Clin Orthop* 1993; (296):21-26.
28. Pinzur MS, Sage R, Stuck R, Kaminsky S, Zmuda A. A treatment algorithm for neuropathic (Charcot) midfoot deformity, *Foot Ankle* 1993; 14(4):1890-197.
29. Fabrin J, Larsen K, Holstein P. Ankle arthrodesis in the unstable Charcot ankle in patients with diabetes. *Proceedings DFSG conference, Lake Balaton, 2002.*
30. Kenzora JE, Simmons SC, Burgess AR, Edwards CC. External fixation arthrodesis of the ankle joint following trauma. *Foot Ankle* 1986; 7(1):49-61.
31. Papa J, Myerson M, Girard P. Salvage, with arthropdesis, in intractable diabetic neuropathic arthropathy of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(7):1056-1066.
32. Pinzur MS, Kelikian A. Charcot ankle fusion with a retrograde locked intramedullary nail. *Foot Ankle Int* 1997; 18(11):699-704.

Trattamento delle ferite, disegno della ricerca e risultati



Disegno e risultati nella ricerca sul trattamento delle ferite

Introduzione

Esiste una limitata evidenza scientifica che possa aiutare la pratica clinica nel trattamento di un'ulcera diabetica del piede. C'è urgente bisogno di trial clinici prospettici al fine di definire gli approcci ottimali a molti aspetti della terapia clinica di routine. La complessità legata all'esecuzione di trial in questo campo, insieme alla mancanza di interesse verso quest'area della conoscenza da parte di molti clinici accademici sono state le due principali cause di questa situazione corrente. Molte delle specifiche difficoltà all'esecuzione di trial sulle ulcere diabetiche del piede sono state passate in rassegna da Jeffcoate e Lipsky (1) e da Price (2). I problemi chiave che si incontrano nel progettare una ricerca di alta qualità con risultati chiaramente definiti risiedono nei molteplici e differenti tipi di ulcera che si riscontrano nella pratica clinica, insieme alla mancanza di qualunque sistema di classificazione largamente condiviso. Una volta che ci si sia messi d'accordo su di una solida classificazione, dovrebbe essere possibile identificare popolazioni di ulcere simili fra loro su cui impiantare una ricerca di tipo prospettico. Ciò costituisce un prerequisito essenziale per effettuare dei trial multicentrici e multinazionali.

In termini generali, possono essere intrapresi degli studi per valutare tre aspetti di un particolare intervento:

Efficacia clinica: Se un intervento è efficace nelle circostanze ideali, ad es., guarigione delle ulcere.

Efficienza: Valutazione dell'efficacia in termini di efficienza da parte della erogazione del servizio, ad es., facilità di applicazione, tempo necessario a portare a compimento il trattamento.

Beneficio: Valutazione in termini di applicabilità nella pratica clinica, ad es., effetti sulla qualità di vita relativa alla salute e sui costi della erogazione del servizio.

Progettazione del trial clinico

L'informazione scientifica può essere tratta da studi di diverso disegno, ognuno dei quali contribuisce a fornire differenti tipi di dati per rispondere a differenti domande correlate alla prevenzione ed al trattamento dei problemi del piede legati al diabete (vedi tabella 1). L'enfasi recentemente posta sulla necessità di potersi basare su di una chiara evidenza scientifica nella pratica clinica ha portato alla formazione di sistemi di classificazione, utili a graduare la "forza" o la "qualità" dell'evidenza scientifica prodotta da questi disegni. Sebbene esistano diversi sistemi, tutti pongono in cima alla gerarchia le rassegne sistematiche e le meta-analisi di trial randomizzati.

Studi pilota

Uno studio pilota è essenzialmente osservazionale, ma può essere randomizzato e può includere un gruppo di controllo. Differisce da un trial randomizzato e controllato nel fatto che non è possibile stimare in anticipo l'entità della differenza fra gli interventi sotto esame, e non è possibile effettuare in anticipo i necessari calcoli di potere statistico. Ciò indebolisce la validità dell'analisi statistica – specialmente se non vi è una differenza dimostrabile fra i due gruppi. Tali studi possono risultare utili nell'esaminare la varianza nelle risposte al trattamento, al fine di fornire i dati necessari a grandezze dei campioni con un realistico potere statistico da utilizzare nei trial ampi e multicentrici.

Trial randomizzati e controllati

Principio

Le ulcere del piede nei pazienti di tipo simile vanno randomizzate a ricevere l'uno o l'altro degli interventi previsti, per determinare la loro efficacia relativa, in una situazione dove quante più possibili delle potenziali contraddittorie variabili siano sotto controllo (3). È essenziale un gruppo di controllo. La randomizzazione (che andrebbe effettuata da un'agenzia che non sia coinvolta nella cura clinica) aiuta ad eliminare una distorsione subconscia nello scegliere un certo tipo di intervento in un particolare individuo. La valutazione degli end-point va fatta da osservatori che siano inconsapevoli (ciechi) della randomizzazione (studio a singolo cieco). Idealmente, il paziente dovrebbe anch'egli non essere al corrente della scelta, sebbene ciò non sia sempre possibile nella pratica. In generale i trial randomizzati e controllati tendono ad essere studi molto ampi disegnati a rispondere a domande semplici e rilevanti che concernono l'efficacia degli interventi.

Vantaggi

- Applicazione rigorosa del disegno sperimentale ad un problema clinico
- Disegno prospettico (cioè, i dati sugli eventi che si verificano sono raccolti dopo che si sia deciso di fare lo studio)
- Determina l'efficacia dell'intervento in circostanze ideali e ben controllate
- Minimizzazione delle distorsioni a tutti gli stadi nel confrontare due gruppi per altro verso identici
- Permette una meta-analisi (che combina i risultati numerici di parecchi trial simili fra loro) in un tempo successivo.

Svantaggi

- Laboriosi, costosi e richiedono molto tempo per essere effettuati
- Il numero di ulcere necessarie a dimostrare statisticamente una significativa mancanza di differenza tra due interventi può essere proibitivamente alto.

Il lasso di tempo perché uno studio determini l'efficacia del trattamento può essere relativamente breve, e non è sempre appropriato permettere l'analisi degli end-point rilevanti relativi al paziente o al costo.

Requisiti per gli studi di ricerca

- Classificazione dell'ulcera o del tipo di paziente per assicurare l'uniformità delle popolazioni selezionate: includendo le misurazioni della grandezza delle ulcere e della loro estensione (localizzazione, profondità, tessuti colpiti), ischemia, infezione.
- Permette per quanto possibile dei fattori di confusione: razza, sesso, comorbidità. Calcoli del potere statistico di campioni di pazienti di appropriata grandezza, per determinare differenze di sufficiente entità fra i gruppi
- La gestione del trial deve essere strutturata in base a delle linee guida concordate, con una commissione che guidi il trial (presidente indipendente, con un rappresentante dei consumatori) ed una commissione indipendente per il monitoraggio dei dati – in base alle (UK) MRC linee guida e in linea con la prossima Direttiva Europea sui Trial Clinici.

Grandezza del campione

Se si osserva che l'effetto di due interventi è differente, ciò può essere reale o apparente. È solo quando la differenza è di una certa entità che essa può essere considerata (statisticamente) significativa. L'entità della differenza necessaria è, a sua volta, dipendente dalla variazione che di solito si osserva in risposta ad un intervento. In altre parole, se è usuale osservare un'ampia variabilità di risultato tra persone differenti, allora è necessario studiarne un ampio numero perché si possa essere sicuri che la differenza osservata fra due gruppi sia vera. Se si è studiato un numero insufficiente, allora qualsiasi differenza può semplicemente essere il risultato di un caso (chiamato errore di tipo I). Il corollario di ciò (errore di tipo II) è la mancata possibilità di osservare delle differenze vere, ma piccole, fra due gruppi, in quanto mascherate dalla variabilità individuale.

Pertanto è necessario calcolare la grandezza della popolazione in studio effettuando un calcolo formale della grandezza del campione. Ciò si basa sulla differenza prevista tra i due gruppi, come anche sulla variabilità che può essere osservata fra in-

dividui. La grandezza del campione necessario alla ricerca è anche influenzata da una stima della probabilità di individuare la differenza con il metodo usato. È questo che viene chiamato il “potere statistico” ed è di solito situato all’80% (cioè, esiste una possibilità dell’80% di individuare la differenza). La significatività statistica è di solito posta a $p < 0,05$.

La maggioranza degli studi clinici sulle ulcere diabetiche del piede sono state in passato di tipo non controllato, non randomizzato, non in cieco oppure sono state fatte su campioni di insufficiente grandezza perché si evidenziassero (o escludessero) differenze reali.

Per quelli che desiderano più informazioni su questo argomento, è molto utile il seguente sito Web:

HYPERLINK “<http://www.sghms.ac.uk/depts/phs/guide/guide.htm>”
www.sghms.ac.uk/depts/phs/guide/guide.htm

End-points nei trial clinici

Perché si possa misurare una differenza, è anche necessario definire l’end-point primario dello studio. Lo studio deve essere reso sufficientemente potente perché possa individuare delle differenze negli end-point; mentre le differenze in altri tipi di misura sono gli end-point secondari. È possibile scegliere un’ampia gamma di end-point, ma ciò porterà a delle difficoltà nel condurre delle meta-analisi in seguito. Bisogna anche ricordare che le ulcere possono essere più di una e che solo una (di solito la più larga) viene scelta come l’ulcera “indicatore”.

Relati o all Icera ari ione

Questo è l’end-point più semplice e più significativo, ma il termine “guarigione” necessita di essere definito (ad es. epitelizzazione senza essudato, oppure epitelizzazione mantenutasi costante per 28 giorni). Al momento attuale un certo numero di istituzioni delegate al rimborso sanitario raccomandano che sia il numero di ulcere guarite a dover essere usato come end-point primario in tutti i trial randomizzati e controllati, in quanto questi rappresentano la sola misura di successo obiettiva e su cui ci sia consenso (4). Tuttavia, a volte una cute intatta non è un end-point adatto negli studi di intervento sul piede diabetico e devono essere presi in considerazione altri end-point. È necessario decidere in quale momento viene misurato il numero di ulcere guarite. Altre misurazioni correlate sono rappresentate da:

- Tempo fino alla guarigione
- Persistenza della guarigione
- Non recidiva nella sede dell’ulcera
- Assenza di qualunque altra ulcera

Bisogna essere molto accurati nel definire ciascuno di questi end-point. Per esempio, il termine “tempo fino alla guarigione” può riferirsi al tempo che intercorre tra l'esordio dell'ulcera o a quello che intercorre dall'inizio del trattamento. Può risultare difficile definire con precisione quando un'ulcera abbia inizio. Nei trial controllati e randomizzati ci si riferisce sempre al tempo che intercorre dall'inizio del trattamento.

Relati o all'ulcera non guarigione

Il termine “non guarigione” richiede anch'esso una definizione. È implicito che questo tipo di risultato venga definito ad un certo tempo (dopo l'esordio, la presentazione o l'intervento). Per un trial randomizzato e controllato, ci si riferirà sempre al tempo dopo l'intervento. Tuttavia, il termine “non guarigione” può includere in esso una qualunque delle specificazioni seguenti:

- Non guarigione al momento dell'amputazione
- Amputazione, che va definita in termini di estensione ed indicazione (p.e., transtibiale, transfemorale, transmetatarsale; e se per l'ulcera indicatore, oppure per un'altra ulcera sullo stesso piede; preferenza del paziente)
- Non guarigione al momento del decesso (la causa di morte dovrebbe essere messa in chiaro: se in relazione, parzialmente in relazione o non in relazione all'ulcera)
- Non guarigione che persiste. Un'ulcera persistente può anche migliorare, rimanere invariata o peggiorare. Queste descrizioni a loro volta devono essere usate con chiarezza ed applicate con precisione all'aspetto del letto dell'ulcera e del tessuto circostante.

Aspetto del letto dell'ulcera e del tessuto circostante

Dimensioni, ad es. area e profondità. Le misurazioni vanno anch'esse fatte ad un punto standardizzato nel protocollo (ad es. prima o dopo una detersione), ed il metodo di misurazione va anch'esso standardizzato. Le variazioni possono essere espresse in cm², sia assolute o come variazione media aggiustata.

Stato infetto; è necessario definire un metodo diagnostico, e va presa nota del tipo e della gravità dell'infezione.

Altre misure della biologia o della funzionalità dell'ulcera

Relati e all'arto

Nell'ambito di un trial clinico, i risultati sono di solito focalizzati sull'ulcera sotto esame. Comunque, in termini di esito per il paziente, e specialmente quando sia in causa l'uso di risorse utili alla ricerca nell'ambito della situazione esaminata dal trial, è importante la condizione dell'intero arto. Questa viene registrata come:

Amputazione

Come notato precedentemente, questo termine deve essere definito in termini di estensione ed indicazioni (p.e., transtibiale, transfemorale, transmetatarsale; e se dovuta all'ulcera indicatore o ad un'altra ulcera sullo stesso piede; preferenza del paziente).

- Le amputazioni possono anche non riuscire a guarire: un'ulcera del moncone può persistere e rendere necessario un reintervento.
- Le amputazioni possono guarire ma la persona rimane incapacitata dalla comparsa di un'ulcera in una sede diversa.

Relativa alla persona

La valutazione del beneficio di un intervento richiede che vengano considerati i risultati centrati sul paziente, fra cui l'impatto su di essi e su coloro che li accudiscono. Esiste un certo numero di possibili risultati che vanno registrati, con i dettagli ad essi associati:

- Decesso
- Decesso entro il periodo di follow-up dello studio
- Causa del decesso: correlata, parzialmente correlata o non correlata all'ulcera e/o all'intervento
- Capacità di funzionamento del soggetto
- Durata del periodo esente da ulcera
- Residua capacità/incapacità del soggetto
- Non esistono specifiche misure di funzionalità (ad es. scale ADL).
- Misure di funzionalità: vanno adoperati motilità, indipendenza, potenziale occupazionale
- Anche importante è la durata dell'incapacità, se temporanea o permanente
- Attribuzione di incapacità; correlata, parzialmente correlata o non correlata all'ulcera o al suo trattamento.

Psicosociale

Esistono solo alcune misure specifiche di malattia per misurare la qualità di vita correlata alla salute in questo gruppo di pazienti: quelli disponibili sono la Cardiff Wound Impact Schedule (5) e la Diabetic Foot Ulcer Scale (6). In linea con gli strumenti generici, queste contengono un certo numero di sezioni legate alla vita di ogni giorno con un'ulcera diabetica: le sezioni relative allo stato fisico, a quello sociale e al benessere generale sono le sezioni chiave che devono essere considerate. Sebbene ciò può aggravare il peso della partecipazione ad un trial clinico, è importante assicurarsi

che queste misurazioni vengano fatte prima dell'inizio dello studio, alla fine dello studio e alla fine del periodo di follow-up (a patto che intercorrano almeno 3 mesi fra una misurazione e l'altra). In aggiunta alle misurazioni specifiche della malattia, è importante includere uno strumento generico che permetterà la valutazione dei risultati relativi alla qualità di vita a confronto con altri tipi di stati patologici (7), la qual cosa può essere particolarmente utile quando si eseguono i calcoli nell'ambito di analisi costo/beneficio (ad es. Qualità Adjusted Life Years) (8).

Costo e beneficio

I trial randomizzati e controllati non sempre sono gli strumenti migliori per la valutazione economica, in quanto: - L'intervallo di tempo può essere troppo breve per poter dimostrare il pieno impatto dell'uso di risorse sulla grandezza del campione di una compagnia di assicurazione sanitaria – possono essere necessarie grandezze differenti del campione (di solito più ampie) per determinare delle significative differenze nei costi (9). Le implicazioni logistiche dell'aggiungere un'analisi economica possono essere molto difficili (10). In generale, i trial randomizzati e controllati tendono a sottostimare il rapporto costo/beneficio, e a questo scopo si rendono necessari studi di coorte prospettici e indipendenti. L'analisi economica sulla salute può essere divisa in minimizzazione dei costi, costo-vantaggio, costo-beneficio e costo-utilità (ad es. QALYs).

I costi possono essere classificati come:

(a) Costi medici diretti

(b) Costi diretti non medici

- I Trasporto
- II servizi
- III Dispositivi
- IV Cura informale

(c) Costi indiretti

- I Congedo per malattia
- II Ridotta produttività
- III Precoce pensionamento
- IV Morte prematura

Nel 1996 il British Medical Journal (BMJ) introdusse delle linee guida per gli autori ed i revisori di articoli di natura economica inviati al BMJ, al fine di migliorare la chiarezza e la qualità delle valutazioni economiche (11). Queste linee guida servono da utile cornice di riferimento per quelli che desiderano aggiungere valutazioni economiche ai trial clinici.

Organizzazione dei futuri studi prospettici

Gli studi futuri dovranno essere progettati e condotti in maniera rigorosa. Uno studio disegnato male non vale la pena che venga fatto.

Il requisito primario è una classificazione su cui ci sia consenso, al fine di facilitare l'uniformità di selezione della popolazione. Sono necessari studi randomizzati, controllati e ad osservatore cieco perché si possa stabilire l'efficacia degli interventi, ma spesso sono necessari studi separati per stabilirne il beneficio nella pratica clinica. Gli end-point a breve termine e relativi all'ulcera possono ritenersi appropriati per stabilire l'efficacia, ma sono necessari end-point a lungo termine e relativi al paziente per poter concludere che un intervento ha un suo posto nella pratica clinica. La selezione degli end-point clinici richiede attenta considerazione. Tutti devono essere dotati di sufficiente potere per poter rispondere alla domanda posta. L'International Working Group for the Diabetic Foot dovrebbe prendere in considerazione in che modo si potranno facilitare i futuri trial prospettici, forse formando delle apposite commissioni per i trial che aiuterebbero con dettagli di design e di analisi, e promuovendo una ricerca collaborativa multicentrica.

Bibliografia

1. Jeffcoate WJ and Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. Clin Inf Dis 2003 (in press).
2. Price PE. The challenge of outcomes measures in wound care. Journal of Wound Care, 1999; Vol 8 (6) p306-308.
3. Gomm R and Davies C. Using Evidence in Health and Social Care. 2000. London Sage.
4. FDA Wound healing Clinical Focus Group. Guidance for industry: Chronic cutaneous ulcer and burn wounds - developing products for treatment. Wound Repair and Regeneration. 2001 July/August; 9 (4):258-268.
5. Price PE and Harding KG. The applicability of a wound specific measure of quality of life to patients with diabetes foot-related ulceration. Wound Repair and Regeneration. 1997; 5(3) A262.
6. Abetz L, Sutton M, Brady L, McNulty P, Gagnon DD. The Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS): a quality of life instrument for use in clinical trials. Prac Diab Int 2002, July/August; 19(6):167-175.
7. Guyatt GH, Jaeschke R, Feeny DH, Patrick DL. Measurement in Clinical trials: choosing the right approach. In: Spilker B (Ed). Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials (2nd Edition). New York, Lippincott-Raven, 1996.
8. Davies S, Gibby O, Phillips C, Price P & Tyrrell W. The health status of diabetic patients receiving orthotic therapy. International Quality of Life Research 2000; 9:233-240.
9. Drummond M and O'Brien B. Clinical Importance, statistical significance and the assessment of economic and quality of life outcomes. Health Economics, 1993; 2:205-212.
10. Drummond M. Economic analysis alongside clinical trials: problems and potential. J Rheumatology 1995; 22(7):1403-07.
11. Drummond M and Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. BMJ 1996; 313:275-83.

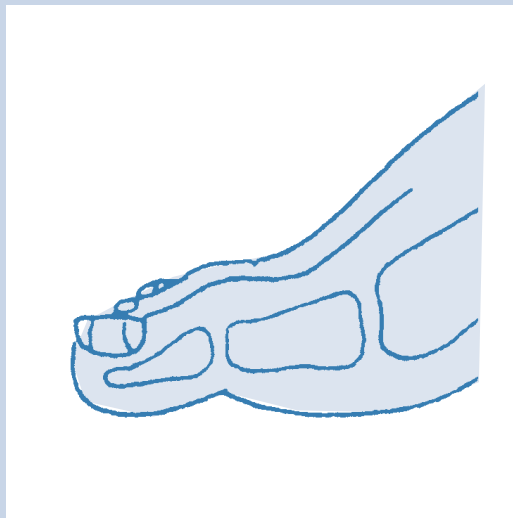
4

Progress Report: sistema di classificazione dell'ulcera del piede diabetico ai fini della ricerca Edizione 2003

*Un progress report sui criteri di inclusione
dei pazienti negli studi di ricerca*



Sistema di classificazione dell'ulcera



Introduzione

Il consensus process

Nel 1999 l'International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) pubblicò l'International Consensus on the Diabetic Foot. Questo gruppo di esperti indipendenti decise che per prima cosa occorreva un documento sulla diagnosi e la gestione del disturbo del piede diabetico. In una seconda fase bisognava sviluppare un sistema di classificazione delle ulcere del piede diabetico. Dopo un consulto con l'American Diabetes Association (ADA) fu deciso che l'IWGDF formulasse uno schema di classificazione solo ai fini della ricerca e l'ADA formulasse uno schema di classificazione per la pratica quotidiana. Queste due iniziative dovevano essere sviluppate in stretta collaborazione.

Nel 2000 il Board Editoriale ebbe il compito di organizzare il consensus process sulla classificazione della ricerca per conto dell'IWGDF, che nel frattempo era diventato una sezione di consulenza dell'International Diabetes Federation (IDF). Gli obiettivi di un sistema di classificazione della ricerca furono definiti in un incontro preparatorio del Board Editoriale con il Comitato Direttivo (gennaio 2001). Inoltre, furono descritte le procedure per lo sviluppo di tale sistema e fu stabilito un calendario. Nell'autunno del 2001, tutti gli esperti che avevano in precedenza sviluppato uno schema di classificazione dell'ulcera furono invitati per un incontro di consensus. In questo incontro fu sviluppata la spina dorsale di un sistema per classificare le ulcere del piede diabetico ai fini della ricerca. In particolare tutti gli esperti concordarono che uno schema di classificazione di ricerca avrebbe dovuto includere i 5 items del sistema PEDIS, come descritto in seguito. Questo sistema più tardi fu perfezionato in un meeting in Ungheria, nel 2002, con un numero di esperti esterni, tra cui i presidenti dei gruppi del consensus sul trattamento delle piaghe (KG Harding) e le infezioni (BA Lipsky). Dopo questo meeting il Board Editoriale scrisse il secondo testo preliminare che fu inviato ai partecipanti del meeting in Ungheria. Le loro osservazioni sono state incluse in una terza bozza inviata a tutti i membri dell'IWGDF e a tutti gli altri esperti partecipanti al consensus process.

Le osservazioni per iscritto sono pervenute da 41 membri ed esperti dell'IWGDF. Queste osservazioni sono state discusse approfonditamente dal Board Editoriale in un meeting nell'Aprile 2003. Inoltre, durante e in seguito a questo incontro, specifici temi sono stati oggetto di discussione con alcuni esperti. In questa fase è risultato chiaro che sulla maggioranza dei temi il consensus era stato raggiunto. Comunque, per alcuni occorrono dei chiarimenti, per alcune parti del testo occorre una revisione e su alcuni specifici items le opinioni differiscono. Infine, diversi partecipanti al consensus process ritenevano che occorresse, innanzitutto, validare il sistema, prima di poter essere introdotto formalmente. Il testo corrente è stato ultimato dopo un incontro del Board Editoriale del maggio 2003. Questa quarta versione è stata inviata a tutti gli esperti coinvolti nel consensus process e sarà presentata come progress report al meeting dell'IWGDF il 21 maggio, a Noordwijkerhout, in Olanda. Questo report è

stato ampiamente dibattuto e modificato durante il consensus meeting. Successivamente il documento è stato approvato da tutti i membri dell'IWGDF presenti. Inoltre, fu deciso che il sistema in corso doveva essere dapprima validato, prima di poter essere pubblicato come un documento formale dell'IWGDF consensus.

Background e obiettivi del sistema di classificazione della ricerca sull'ulcera

Introduzione

Fino ad oggi sono stati sviluppati più di 10 differenti sistemi per classificare le ulcere del piede diabetico nella pratica clinica. Comunque, nessun sistema ha riscontrato un'adesione universale e differenti centri di eccellenza usano differenti sistemi di classificazione; il raggiungimento del consenso su questo argomento era chiaramente un cambiamento per tutti gli esperti coinvolti. Nei primi progetti dell'IWGDF solidi dati scientifici erano alla base del consensus, ma nel presente progetto furono fatte delle scelte molto più arbitrarie e ciò potrebbe aver contribuito alle differenze di opinione tra gli esperti coinvolti. Comunque, il disegno e il contenuto di una classificazione dipendono strettamente dai suoi obiettivi e fu deciso che il sistema corrente debba essere usato nella ricerca. Come descritto nella prossima sezione le caratteristiche di un tale sistema di ricerca differiranno chiaramente da un sistema per la pratica clinica quotidiana, benché siano stati fatti degli sforzi per assicurare che le basi di entrambi i sistemi fossero identiche.

Sistemi di classificazione del rischio in pratica clinica quotidiana e di ricerca

Vari sistemi di classificazione possono essere usati per i pazienti diabetici a rischio (o potenziale) di ulcere al piede. Un sistema nel quale i pazienti sono classificati secondo il loro rischio di future ulcerazioni è già stato descritto dall'International Working Group on the Diabetic Foot. Questo sistema di classificazione del rischio, in uno studio, era predittivo dello sviluppo di un'ulcera al piede nel follow-up.

Gli obiettivi di un sistema di classificazione per le ulcere del piede diabetico nella pratica clinica dovrebbero, secondo l'opinione del Working Group, includere i seguenti temi:

- Facilitare la comunicazione tra gli operatori sanitari;
- Influire sulla gestione quotidiana del paziente;
- Fornire informazioni sulla potenziale guarigione di un'ulcera.

Un sistema clinico dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

- Molto facile da usare;
- Applicabile nella clinica mondiale;
- Permettere la classificazione di ogni paziente con un'ulcera del piede diabetico.

Se il sistema clinico è usato per la valutazione e i pazienti sono seguiti nel tempo, dovrebbe permettere ripetute classificazioni.

Obiettivi del sistema di classificazione della ricerca sul piede diabetico

Gli obiettivi della classificazione della ricerca sono di permettere la categorizzazione di differenti popolazioni di pazienti diabetici con ulcera al piede ai fini della ricerca, in un certo momento, usando termini non ambigui e applicabili a livello mondiale. Un tale sistema di classificazione, in linea con i criteri stabiliti, dovrebbe facilitare la comunicazione e permettere la comparazione dei risultati di diversi progetti di ricerca. E' necessario che sia riproducibile, attendibile e solido.

Il sistema di ricerca non mira principalmente ad influire sulla gestione clinica o a predire l'esito di singole ulcere del piede, e non è concepito come monitor del processo di guarigione. Questi temi possono essere protetti da un sistema di classificazione clinica o potrebbero essere inclusi come parte di specifici progetti di ricerca. La classificazione della ricerca dovrebbe essere in linea con l'International Consensus on the Diabetic Foot riguardo a intenti e definizioni, e dovrebbe seguire la stessa struttura di altri testi di consenso prodotti nei rispettivi campi.

Riassumendo, gli obiettivi di un sistema di classificazione della ricerca sull'ulcera includono i seguenti temi:

- Descrivere e categorizzare le ulcere del piede diabetico in maniera non ambigua e in termini pertinenti;
- Facilitare la comunicazione tra i ricercatori;
- Permettere la comparazione dei risultati di differenti progetti di ricerca;
- Definire le popolazioni secondo criteri rigorosi.

Un sistema di ricerca dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

- Criteri obiettivi e riproducibili;
- Classificazione a termine pre-definito;
- Identico ed applicabile a livello mondiale.

Principi e criteri generali per la classificazione della ricerca sul piede diabetico

Il presente sistema di classificazione della ricerca è stato sviluppato in particolare per facilitare la comunicazione nel campo della ricerca. Il sistema dovrebbe aiutare ad interpretare correttamente i dati dei progetti di ricerca; dovrebbe includere le principali dimensioni che interessano la patogenesi, la gestione e gli esiti di un'ulcera del piede diabetico. Non è suo scopo sviluppare un sistema di classificazione che possa essere usato per prevedere gli esiti di un singolo paziente o che possa servire da guida nella gestione quotidiana. Il sistema di ricerca dovrebbe classificare in categorie e definire i pazienti usando dettagli clinici appropriati, in modo che la variabilità tra osservatori interni ed esterni sia bassa (buona riproducibilità). Devono essere stabiliti criteri

rigorosi di definizione delle categorie di pazienti, per ridurre la possibilità che un paziente venga classificato in maniera erranea.

La conseguenza di un tale sistema piuttosto “rigido” è che alcuni pazienti non possono essere classificati. Per ottimizzare la comparazione tra sperimentazioni cliniche è preferibile che alcuni pazienti non siano inclusi quando rientrano nelle categorie predefinite, piuttosto che questi pazienti siano inclusi quando dovrebbero essere stati esclusi. Quest'ultima situazione impedirebbe chiaramente la generalizzazione dei risultati ottenuti. La conseguenza è quindi che, fin dove è possibile, dovrebbero essere usate tecniche obiettive e riproducibili per ridurre la variabilità.

La preoccupazione di diversi membri dell'IWGDF era che, se vengono usate tecniche obiettive e riproducibili, queste stesse tecniche possono diventare troppo complicate e costose. La conseguenza sarebbe che solo i pazienti assistiti in ambulatori per il piede diabetico ad alta specializzazione potrebbero essere classificati. Quindi, in diverse categorie del sistema corrente, si è giunti ad un compromesso tra il mondo ideale e la vita quotidiana, ed è stato stabilito un set minimo di criteri. Dipendendo dallo scopo del singolo progetto di ricerca, criteri addizionali possono, e in alcuni casi dovrebbero essere, aggiunti al sistema attuale, per migliorare la corretta categorizzazione delle differenti sotto-categorie (criteri di inclusione ed esclusione). Diversi di questi dettagli sono discussi nel testo e queste discussioni si basano sulle osservazioni dei membri dell'IWGDF.

In opposizione al sistema di ricerca, un sistema di classificazione clinica è un sistema “ampio” che mira a classificare tutti i pazienti visitati in un ambulatorio per il piede diabetico. Un tale sistema può essere considerato come un sistema inclusivo e dovrebbe permettere l'inclusione di tutti i pazienti visitati in una clinica del piede diabetico; il sistema di ricerca è esclusivo; esso mira a classificare sottogruppi specifici di pazienti, con la conseguenza che alcuni pazienti non possono essere inclusi.

Il sistema corrente è sviluppato principalmente per definire i pazienti che partecipano ad un dato momento al progetto di ricerca, di solito nella fase di inclusione del progetto e dovrebbe fornire le basi dei criteri di inclusione ed esclusione. Inoltre, nel sistema attuale gli aspetti temporali non sono inclusi. Comunque, è evidente che le piaghe cambiano nel tempo e possono svilupparsi complicazioni. Quando, ad esempio, si studia la cronobiologia delle piaghe può essere aggiunta una categoria extra sulle caratteristiche delle piaghe.

La struttura della classificazione della ricerca sull'ulcera

e ini ione di lcer a

Un'ulcera del piede diabetico è definita nel sistema di ricerca come una lesione “a tutto spessore” della pelle, cioè una piaga che penetra nel derma; lesioni come vesciche e micosi della pelle non sono incluse in questo sistema. Il termine ulcera in questo contesto può essere ambiguo. In medicina un'ulcera della pelle è generalmente definita come una piaga non guaribile o limitatamente guaribile. Le informazioni sulla

durata di un'ulcera sono essenziali per la definizione di non-guaribile. Sfortunatamente, queste informazioni temporali spesso mancano nei pazienti con un'ulcera del piede diabetico: a causa della perdita di sensibilità e di una scarsa visibilità, la durata spesso non è nota. Un'ulcera del piede nel sistema corrente è definita, in linea con l'International Consensus on the Diabetic Foot, come una piaga a tutto spessore al di sotto della caviglia del paziente diabetico, a prescindere dalla durata. Nel sistema corrente sono incluse come ulcere anche le necrosi della pelle e la cancrena. La cancrena è stata definita dall'International Consensus on the Diabetic Foot come una necrosi continuativa della pelle e delle strutture sottostanti (muscolo, tendini, articolazioni o osso).

Categorie e radi

Sulla base della letteratura scientifica e dell'opinione di esperti, sono state identificate cinque categorie considerate i più importanti temi per progetti di ricerca nelle ulcere del piede diabetico:

- **Perfusione**
- **Estensione/Dimensioni**
- **Profondità/Perdita di tessuto**
- **Infezione**
- **Sensibilità**

La perdita di sensibilità protettiva e il deterioramento del tessuto per fusione, causati dalla malattia arteriosa periferica (PAD) aterosclerotica, sono due meccanismi di base sulla strada dell'ulcerazione. Entrambi interessano il trattamento delle piaghe e, in più, la PAD può avere un maggiore impatto sugli esiti. Inoltre, infezione e profondità hanno un maggiore effetto sulla gestione e sull'esito, la dimensione è particolarmente rilevante per il tempo di guarigione e il trattamento delle piaghe.

Per ogni categoria è stato stabilito un sistema di gradazione, e quest'ultimo dovrebbe descrivere la gravità nell'ambito di ogni singola categoria. Poiché il sistema è stato sviluppato in origine per la ricerca clinica, i criteri per ogni categoria si basano su tecniche oggettive che possono essere parte della gestione informata dei pazienti con un'ulcera del piede, come descritto nell'International Consensus on the Diabetic Foot. Il modo in cui ogni categoria viene classificata dipende dalle caratteristiche di quella categoria e dalle correnti evidenze scientifiche. Un sistema che ad esempio ha tre gradazioni, come niente - poco - molto, sembra piuttosto interessante. Inoltre, se tutte le categorie hanno la stessa gradazione, ciò renderebbe il sistema più facile da usare. Comunque, al momento gli svantaggi di un tale sistema simmetrico sembrano maggiori dei vantaggi. Tuttavia, una base di evidenza scientifica (e di consensus) è insufficiente a suddividere tutte le categorie in tre gradazioni rigide. Ad esempio, nel sistema corrente non vi è gradazione per la dimensione, essa è riportata in centimetri quadrati e la sensibilità è definita come perdita o non-perdita della sensibilità protettiva. Il sistema non include un grado 0 perché in molti casi è impossibile escludere anomalie subcliniche, ad esempio nella neuropatia o nel PAD.

Ci sono state delle discussioni tra i membri dell'IWGDF sull'applicabilità del presente sistema nella clinica mondiale. L'ossatura del presente sistema può essere usata in ogni paese, ma in alcuni paesi mancano chiaramente i mezzi per classificare i pazienti secondo i rigorosi criteri del corrente sistema. Quando le risorse sono scarse, il sistema può essere facilmente adattato all'uso locale. Comunque, la mancanza di risorse non può essere un pretesto per una ricerca inadeguata.

Secondo i pareri ricevuti dai membri dell'IWDGF c'è un accordo generale sui seguenti aspetti del sistema di classificazione:

1. Quasi tutti i membri sono d'accordo sulle categorie e ritengono di non doverne aggiungere altre;
2. Tutti i membri sono d'accordo che dovrebbe esserci un sistema graduato entro ogni categoria, e che la gradazione entro ogni categoria dovrebbe essere basata su criteri oggettivi, rigorosi;
3. Un'ampia maggioranza dei membri è d'accordo che il sistema non debba essere necessariamente simmetrico;
4. La maggioranza dei membri è d'accordo sui criteri entro ogni categoria, ma questa è stata l'area che ha raccolto la più grande quantità di osservazioni.

Il presente testo è stato riscritto basandosi sulle osservazioni dei membri dell'IWDGF e dopo aver consultato diversi membri/esperti. Le principali osservazioni e le risposte del Board Editoriale sono incorporate nel testo ed è stata scritta un'introduzione più estensiva sul background del sistema per chiarire varie questioni sollevate.

Validazione

L'IWDGF ha deciso che il sistema necessita di essere validato prima di poter essere introdotto come sistema di classificazione internazionale. Il termine validazione può creare confusione nel contesto attuale. Le categorie e i gradi del sistema sono stati definiti sulla base della loro rilevanza nella ricerca da esperti del campo, e le osservazioni dei membri dell'IWGDF sono state generalmente favorevoli. L'apparente validità del corrente sistema sembra, perciò, alta. Questo sistema sarà testato per la sua capacità di classificare correttamente una popolazione di pazienti diabetici con ulcera al piede. Inoltre, sarà definita la riproducibilità (variabilità interna ed esterna all'osservatore). Poiché un sistema di ricerca non ha lo scopo di predire gli esiti o di influire sulla gestione, questi items non saranno usati, in questa fase di validazione, come parametri relativi agli esiti.

Sistema di classificazione dell'ulcera del piede diabetico ai fini della ricerca

Un progress report sui criteri di inclusione dei pazienti negli studi di ricerca

Per sione

Il sistema di classificazione del piede diabetico è concepito in linea con il sistema per la classificazione della malattia arteriosa periferica (PAD) come sviluppato dal TransAtlantic interSociety Consensus Group (TASC). Nel presente sistema sono utilizzati criteri più specifici, poiché il TASC è un sistema clinico inclusivo e non un sistema di ricerca esclusivo. Inoltre, le categorie descritte in seguito sono state definite anche nel documento dell'International Consensus on the Diabetic Foot.

Grado 1. Assenza di sintomi o segni di PAD al piede affetto, in combinazine con:

- Dorsale del piede e arteria tibiale posteriore palpabili, o
- Indice Brachiale della caviglia 0.9-1.10, o
- Indice Brachiale dell'alluce > 0.6, o
- Pressione transcutanea dell'ossigeno (tcp02) > 60 mmHg

Grado 2. Sintomi o segni di PAD, ma non di ischemia critica dell'arto

- Presenza di claudicatio intermittente*, come definito nel documento dell'International Consensus on the Diabetic Foot, o
 - Indice Brachiale della caviglia < 0.9, ma pressione alla caviglia > 50 mmHg, o
 - Indice Brachiale dell'alluce < 0.6, ma pressione sistolica all'alluce > 30 mmHg, o
 - Tcp02 30-60 mmHg, o
 - Altre anomalie ad esami non invasivi, compatibili con il PAD (ma non con CLI).
- Nota: se vengono eseguiti tests diversi dalla pressione della caviglia e dell'alluce o dal tcp02, devono essere specificati in ogni studio.

Grado 3. Ischemia critica dell'arto, così definita:

- Pressione sistolica della caviglia < 50 mmHg, o
- Pressione sistolica dell'alluce < 30 mmHg, o
- Tcp02 < 30 mmHg.

* In caso di claudicatio può essere eseguito un esame aggiuntivo non invasivo.

L'esame fisico è una delle pietre angolari nella diagnosi del PAD, e deve essere eseguito da un operatore sanitario con competenza ed esperienza adeguate.

Nello studio UKPDS i sintomi di claudicatio sono stati riportati soltanto nel 23% dei pazienti con un indice alla caviglia < 0.8, ciò indica che per ogni paziente con claudicazione ci sono tre pazienti con un PAD silente. Sulla base della letteratura at-

tuale, la presenza di entrambe le pulsazioni nel piede, in combinazione all'assenza di claudicatio intermittente, rende improbabile un PAD rilevante. Comunque, la palpazione delle pulsazioni ha solo una moderata riproducibilità e una grave ischemia può essere presente in una minoranza di pazienti diabetici con pulsazioni palpabili. D'altra parte, se una o due pulsazioni sono assenti, un PAD clinicamente rilevante è più probabile, ma le pulsazioni possono essere assenti a causa di anomalie anatomiche o edema. Quindi, in assenza di una o due pulsazioni palpabili, è necessaria anche una valutazione vascolare obiettiva per escludere il PAD o per migliorare il livello del PAD, se presente.

Nei pazienti non diabetici la misurazione della pressione sistolica alla caviglia con un Doppler manuale è il primo passo nella valutazione dei pazienti con sospetto di PAD. L'indice caviglia/brachiale (ABI) è calcolato dividendo questa pressione alla caviglia per la pressione Doppler misurata nell'arteria brachiale. Un $ABI < 0.9$ conferma un disturbo occlusivo emodinamico significativo tra cuore e caviglia, il quale nella maggior parte dei casi in posizione distale rispetto alle arterie renali. Inoltre, l'ABI può fornire un calcolo approssimativo della gravità del disturbo occlusivo in soggetti non diabetici. L'indice è minore a 0.5-0.9 nei pazienti asintomatici o nei pazienti con claudicazione e la maggior parte di questi pazienti avrà un'occlusione ad un singolo segmento. Un valore al di sotto di 0.5 indica un grave disturbo multisegmentale e nei pazienti (non diabetici) con dolore a riposo. La pressione assoluta alla caviglia è in genere ≈ 40 mmHg. Sfortunatamente l'utilità di questa tecnica può essere limitata al paziente diabetico. A causa della calcificazione arteriale media le arterie della parte inferiore della gamba possono essere poco compressibili, e le arterie incompressibili sono state osservate in oltre il 30% dei pazienti diabetici. Un $ABI = 1.10$ indica che la pressione alla caviglia è erroneamente elevata. Diversi studi hanno dimostrato che l'ABI o la pressione assoluta alla caviglia è un insufficiente indice di esito (amputazione) nei pazienti diabetici con PAD e/o ulcera al piede. Al contrario, tecniche più complesse come una misurazione della pressione sistolica all'alluce o la misurazione della pressione parziale transcutanea dell'ossigeno (t_{pcO_2}) sono migliori indici di esito in diversi studi.

La calcificazione arteriale media sembra essere un problema minore per la misurazione della pressione sistolica dell'alluce. Ai fini della ricerca un indice di pressione sistolica dell'alluce > 0.60 può essere interpretato come normale. La pressione dell'alluce può essere predittiva degli esiti nei pazienti diabetici con ulcera del piede e un inizio di guarigione si verifica nella maggior parte dei pazienti con una pressione all'alluce ≈ 30 mmHg. Sfortunatamente, anche questa misurazione ha delle limitazioni. L'arteria dell'alluce può essere colpita da calcificazione, benché con un'estensione minore rispetto alle arterie della parte inferiore della gamba, ciò fornirebbe valutazioni falsamente elevate. Inoltre, basse valutazioni erronee possono essere ottenute se anche la temperatura della pelle dell'alluce è bassa e in questi casi il piede deve essere riscaldato con una sonda riscaldata sensibile all'ossigeno, collocata sul dorso del piede. In seguito, si può determinare la tensione dell'ossigeno sulla pelle, che riflette il flusso sanguigno microcircolatorio locale. Nei soggetti sani si può osservare un'ampia serie di valori, ma il valore normale è in genere > 60 mmHg. Diversi studi hanno dimostrato

che il valore tcp02 può prefigurare la guarigione o l'amputazione nei pazienti con ulcera al piede. Una tensione dell'ossigeno < 30 mmHg indica una grave ischemia dell'arto nei pazienti con ulcera al piede. Comunque, occorre osservare che vari fattori sistemici (come una ipossia) o fattori locali (come un edema o un'inflammazione) possono influire sulla misurazione, facendone scaturire valutazioni erroneamente basse.

Viste le incertezze rispetto all'ABI, si propone che negli studi che mirano ad escludere i pazienti con disturbo vascolare clinicamente rilevante, sia determinata la pressione all'alluce o il Tcp02.

Il dolore a riposo è un criterio per l'ischemia critica nei pazienti non diabetici con PAD. Il dolore a riposo non è incluso nel sistema di ricerca corrente, poiché esso è difficile da differenziale da altre cause di dolore alle estremità più basse nei pazienti diabetici.

stensione imensioni

La dimensione della lesione ulcerosa (misurata in centimetri quadrati) dovrebbe essere determinata se possibile dopo la detersione. Il margine esterno dell'ulcera dovrebbe essere misurato dalla pelle intatta che circonda l'ulcera. Se la guarigione della piaga è uno degli end-points dello studio, il tracciato della piaga, la planimetria o la griglia tecnica dovrebbero essere usati per le misurazioni sequenziali dell'area della piaga. Se, d'altra parte, la dimensione della piaga è misurata soltanto al momento del reclutamento nello studio e la pelle intatta è il primo end-point, la superficie dell'area può essere valutata moltiplicando il diametro maggiore per il secondo diametro più grande misurato perpendicolarmente al primo diametro.

Comunque, questa tecnica è chiaramente meno precisa. La frequenza di distribuzione delle dimensioni delle ulcere può essere riportata in ogni studio come quartili

Pro ondit perdita di tess to

La profondità è difficile da determinare e riportare, un'ulcera di soli pochi millimetri di profondità su un dito può penetrare nell'osso o in un'articolazione, ma in altre regioni le ulcere possono essere di diversi centimetri di profondità senza attaccare le strutture più profonde. Inoltre le ulcere sono distinte in lesioni limitate alla pelle e quelle più profonde della pelle. Anche se un'ulcera non sembra penetrare al di sotto della pelle, l'infezione clinica nei tessuti subcutanei (ad esempio, un accesso o osteomielite) è intesa come ulcera "profonda". L'estensione della perdita di tessuto dovrebbe essere valutata dopo una detersione iniziale.

- | | |
|----------------|--|
| Grado 1 | Ulcera superficiale a tutto spessore, non infiltrata in nessuna struttura più profonda del derma. |
| Grado 2 | Ulcera profonda, infiltrata al di sotto del derma nelle strutture subcutanee, interessando fascia, muscolo, o tendini. |
| Grado 3 | Tutti i successivi strati del piede colpito, incluso osso e/o articolazioni (osso esposto, esplorazione dell'osso). |

Osservazioni

Per la valutazione di un'ulcera in un paziente con ischemia la detersione dovrebbe essere eseguita giudiziosamente quando si sospetta un'ischemia critica dell'arto (Grado 3).

n e i o n e

L'infezione di un'ulcera del piede diabetico è definita come un'invasione e moltiplicazione di microrganismi nei tessuti del corpo associate a distruzione di tessuto o a risposta infiammatoria dell'ospite. L'infezione è clinicamente definita da sintomi e segni di infiammazione come descritti in seguito, indipendentemente dai risultati di ogni coltura della piaga.

Gli studi sull'accuratezza e la validità dei diversi test per la diagnosi di infezione nel disturbo del piede diabetico sono scarsi. Inoltre, lo schema descritto in seguito si basa principalmente sull'opinione di esperti.

Nella graduazione dell'infezione, tre parametri in particolare sono rilevanti per la gestione clinica e la possibilità di esiti: l'implicazione soltanto della pelle, l'implicazione delle strutture più profonde e la risposta infiammatoria sistemica del paziente. Nella pratica quotidiana l'espressione infezione "limb-threatening" (infezione con minaccia dell'arto) è usata di frequente. Comunque, questa categoria è molto difficile da definire e presenta delle sovrapposizioni con le altre categorie.

Grado 1 Nessun sintomo o segno di infezione

Grado 2 Infezione che interessa soltanto la pelle e il tessuto subcutaneo (senza coinvolgere i tessuti più profondi e senza segni sistemici come descritti in seguito). Sono presenti almeno 2 dei seguenti items.

- Gonfiore locale o indurimento
- Eritema > 0.5-2 cm attorno all'ulcera
- Fragilità localizzata o dolore
- Calore localizzato
- Emissioni purulente (secrezione densa, da opaca a bianca o sanguigna)

Altre cause di risposta infiammatoria della pelle dovrebbero essere escluse (per esempio trauma, gotta, neuroosteoartropatia acuta di Charcot, frattura, trombosi, stasi venosa)

Grado 3 Eritema > 2 cm più uno degli items descritti sopra (gonfiore, fragilità, calore, secrezioni) o
Infezione che interessa le strutture più profonde della pelle e i tessuti sottocutanei come accessi, osteomieliti, artriti settiche, fasciti.
Nessun segno di risposta infiammatoria sistemica come descritto in seguito.

- Grado 4** Nessuna infezione del piede con i seguenti segni di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). Questa risposta si manifesta con due o più delle seguenti condizioni:
- Temperatura > 38 o $< 36^{\circ}$ Celsius
 - Battito cardiaco > 90 battiti/minuto
 - Livello respiratorio > 20 respiri/minuto
 - $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
 - Globuli bianchi > 12.000 o $< 4.000/\text{cu mm}$
 - 10% forme immature

Osservazioni

La presenza di ischemia ha un ampio effetto su segni e sintomi, il decorso clinico e i risultati di una infezione. La combinazione di infezione e ischemia ha la prognosi meno favorevole negli studi prospettici.

Sfortunatamente, finora non vi è consenso sui criteri di diagnosi di osteomielite come parte della Classificazione Internazionale della Ricerca sull'Ulcera.

Le seguenti procedure possono essere utili nella valutazione della presenza di una osteomielite:

- *Ai Raggi X* le anomalie sono relativamente insensibili e non specifiche, ma raggi X ripetuti per diverse settimane possono essere altamente indicativi di, o ampiamente escludenti, osteomielite.
- *L'esame dell'osso* in presenza di un'ulcera infetta del piede, basato su dati limitati, sembra avere sensibilità e specificità intermedie. Il valore predittivo del test varia direttamente con la prevalenza di osteomielite nella popolazione e nessuna informazione è stata pubblicata sulla variabilità interna ed esterna dell'osservatore.
- *La scansione nucleare* ha una buona sensibilità, ma una bassa o media specificità a seconda del tipo di scanner; la scansione di leucociti e immonoglobulina sembra essere più specifica della scansione dell'osso.
- *MRI* ha dimostrato una buona sensibilità e specificità in molti studi, ma possono verificarsi dati positivi erronei, e la qualità dipende dall'abilità di tecnici e radiologi.
- *La biopsia dell'osso con coltura ed istologia* è in genere considerato uno standard eccellente, ma la letteratura pubblicata sul disturbo del piede diabetico è sparsa. Inoltre, risultati inesatti si verificano quando i pazienti stanno assumendo antibiotici, quando vengono usate tecniche non corrette o per errore di campionamento.

ensibilit

Il sistema classifica i pazienti a seconda della presenza o assenza di sensibilità protettiva nel piede affetto. Il sistema non classifica i pazienti come aventi una (diabetica) polineuropatia, e occorrono ulteriori informazioni per questa diagnosi. Inoltre, non fornisce informazioni sulla causa della perdita di sensibilità protettiva, la gravità della perdita di sensibilità non è graduata. In ogni paziente dovrebbe essere rilevata la pressione e la sensazione di vibrazione.

Grado 1

Nessuna perdita di sensibilità protettiva all'indagine sul piede affetto, definita come presenza di modalità sensorie descritte in seguito

Grado 2

Perdita di sensibilità protettiva del piede affetto definita come assenza di percezione ad uno dei seguenti test al piede affetto

- Assenza di sensibilità alla pressione, determinata con un gram Monofilament 10, in 2 siti su 3 della pianta del piede, come descritto nell'International Consensus on the Diabetic Foot
- Assenza di sensibilità alla vibrazione, (determinata con un Hz tuning fork 128) o soglia di vibrazione >25V, (usando tecniche semi-quantitative) entrambe testate sull'alluce?

Osservazioni

La perdita di sensibilità protettiva gioca un ruolo cruciale nella patogenesi della maggior parte delle ulcere del piede diabetico trattate nelle cliniche del piede diabetico. Comunque, nei pazienti diabetici con un'ulcera del piede trattata in queste cliniche, la sensibilità protettiva può essere presente, sebbene in una minoranza di pazienti. Inoltre, è probabile che la perdita di sensibilità protettiva sia meno prevalente nei pazienti diabetici con problemi al piede trattati nei dipartimenti di clinica vascolare. Quindi, la perdita di sensibilità protettiva è inclusa nel presente schema di classificazione. I test del tocco leggero e della sensazione smussato/appuntito non sono raccomandati a causa della mancanza di evidenze scientifiche.

Sistema di classificazione delle ulcere del piede diabetico ai fini della ricerca



Ascesso al piede con perdita di sensibilità illustrata dal sistema PEDIS:

- Perfusione: grado 1
- Estensione/dimensioni: >1000 mm²
- Profondità/perdita di tessuto: grado 3
- Infezione: grado 4
- Sensibilità: grado 2



Esplorazione dell'osso in un'ulcera della pianta del piede neuropatica causata da stress meccanico



Profonda ulcera del piede (profondità: grado 4) con osteomielite (infezione: grado 3) causata da somministrazione locale di steroidi nel trattamento di tendinite plantare



Piede insensibile: corpo estraneo – un ago – identificato ai raggi X



Ulcera del piede infetta con manifestazioni sistemiche (grado 4) associata ad ischemia della parte anteriore del piede con alta probabilità di amputazione maggiore



Ulcera del piede infetta con manifestazioni sistemiche (grado 4) associata ad ischemia della parte anteriore del piede con alta probabilità di amputazione maggiore