

Lo specialista diabetologo è il team leader naturale per la gestione dei pazienti diabetici con complicanze al piede.

Position-statement del Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico.

Autori ed Ente di appartenenza:

Anichini R¹, Brocco E², Caravaggi CM³, Da Ros R⁴, Giurato L⁵, Izzo V⁵, Meloni M⁵ e Uccioli L⁵ a nome del Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico

¹ U.O. Diabetologia e Piede Diabetico, Area Pistoiese, AUSL Centro Toscana (Italia)

² U.O per il Piede Diabetico, Foot and Ankle Clinic, Policlinico Abano Terme, Abano Terme (Italia)

³ Dipartimento per il Piede Diabetico, IRCCS Multimedica Milano (Italia)

⁴ Centro di Diabetologia AAS2 Monfalcone-Gorizia (Italia)

⁵ Unit Piede Diabetico, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma (Italia)

Autore di riferimento: Luigi Uccioli, Email: luigi.uccioli@ptvonline.it Indirizzo per la corrispondenza: Unit Piede Diabetico, Policlinico Tor Vergata, Viale Oxford, 81 00133 Roma (Italia). Telefono: +39 0620902784

Abstract: 324 parole

Testo: 7055 parole

Riferimenti bibliografici: 115

Figure: nessuna

Tabelle: nessuna

Parole chiave: Diabete; Piede Diabetico; Team multidisciplinare, Team Leader

Acronimi: Sindrome del Piede Diabetico (DFS); Team Multidisciplinare (MDT); Team Leader (TL); Piede Diabetico (DF); Organizzazione per la Cooperazione Economica e lo Sviluppo (OECD); Malattia Arteriosa Periferica (PAD); Team MultiDisciplinare per il Piede Diabetico (DF-MDT); Nefropatia da Mezzo di Contrasto (CIN); Insufficienza Renale Cronica (CKD); Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes (ACCORD); Pressione Arteriosa (PA); Coronaropatia (CAD); Ulcere nel Piede Diabetico (DFUs); Ischemia Critica degli Arti Inferiori (CLI); Infezioni nel Piede Diabetico (DFIs); Infectious Diseases Society of America (IDSA); International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF); Neuroartropatia di Charcot (CN); Angioplastica Periferica Transluminale (PTA); Medico di Medicina Generale (MMG).

Gli autori hanno dichiarato l'assenza di conflitti di interessi.

Gli autori hanno dichiarato l'assenza di qualsiasi rapporto finanziario e personale con terze persone o società che possa influenzare non appropriatamente il presente lavoro. Questo lavoro scientifico non ha ricevuto alcun finanziamento pubblico, da società commerciali o da organizzazioni no-profit.

Gruppo di Studio Interassociativo SID-AMD Piede Diabetico:

Paolo Calenda, Giovanni Federici, Ornella Ludovico, Daniele Simonetti, Vincenzo Stoico

Punti salienti

- **Il Piede Diabetico (DF) è una sindrome**
- **Per una adeguata gestione del DF diversi specialisti devono partecipare alla formazione di un team**
- **Per ridurre l'incidenza del DF il diabete dovrebbe essere sempre trattato nel modo più corretto sin dal suo esordio**
- **Specifici Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA) diretti alla gestione delle problematiche cliniche del DF garantiscono una bassa incidenza di amputazioni maggiori**
- **Il Diabetologo è il Leader naturale del Team "piede diabetico"**

Abstract

La Sindrome del Piede Diabetico (DFS) è una patologia complessa che deve essere gestita da un Team Multidisciplinare (MDT). Per garantire un funzionamento ottimale del team è necessario identificare un Team Leader (TL) che cooperi con i componenti del MDT per la realizzazione di uno specifico Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) disegnato per la cura ottimale del paziente.

Il TL deve conoscere il diabete e la sua gestione, le complicanze e le co-morbilità ad esso correlate. Deve possedere una profonda conoscenza della neuropatia periferica e dell'arteriopatia, essere abile nel diagnosticare e trattare le infezioni al piede anche con un tempestivo approccio chirurgico, quando necessario.

In Italia dopo una prima fase pionieristica in cui i diabetologi hanno cominciato a prendersi carico non solo della gestione medica della DFS ma anche di quella chirurgica, per rispondere a necessità emergenti non adeguatamente soddisfatte, si è passati alla fase attuale in cui si è realizzata una rete di Unità Operative per il Piede Diabetico (DF) gestite da diabetologi.

L'Italia è una delle nazioni appartenenti alla *Organizzazione per la Cooperazione Economica e lo Sviluppo* (OECD) che presenta il più basso indice di amputazione nei pazienti diabetici. A ciò può aver contribuito, oltre la speciale attenzione alla cura della malattia diabetica garantita dal nostro sistema sanitario nazionale, anche la competenza specifica raggiunta dai diabetologi coinvolti nella gestione del DF. La definizione di un "modello di cura orientato al paziente" e l'identificazione di uno specialista in cui le conoscenze mediche sono associate ad abilità chirurgiche adeguate a garantire un trattamento specifico e tempestivo, soprattutto in situazioni acute, hanno permesso di ottenere risultati significativi.

In Italia negli ultimi anni sono stati sviluppati specifici corsi di addestramento e master universitari per preparare i diabetologi/endocrinologi e gli internisti che si occupano di diabete al ruolo di TL. Ciò ha permesso che la gestione del DF facesse riferimento a specifici percorsi, ruoli e procedure definite ed ottimizzate per il conseguimento dei migliori obiettivi di cura.

Aspetti generali della cura del piede diabetico

Il Piede Diabetico è una sindrome.

Il piede è una parte del corpo che assolve a due specifiche funzioni: mantenere la stazione eretta e deambulare. Esso ha diverse componenti anatomiche e tutte possono essere coinvolte singolarmente o in diverse combinazioni in quadri clinici più o meno complessi. L'approccio clinico tradizionale prevede l'intervento di uno specialista per ogni organo o sistema e quindi ad esempio l'ortopedico per le problematiche specifiche delle ossa o il dermatologo per le problematiche della cute e così via. Nel diabete, invece, le complicanze a lungo termine possono colpire l'intero piede in tutte le sue componenti e funzioni e quindi il DF include patologie molteplici che non possono essere trattate da un singolo specialista ma richiedono l'azione di figure professionali con expertise differente (1). Al giorno d'oggi il miglioramento più impressionante nella terapia del DF si deve all'evidenza che ciascun specialista non può lavorare da solo ma deve mettere il suo expertise a disposizione di un team in cui le specifiche competenze dei singoli membri sono tutte integrate tra loro (2). La letteratura ha infatti ampiamente dimostrato come la DFS non può essere assolutamente considerata una patologia locale, dati gli elevati indici di morbilità e mortalità che la caratterizzano (3,4), ed il fatto stesso di essere fattore predittivo indipendente di mortalità (5).

Storicamente, fino agli anni ottanta, la DFS era identificata come "mal perforante plantare" e i centri per il DF trattavano solo le ulcere neuropatiche, perché i pazienti ischemici o neuro-ischemici avevano un'aspettativa di vita molto breve, sia che venissero amputati o meno (6). Questi pazienti sono stati presi in maggiore considerazione nei centri per il DF dopo i seguenti passaggi chiave: 1) possibilità, dimostrata da LoGerfo nel 1984, di rivascolarizzare con by-pass distali i pazienti diabetici ischemici (7); 2) numero crescente di soggetti sottoposti a protocolli di salvataggio d'arto grazie allo sviluppo di tecniche di rivascolarizzazione endovascolare (8); 3) miglioramento degli esiti della prevenzione cardiovascolare con conseguente riduzione della mortalità dei pazienti diabetici (9).

Attualmente il DF non è più una patologia riferibile esclusivamente alla neuropatia. Sono sempre più frequenti quadri di lesioni ischemiche o neuro-ischemiche, con associate co-morbilità. Ciò ha comportato un cambiamento delle necessità cliniche dei soggetti affetti da DFS. Questi pazienti oltre

a specifici protocolli per la guarigione delle ulcere, richiedono un approccio mirato alla gestione globale della malattia. Deve essere garantito il trattamento di tutte le complicanze e co-morbilità.

Diversi specialisti devono essere integrati in un team specifico.

Per citare Leigh Thompson (10), “un team è un gruppo di persone indipendenti per informazioni, risorse e abilità, che cercano di combinare i loro sforzi per raggiungere un obiettivo comune”. Pertanto, il concetto di “team” è stato applicato a differenti situazioni quando soggetti con diverse competenze condividono il loro sapere per risolvere compiti difficili.

Nel caso della DFS, un singolo specialista non può affrontare una patologia così complessa. Ciò è vero anche quando il quadro clinico è apparentemente semplice, perché dietro ad una semplice lesione (che comunque va sempre considerata solo un sintomo) possono esserci neuropatia e/o malattia arteriosa periferica (PAD) clinicamente significative, con associato coinvolgimento delle arterie coronariche e delle arterie cerebrali. La DFS quindi può rappresentare la spia di condizioni cliniche complesse che richiedono specifiche valutazioni e specifici trattamenti. Il paziente con DFS è il paziente diabetico più difficile da trattare e l’approccio in team è la più importante evoluzione del suo trattamento avvenuta negli ultimi trent’anni.

Dopo la pubblicazione pionieristica di Edmonds nel 1986 sul ruolo del team nella gestione del DF (11), diversi articoli hanno sostenuto questo tipo di approccio evidenziando una riduzione (fino al 75%) delle amputazioni maggiori (2, 12-15).

Gli autori di una review sistematica pubblicata nel 2017 (16) hanno concluso che l’approccio in team alla DFS ha un impatto positivo sui risultati dei trattamenti. Tuttavia a causa della qualità degli studi, i risultati non sono ancora conclusivi. Recentemente l’approccio in team è stato proposto anche per la gestione delle lesioni più avanzate (17).

I diversi specialisti coinvolti in un Team Multidisciplinare per il Piede Diabetico.

La DFS si associa ad elevato rischio di amputazione e di morte e per il suo trattamento è necessario un Team MultiDisciplinare per il Piede Diabetico (DF-MDT). Un DF-MDT deve essere organizzato in quattro diversi gruppi di lavoro: Team Medico, Team Chirurgico, Team Vascolare e Team per la Prevenzione e Riabilitazione.

Team Medico

Il team medico per il DF deve essere composto in modo particolare da un diabetologo/endocrinologo, o da un internista esperto nella malattia diabetica e da altri specialisti quali: l'infettivologo, per stabilire la miglior strategia terapeutica antibiotica in particolare in caso di infezione grave; il cardiologo in presenza di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca; il nefrologo per stabilire la miglior strategia di prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) in pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) di grado avanzato o la miglior strategia di gestione dei soggetti dializzati; l'anestesista in caso di trattamento chirurgico urgente/emergente del DF che richieda la disponibilità di accesso in terapia intensiva o qualora sia necessaria un adeguato trattamento del dolore.

Il team medico dovrebbe essere coinvolto attivamente nella gestione di concomitanti situazioni di iperglicemia, malnutrizione ed anemia.

In ogni soggetto affetto da DF l'iperglicemia dovrebbe essere gestita in modo attento. Una iperglicemia persistente e non controllata interferisce con il processo di guarigione della lesione. Inoltre l'iperglicemia costituisce un fattore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti ricoverati con DF (18).

In un quadro di infezione moderata-severa, i pazienti spesso sviluppano uno stato di insulino-resistenza che richiede la somministrazione di elevate dosi di insulina e l'iperglicemia dovrebbe essere monitorata durante il ricovero per verificare la risposta al trattamento. L'obiettivo della terapia insulinica è una glicemia compresa tra 7.8 e 10.0 mmol/L (140-180 mg/dL), in modo da evitare rischi di ipoglicemia (19, 20).

Una sottoanalisi dello studio "Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes" (ACCORD) ha evidenziato che in condizioni di cronicità il controllo glicemico intensivo (obiettivo HbA1c <42 mmol/mol) se paragonato al controllo glicemico standard (obiettivo HbA1c 53-63 mmol/mol) riduce significativamente il rischio di amputazione degli arti inferiori dopo un periodo di osservazione di 3.7 anni. Il controllo glicemico intensivo si è rivelato essere un fattore predittivo indipendente di esito, senza aumentare il rischio di morte (21).

Comunque riteniamo che uno stretto controllo glicemico dovrebbe essere adattato all'età del paziente, alle sue comorbidità e alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

Nel paziente affetto da DFS, una condizione di carenza nutrizionale è usualmente correlata a esiti clinici negativi (22) e la malnutrizione andrebbe sempre ricercata ed indagata. In tal senso, parametri

utili sono l'albumina sierica, i linfociti, la prealbumina e la transferrina (23). La correzione di uno stato di malnutrizione nei pazienti ricoverati per DFS acuta ne migliora la prognosi (24).

L'anemia è frequente nei soggetti con DFS e rappresenta un fattore di rischio per amputazione maggiore e morte. Essa può essere correlata all'età, al diabete in sé, alla malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease CKD) e allo stato di infiammazione cronica dovuto alle lesioni o alle infezioni, tutte condizioni che possono ridurre la mielogenesi (25). La correzione dell'anemia deve essere parte integrante della gestione del paziente con DF complicato.

La CKD è molto frequente nei pazienti con DFS. L'aumentato rischio di patologie cardiovascolari secondario alla coesistenza di diabete e CKD impone specifiche stadiazioni e specifici trattamenti, compreso il controllo glicemico, lipidico e dei valori pressori. I livelli auspicabili di pressione arteriosa (PA) in presenza di CKD con proteinuria sono bassi, e l'obiettivo terapeutico del trattamento è una PA di 130/80 mmHg (20). Il controllo dei valori lipidici plasmatici, con LDL <1,81 mmol/KL (70 mg/dL), riduce la progressione della malattia (20).

I risultati terapeutici nei soggetti con DF e CKD dializzati con ischemia critica degli arti inferiori sono peggiori rispetto ai soggetti non dializzati (26). Ciò potrebbe essere dovuto alla complessità/severità della patologia vascolare, all'alto rischio infettivo e all'alterato processo di guarigione delle lesioni.

I soggetti diabetici con CKD già in atto mostrano un più elevato rischio di sviluppare alterazioni renali acute secondarie a CIN (27). Questa complicanza acuta è responsabile di un elevato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, di prolungamento dell'ospedalizzazione e di ricorso a trattamento dialitico. Per ridurre il rischio di CIN devono essere applicate misure di profilassi: l'utilizzo della minor quantità possibile di mezzo di contrasto (a bassa osmolarità o iso-osmolare), la sospensione peri-procedurale di farmaci potenzialmente nefrotossici e la somministrazione endovenosa di soluzioni idratanti pre e post-procedura (27, 28).

Anche la cardiopatia ischemica è frequente nei pazienti con DF. La coronaropatia (CAD) è presente in circa il 50% dei soggetti con PAD (18, 29). Faglia e colleghi hanno eseguito un follow-up di 554 pazienti con Ulcere da Piede Diabetico e ischemia critica degli arti inferiori (CLI) trattati mediante rivascolarizzazione: il 49,8% è deceduto, con una incidenza annuale del 1,9%, e la CAD è risultata essere la principale causa di morte (18). Uccioli e colleghi hanno riportato una prevalenza del 42% di CAD in soggetti diabetici con ulcere ischemiche, e la CAD è risultata essere un fattore predittivo indipendente di mancata guarigione delle lesioni (29).

La presenza di insufficienza cardiaca nei soggetti diabetici con lesioni ischemiche ai piedi è stata associata ad un elevato rischio di amputazione e morte. Un recente studio ha evidenziato che i soggetti diabetici con DF ischemico e insufficienza cardiaca presentano il 7,7% di amputazione maggiori e il

30,8% di mortalità ad un anno di follow-up, mentre se alle stesse condizioni si aggiunge anche l'insufficienza renale cronica in trattamento dialitico le amputazioni maggiori raggiungono il 10% e la mortalità sale al 55%. L'insufficienza cardiaca è risultata essere fattore predittivo indipendente di morte (30). L'elevata incidenza di ischemia miocardica silente e di mortalità nei pazienti con DF, principalmente in caso di DF ischemico, suggerisce la necessità di eseguire uno screening cardiovascolare per identificare una possibile CAD. E' inoltre necessaria una valutazione della aterosclerosi carotidea, soprattutto nei soggetti che richiedono rivascolarizzazione degli arti inferiori (31).

Oltre al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, è necessario prescrivere la cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco al fine di ridurre il rischio di ulteriori eventi cardiovascolari, di PAD e di amputazione maggiore. Oltretutto, l'abitudine al fumo aumenta il rischio di fallimento delle procedure di rivascolarizzazione e riduce la sopravvivenza in assenza di amputazioni (32).

La gestione del paziente con DFS è complessa, soprattutto in presenza di ischemia e di infezione. Le infezioni nel piede diabetico (DFIs) sono responsabili della maggior parte delle amputazioni.

L'infezione precede l'amputazione dell'arto inferiore in più dei due terzi dei casi (33) e fino al 58% di tutte le lesioni ai piedi sono complicate da infezione già al momento della prima valutazione clinica (34). Nel caso di infezione dei tessuti molli o dell'osso è obbligatorio stabilire la gravità dell'infezione considerando la sua localizzazione, la profondità (fascia, muscoli, tendini, articolazioni e osso), la presenza di necrosi e di gangrena. La diagnosi e la terapia delle DFIs dovranno essere basate sui riscontri clinici e microbiologici, secondo quanto proposto dall'Infectious Disease Society of America (IDSA) (35) Superata l'infezione, cruciale sarà la scelta degli idonei presidi terapeutici atti a favorire la guarigione della lesione, tenendo conto delle evidenze scientifiche disponibili (36).

Team Chirurgico

Il team chirurgico è costituito da diversi chirurghi dedicati: chirurgo generale, ortopedico, vascolare e plastico, l'azione dei quali deve essere coordinata dal TL.

Dal punto di vista temporale le loro azioni dovranno essere definite dalla situazione clinica. Ad esempio, in presenza di un piede infetto ed ischemico il chirurgo generale agirà prima del chirurgo vascolare, mentre i loro ruoli si invertiranno in assenza di infezione.

Armstrong e Frykberg hanno classificato la chirurgia del DF in 4 gruppi, evidenziando come il rischio di fallimento delle procedure chirurgiche e il rischio di amputazione maggiore aumentino quando gli interventi debbano essere eseguiti in urgenza/emergenza (37) per condizioni cliniche acute.

Considerando differenti condizioni di gravità delle lesioni e differenti tempistiche d'intervento, si possono identificare diversi tempi di approccio chirurgico (38).

Chirurgia d'urgenza

Seguendo il concetto che "il tempo è tessuto" (39), il diabetologo formato alla cura delle lesioni al piede, qualora il chirurgo del team non sia immediatamente disponibile, dovrà poter trattare chirurgicamente in urgenza, in un ambiente idoneo, tutte le lesioni fin dalla prima osservazione. Dovranno essere assicurate adeguate procedure di anestesia locale ed una corretta esecuzione dell'emostasi se necessaria.

La prima valutazione di una lesione ha lo scopo di determinare la presenza o meno di infezione, la sua estensione e definizione in superficiale, profonda. L'estensione e la profondità dell'infezione, infatti, correlano con aumentato rischio di amputazione e di sepsi (37). Dovranno essere verificati sia la profondità della lesione che il coinvolgimento di tessuti molli e ossa. Mediante debridement andranno rimossi tutti i tessuti necrotici e non vitali, le fistole andranno ispezionate ed eventualmente drenate; il risultato finale dovrà mirare all'esposizione di tessuti sani e sanguinanti

Questo approccio ha il vantaggio di essere veloce ed attraverso una buona conoscenza dell'anatomia e dei compartimenti del piede mira a risparmiare il più possibile i tessuti che saranno poi necessari alla ricostruzione.

Un controllo rapido del processo infettivo è il principio fondamentale del trattamento del DF infetto. Il primo approccio chirurgico dovrà essere quindi all'insegna dell'urgenza, effettuato immediatamente da personale medico adeguatamente addestrato, in un ambiente ambulatoriale dotato di attrezzatura chirurgica. Nel caso di infezioni profonde del piede (flemmone, ascesso, sindrome compartimentale, fascite necrotizzante, gangrena umida) un chirurgo generale esperto di DF dovrà completare la procedura chirurgica in sala operatoria nel giro di poche ore (17).

Qualora l'infezione coinvolga i tessuti più profondi, l'intervento chirurgico ha anche lo scopo di controllare gli effetti sia locali che sistemici dell'infezione stessa. La diffusione dell'infezione nei compartimenti profondi del piede può portare ad una sindrome compartimentale che pone il paziente a rischio di sepsi e di amputazione maggiore.

Nel trattamento chirurgico del DF infetto il tempo è un fattore di fondamentale importanza. Il trattamento precoce sia dell'infezione, mediante chirurgia d'urgenza, che della CLI, mediante rivascolarizzazione endoluminale o chirurgica, risulta essenziale per il salvataggio d'arto o per la distalizzazione del livello di amputazione (39, 40).

L'obiettivo del trattamento chirurgico del DF comunque non è solo quello di demolire per salvare l'arto, ma anche quello di ottenere, alla risoluzione del quadro infettivo, un piede stabile e ben allineato, utile per la deambulazione.

Chirurgia avanzata programmata

La chirurgia d'elezione ha principalmente i seguenti obiettivi: la rimozione della componente ossea infetta, l'esecuzione di amputazioni minori/maggiori, la ricostruzione del piede, la correzione di deformità o dell'instabilità articolare del piede.

Chirurgia dell'osteomielite

L'osteomielite usualmente è associata ad un'ulcera che non guarisce e ad un elevato rischio di amputazione maggiore (33,41). Per quanto riguarda il trattamento dell'osteomielite tutt'oggi permane una grossa discussione se sia preferibile il trattamento chirurgico o quello conservativo.

Le linee guida propongono specifiche condizioni in cui sono indicati la terapia chirurgica aggressiva o un approccio medico combinato con terapia chirurgica conservativa, approccio chirurgico in cui vengono rimossi solo l'osso infetto e i tessuti molli non vitali, evitando l'amputazione.

Il trattamento conservativo può essere considerato l'approccio di prima scelta nell'osteomielite dei piccoli segmenti ossei (42). Segmenti ossei estesi, del mesopiede e retropiede possono richiedere un approccio chirurgico più aggressivo con l'obiettivo di rimuovere tutto l'osso infetto impedendo la diffusione dell'infezione e riducendo il rischio di amputazione maggiore.

Nell'osteomielite di avampiede un approccio combinato tra terapia antibiotica e chirurgia conservativa si è dimostrato essere un'opzione terapeutica efficace (43).

Amputazioni minori e amputazioni maggiori

In presenza di gangrena o quando la terapia conservativa fallisce o non è applicata nei giusti termini temporali, l'amputazione non può essere evitata.

L'amputazione minore andrebbe effettuata nei segmenti più distali possibili al fine di preservare la capacità deambulatoria del paziente. Dal punto di vista biomeccanico il piede residuo o il moncone devono possedere alcune caratteristiche di base: 1) una leva sufficientemente lunga per mantenere la stabilità nello svolgimento del ciclo del passo; 2) un adeguato allineamento del piede alla gamba; 3) il corretto movimento di pronazione e supinazione dell'avampiede e di dorsi-flessione della caviglia; 4) idoneo tessuto sottocutaneo della regione plantare in grado di resistere ai traumi da pressione durante la deambulazione (44).

Ricostruzione del piede

Negli ultimi anni la disponibilità di sostituti dermici ha offerto la possibilità di ricostruire perdite massive di tessuto molle secondarie a chirurgia demolitiva per gravi DFIs. La chiusura finale delle

lesioni chirurgiche può in ultima analisi avvenire o per seconda intenzione o mediante innesto libero di cute (45).

Correzione delle deformità di piede o dell'instabilità di caviglia (es: piede di Charcot)

La Neuroartropatia di Charcot (CN) è la più seria delle complicanze associate alla neuropatia diabetica; essa induce gravi deformità secondarie alla frammentazione ossea e all'instabilità articolare, spesso non compatibile con l'utilizzo di protesi e ortesi.

In Italia la sua prevalenza varia tra l'11 e il 14/100000 pazienti diabetici ricoverati (46). Il gold standard del trattamento della CN in fase acuta al fine di evitare deformità secondarie è l'applicazione di un gesso a contatto totale con indicazione ad un prolungato periodo di scarico totale (47).

La fase cronica della CN è molto spesso caratterizzata da deformità del piede complicate da aree localizzate di ipercarico in sede plantare. Da ciò possono derivare lesioni profonde con conseguente evoluzione infettiva in osteomielite.

Vi è consenso generale sul fatto che le gravi deformità e l'instabilità di caviglia vadano trattate nella fase di quiescenza della malattia, in particolare in caso di recidiva di lesione. La correzione profilattica delle deformità è ancora discussa.

Entrambe le soluzioni tecniche utilizzate per indurre artrodesi in piedi instabili non infetti/non ulcerati (fissatori esterni o interni) sono risultate simili in termini di sicurezza, efficacia e risultati clinici (48). Qualora sia necessaria una rimozione chirurgica aggressiva di estesi segmenti ossei del mesopiede, della caviglia o del retropiede, i mezzi di fissazione esterna permettono di ottenere una buona stabilità articolare [49]

Team Vascolare

Il Team Vascolare è generalmente composto da un Chirurgo Vascolare e da un Radiologo Interventista o da un Cardiologo esperto in procedure endovascolari. L'obiettivo di qualsiasi rivascolarizzazione è il raggiungimento di un'adeguata perfusione del piede, in particolare nella sede di ulcera, al fine di ottenerne la guarigione. Le caratteristiche cliniche dell'ulcera, la localizzazione delle stenosi, delle occlusioni e del run-off distale, le comorbidità dovrebbero guidare la scelta della migliore procedura di rivascolarizzazione da applicare (endovasale o chirurgica) [31].

L'efficacia dell'angioplastica transluminale percutanea (PTA) è stata ampiamente documentata in termini di salvataggio d'arto, fattibilità e complicazioni locali, in particolare per la malattia infrapoplitea. [29,50,51]. La PTA periferica può essere eseguita anche in pazienti che non sono idonei ad un trattamento chirurgico a causa di severe comorbidità, aspettativa di vita ridotta o in presenza di pattern vascolare ostruttivo non adeguato per la procedura chirurgica (assenza di vene, assenza di un'arteria distale in grado di accogliere il by pass) e di ulcere infette che coinvolgano zone sede di

anastomosi [19,31,51,55]. La PTA non richiede generalmente anestesia generale e si associa ad un basso tasso di complicazioni locali e sistemiche anche in pazienti con comorbidità principalmente cardiologiche e renali. Infine la PTA può essere ripetuta in caso di restenosi o ostruzione del vaso trattato ed anche dopo il fallimento di un by pass [29,50,56,58]. Il trattamento chirurgico dovrebbe essere considerato quale “prima opzione” in presenza di coinvolgimento dell’arteria femorale comune, lunghe occlusioni dell’arteria femorale superficiale e in caso di inefficacia del trattamento endoluminale in particolare nei pazienti giovani [31]

Vi è consenso sui criteri specifici da applicare per ottenere il più elevato tasso di successo possibile nel trattamento endovasale dell’arteriopatia diabetica periferica:

- 1) la rivascolarizzazione di tutte le arterie della gamba e del piede è più efficace di una rivascolarizzazione parziale. Il tasso di salvataggio d’arto è direttamente proporzionale al numero delle arterie trattate con successo [56] ed il trattamento delle arterie tibiali è più efficace del trattamento esclusivo dell’arteria peroneale [59,60];
- 2) in caso di rivascolarizzazione parziale dovrebbe essere rispettato il concetto di “wound related artery” cioè la rivascolarizzazione dovrebbe essere indirizzata all’angiosoma di pertinenza dell’ulcera. La rivascolarizzazione secondo “wound related artery” sembra aumentare la percentuale di salvataggio d’arto rispetto ad una rivascolarizzazione non indirizzata al territorio sede dell’ulcera [61,64];
- 3) il tipo di rivascolarizzazione dovrebbe essere definito in base alle caratteristiche dell’ulcera, alla procedura chirurgica programmata per il trattamento dell’ulcera stessa ed in base alle condizioni generali del paziente [65].

Il Team Vascolare è anche coinvolto nel follow-up dei pazienti che sono stati sottoposti a procedure di rivascolarizzazione degli arti inferiori per valutare la pervietà a breve e lungo termine e la necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione in caso di recidiva di CLI.

Team dedicato alla prevenzione ed alla riabilitazione

La prevenzione rappresenta un aspetto centrale nel trattamento cronico dei pazienti diabetici affetti da complicanze al piede e coinvolge con ruoli diversi molti specialisti quali podologi, diabetologi, fisiatri, infermieri, tecnici ortopedici e fisioterapisti.

Gli interventi preventivi si distinguono in primari e secondari a seconda del momento in cui vengono effettuati: la prevenzione primaria fa riferimento a tutte le iniziative prese per evitare che soggetti ad alto rischio di ulcerazione sviluppino una lesione; con la prevenzione secondaria si cerca di evitare recidive di lesione in pazienti già guariti da una precedente lesione.

- 1) **Prevenzione Primaria:** è cruciale identificare tutti i pazienti diabetici che sono ad alto rischio di ulcerazione per la presenza di neuropatia periferica, rigidità articolare ed elevati picchi pressori plantari. Anche i pazienti diabetici in insufficienza renale terminale sono da considerare ad elevato rischio di lesione per la significativa arteriopatia periferica che li caratterizza. Il team avrà il compito di individuare e definire il rischio ulcerativo di ogni paziente e attribuire un programma individuale di intervento [66,67];
- 2) **Prevenzione Secondaria:** in un'alta percentuale dei casi un corretto trattamento è in grado di determinare la guarigione delle ulcere, il rischio di re-ulcerazione rimane però molto elevato quindi si preferisce definire il paziente, dopo la guarigione dell'ulcera, in fase di remissione piuttosto che definitivamente guarito [68]. In questi pazienti un periodico follow-up applicato dal Team con protocolli ben definiti per ogni classe di rischio è uno strumento preventivo molto efficace. Questo protocollo prevede la rimozione periodica delle callosità plantari [69], un controllo periodico dell'idoneità delle calzature e dei plantari ed un rinforzo educativo indirizzato all'igiene ed alla cura dei piedi [67].

Trattamento Ortesico

L' ipercarico plantare, con relativa ipercheratosi indolente è la causa principale delle ulcere neuropatiche e soprattutto della loro recidiva. La disponibilità di calzature e plantari con specifiche caratteristiche deve essere assicurata ai pazienti inseriti in un programma di prevenzione. I plantari hanno l'obiettivo di ridistribuire le pressioni su tutta la superficie plantare, mentre le calzature devono avere una tomaia di materiale morbido per evitare danni da frizione e costruite con una calzata ampia, tale da alloggiare le deformità del piede (dita in griffe, dita a martello, alluce valgo, etc) e contemporaneamente il plantare. Dal punto di vista biomeccanico le calzature devono avere una suola biomeccanica con punto di rotolamento di 8 mm posteriore rispetto alle teste metatarsali al fine di ridurre il carico all'avampiede durante il ciclo del passo (smooth transition). La scelta della calzatura e del plantare sarà guidata dal livello di rischio ulcerativo del paziente al fine di garantire la massima protezione in accordo con la presenza di neuropatia periferica, deformità del piede, presenza di arteriopatia obliterante degli arti inferiori e storia pregressa di ulcerazione o di amputazione minore. Le calzature di serie verranno consigliate in assenza di deformità o con deformità lieve mentre le calzature su misura troveranno indicazione in presenza di severe deformità come quelle secondarie a pregresse amputazioni minori o di instabilità del piede come nella CN [70]. La realizzazione di questi presidi ortesici dovrà essere eseguita da Tecnici Ortopedici specializzati nel DF per potere ridurre il rischio di ulcerazione e di recidiva.

Educazione ed automonitoraggio

Il coinvolgimento attivo del paziente rappresenta un punto centrale nell'attuazione di qualsiasi programma di prevenzione per le DFUs in quanto il paziente è chiamato ad applicare quotidianamente le raccomandazioni suggerite: igiene dei piedi, automonitoraggio delle condizioni del piede, utilizzo delle calzature e sandali prescritti. Il paziente dovrà poi imparare ad evitare situazioni pericolose come ad esempio il camminare scalzi sulla sabbia bollente in estate etc. Questi suggerimenti devono essere reiterati da ogni membro del Team a tutti i pazienti quale parte di un programma preventivo strutturato [71] allo scopo di ottenere un loro coinvolgimento all'autocontrollo quotidiano.

Per molti anni l'obiettivo di un programma preventivo era mirato alla guarigione delle ulcere al fine di evitare le amputazioni maggiori [72]. Benché questo obiettivo rimanga fondamentale non risponde tuttavia a tutte le richieste dei pazienti, come ad esempio la ripresa di un cammino autonomo, sicuro indice di migliore qualità di vita. Per raggiungere questo obiettivo riabilitativo sarà necessario l'intervento di uno specialista in riabilitazione, sia in prevenzione primaria quando a causa della polineuropatia si sono instaurate alterazioni della postura e del cammino, sia in prevenzione secondaria quando il paziente richiede una riabilitazione al passo dopo un lungo periodo di inabilità [73]. Un ruolo fondamentale nel percorso riabilitativo è poi rappresentato dalla partecipazione attiva nel Team di uno Psicologo dedicato alla cura dei pazienti affetti da malattia cronica. Molti autori suggeriscono che la scarsa compliance dei pazienti sia responsabile di un ritardo nella guarigione delle ulcere e che un difetto cognitivo ed un quadro di depressione minore o maggiore sia correlato ad un elevato tasso di mortalità [74, 75].

Requisiti clinico-assistenziali richiesti al Leader del Team per la Cura del Piede Diabetico

In considerazione della complessità della DFS è necessario che il TL abbia conoscenze sia di tipo internistico che chirurgico che gli permettano di affrontare problemi diagnostico-terapeutici con un approccio orientato alla patologia. Questo professionista, identificato come TL, dovrà operare sia come primo attore nelle condizioni d'urgenza che come coordinatore degli altri specialisti del Team nella presa in carico globale del paziente.

Il TL dovrà possedere idonee conoscenze medico-chirurgiche per assolvere le seguenti criticità nella cura del piede diabetico soprattutto nella fase acuta:

- gestire il controllo metabolico;
- gestire le eventuali complicazioni acute legate ad uno stato settico locale o sistemico;
- assicurare il trattamento delle comorbidity associate (CKD, malnutrizione, anemia, insufficienza cardiovascolare, dolore);
- garantire un trattamento locale adeguato sia alle ulcere acute che a quelle croniche;

- selezionare la terapia antibiotica sistemica empirica e guidata dall'antibiogramma;
- gestire condizioni di urgenza chirurgica di base (courettage di ulcere infette, drenaggio flemmoni, etc);
- assicurare il percorso diagnostico-terapeutico della PAD più idoneo compresa l'indicazione alla rivascularizzazione e la migliore tecnica da utilizzare;
- definire lo scarico dell' ulcera plantare nella fase acuta (es. confezionamento di un gesso a contatto totale) e la prescrizione di ortesi nella fase preventiva primaria e secondaria (calzature e plantari);
- gestire un programma riabilitativo;
- garantire rapporti e collaborazione con gli altri componenti del Team.

Dalla cura del piede diabetico come problema locale all'attuazione di un modello di cure orientato alla gestione completa del paziente: l'esperienza italiana

Nonostante vi sia un consenso generale sul ruolo del team per la cura del DF nel programma di prevenzione delle amputazioni maggiori, meno definita è la figura del TL e delle conoscenze clinico-assistenziali che devono caratterizzarlo.

Gran parte della lettura proviene dagli USA ove la figura professionale del Podiatra ha un ruolo ben definito nel trattamento del DF. L'obiettivo principale in questo modello di assistenza è rappresentato dalla guarigione delle ulcere allo scopo di evitare le amputazioni. Altri specialisti sono a disposizione per una rapida consultazione ed intervento per il raggiungimento degli obiettivi. Possiamo definire questo modello come un modello di cura "centrato sul piede" [76,77]

In realtà questo modello non è generalmente applicabile anche in altre nazioni in quanto spesso la figura del Podiatra non esiste oppure può avere competenze assistenziali diverse. I podologi italiani non sono autorizzati ad eseguire alcuna manovra chirurgica e non possono prescrivere farmaci.

In Italia, dopo una fase pionieristica, sviluppatasi intorno agli anni novanta, durante la quale i diabetologi hanno iniziato ad affrontare le problematiche chirurgiche connesse alla cura locale del DF per far fronte a bisogni assistenziali non altrimenti risolvibili, si è passati alla fase odierna in cui è presente, in tutto il territorio italiano, una fitta rete di centri per la cura del piede diabetico. Queste strutture garantiscono l'assistenza tempestiva ai pazienti affetti da DFS in quanto i diabetologi che le coordinano hanno acquisito una specifica esperienza chirurgica tale da permettere, se necessario, un pronto intervento già al primo contatto con il malato [78].

Come precedentemente descritto attualmente i pazienti affetti da DFUs ad eziologia ischemica o neuro-ischemica rappresentano la maggioranza [79,81]. Questa tipologia di paziente presenta

un'elevata difficoltà di gestione a causa delle comorbidità che influenzano pesantemente gli esiti stessi della cura [30]. Quindi le DFUs devono essere considerate solo un sintomo della severità della malattia [82] ed il trattamento della DFS non può più essere esclusivamente centrato sul trattamento locale delle ulcere [8]. Questo modello assistenziale “centrato sul paziente” ha ispirato tutta l'attività dei diabetologi italiani coinvolti nel trattamento della DFS.

L'esperienza Italiana

Jeffcoate ha recentemente sottolineato l'estrema variabilità degli esiti del trattamento della DFS, in termini di guarigione delle lesioni, amputazioni maggiori o morti correlate, osservati anche in territori diversi della stessa nazione. Questa variabilità può essere dovuta a problemi di organizzazione sanitaria, teoricamente risolvibili se si potesse garantire una miglior qualità dell'assistenza sanitaria nelle zone che presentano i risultati peggiori, semplicemente applicando i modelli di altre zone che hanno invece degli esiti migliori [84]. L'esperienza italiana potrebbe essere utile esempio da seguire per migliorare gli esiti clinici di quei Paesi che hanno peggiori performances. Recentemente, in un articolo pubblicato da Carinci et al. è stata messa in evidenza l'estrema variabilità nel tasso di amputazione degli arti inferiori osservato nei diversi Paesi appartenenti all'OECD [85]. Anche in questo caso la comparazione dei risultati in termini di esiti clinici può essere estremamente utile per evidenziare i risultati migliori ed essere guida per comprendere la causa della osservata variabilità [85]. L'analisi poi del contributo dei singoli aspetti assistenziali all'intero processo permette di estrapolare un modello di cura da analizzare, per migliorare gli esiti nelle nazioni con le peggiori performances [87]. L'analisi eseguita sulle nazioni afferenti all'OECD mostra come l'Italia sia una delle nazioni con i migliori risultati come evidenziato dal basso numero di amputazioni effettuate nei pazienti diabetici. Tali dati sono stati confermati anche dagli ultimi recentemente pubblicati [88]. Riteniamo che questi risultati estremamente positivi siano dovuti all'attenzione peculiare dedicata dal nostro Sistema Sanitario Nazionale alla malattia diabetica in generale ed alla DFS nello specifico. A nostro avviso i seguenti aspetti particolari, meglio di altri, potrebbero aver contribuito in modo decisivo al raggiungimento di questi risultati:

1) Diabete: una “malattia protetta” in Italia

L'Italia ha un Servizio Sanitario Pubblico che garantisce una copertura totale e gratuita ai pazienti con malattia diabetica (sec. il Modello Beveridge) [89]. L'assistenza sanitaria è organizzata dagli Assessorati Regionali (20 regioni) che sono responsabili della distribuzione delle risorse per l'implementazione dell'assistenza. L'obiettivo è di garantire un alto livello assistenziale piuttosto che ottenere un profitto economico [90]. Dal 1985 in Italia una nuova legge n: 115-1987 [91] ha

definito il diabete come malattia di “alto interesse sociale” e ha stabilito alcuni obiettivi assistenziali da raggiungere: prevenzione, diagnosi precoce e miglioramento del livello di cura attraverso un rete specializzata costituita da Unità per la Cura del Diabete. Nel 2013 una legge successiva denominata “Piano per la cura del Diabete” ha ulteriormente rinforzato gli obiettivi precedentemente identificati (prevenzione, diagnosi precoce e trattamento della malattia e delle sue complicanze) con l’obiettivo di migliorare gli esiti clinici [92] attraverso la creazione di una rete pluricentrica basata sull’integrazione dell’azione del Medico di Medicina Generale (MMG), ampiamente presente su tutto il territorio nazionale (assistenza primaria) con quella dei Centri di Diabetologia (assistenza specialistica) attraverso la condivisione di protocolli diagnostico terapeutici centrati sui bisogni delle persone con diabete. Attualmente in Italia sono operanti circa 700 Unità per il Diabete alle quali fanno riferimento circa il 65% dei pazienti diabetici. Inoltre essendo il diabete una “malattia protetta” i pazienti dispongono di canali preferenziali con accesso diretto a tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche. Questa capillare diffusione della cure del diabete ha permesso di ottenere ottimi risultati come dimostrato dalla basso tasso di mortalità [5] e da un trend in riduzione delle complicanze a lungo termine[6]. Nel 2009 un nuovo modello di organizzazione assistenziale (Modello di cura per le malattie croniche) [93] è stato implementato in Italia ed il diabete mellito è stato inserito in un gruppo di 5 patologie che il MMG è stato chiamato ad individuare e controllare attivamente. In questo modo la collaborazione tra i diabetologi ed il MMG è stata ulteriormente rafforzata.

2) Organizzazione dell’assistenza del Piede Diabetico in Italia

La Saint Vincent Declaration presentata nel 1989, poneva l’obiettivo della riduzione delle amputazioni maggiori del 50% [95] nei cinque anni successivi ed incoraggiava anche la ricerca di nuovi approcci terapeutici per il trattamento delle lesioni del piede diabetico e lo sviluppo di team multidisciplinari [13]. L’Italia è stato il primo paese (2000) ad implementare il Documento Internazionale di Consenso sul Piede [96]. In accordo con le indicazioni del Documento Internazionale di Consenso è stato definito un Programma Italiano per il trattamento del Piede Diabetico sulla base di un approccio multidisciplinare e multiprofessionale caratterizzato da tre livelli assistenziali.

- **1° livello:** costituito da un ambulatorio dedicato alla screening del piede diabetico (arteriopatia e polineuropatia diabetica), prevenzione ed educazione, livello base di trattamento delle lesioni semplici
- **2° livello:** costituito da un centro dedicato alla cura del piede diabetico: prevenzione, diagnosi e trattamento delle ulcere non ischemiche

- **3° livello:** rappresentato da un unità operativa specificatamente dedicata alla cura del piede diabetico dedicata al trattamento di casi più severi con ischemia e processi infettivi che necessitano di ospedalizzazione urgente con pronta disponibilità sia della rivascolarizzazione (endoluminali e chirurgiche) che della chirurgia d'urgenza. In questo modello di assistenza è garantito un percorso "fast-track" per un ricovero immediato in caso di urgenza. A questo livello il percorso diagnostico-terapeutico deve garantire il proseguimento delle cure sino alla fase della riabilitazione [97].

In questo ambito è spesso previsto un percorso dedicato alla chirurgia ricostruttiva della CN e dei pazienti affetti da gravi deformità ed instabilità articolare del piede.

Nel 2016 un'indagine territoriale in Italia promossa dal Gruppo di Studio Italiano per la Cura del Piede Diabetico ha individuato 176 Unità per la Cura del Piede Diabetico così suddivise:

- 1° livello: n.46
- 2° livello: n.95
- 3° livello: n.36

con una distribuzione uniforme sul territorio [98]. Questo modello organizzativo assistenziale per il piede diabetico è regolamentato dai piani assistenziale regionali [99-102].

3) Il piede diabetico acuto è un'emergenza sia medica che chirurgica

A causa della presenza di molteplici comorbidità, i pazienti affetti da DFS sono spesso molto fragili e la lesione ulcerativa rappresenta solo parte di una condizione clinica molto complessa [83]. Le lesioni acute del DF mostrano un alto rischio di amputazione maggiore e di morte per un coinvolgimento sistemico della patologia. Nell'esperienza assistenziale italiana la capacità chirurgica acquisita dai diabetologi "formati" consente il trattamento immediato delle infezioni acute del piede contemporaneamente al trattamento medico delle comorbidità [40]. I pazienti che presentano quadri molto severi di infezione, con condizioni che necessitano di trattamento di emergenza per attuare un salvataggio d'arto o addirittura salvavita, devono giungere direttamente ai centri di 3° livello inviati da altri ospedali, da Centri per la cure del Diabete, da Podologi, MMG e altri operatori sanitari. Il diabetologo, nella sua posizione di Team Leader, valuterà le condizioni della lesione, il coinvolgimento tissutale, la severità del processo infettivo, la situazione vascolare ed impiegando il protocollo di Triage delle DFUs [38] definirà il rischio di amputazione. Nel contempo verranno valutate le condizioni generali del paziente ed il coinvolgimento sistemico per definire le necessità terapeutiche di tipo internistico al fine di garantire una stabilizzazione delle condizioni cliniche, condizione fondamentale per ridurre al minimo il rischio di amputazione e nei casi più gravi, di morte. Il diabetologo con competenze chirurgiche sarà in grado di trattare le infezioni profonde o la gangrena

umida valutando se il paziente necessita di un ulteriore trattamento chirurgico immediato più aggressivo, da eseguire in sala operatoria, considerando il rischio di amputazione maggiore o di morte per sepsi secondaria ad un ritardo nel trattamento chirurgico definitivo. Il diabetologo, in accordo con gli altri specialisti del Team, indicherà un percorso diagnostico e terapeutico per il trattamento di tutte le complicanze acute e delle comorbidità.

4) Le procedure di rivascularizzazione devono essere rapidamente disponibili

Dopo le prime osservazioni che hanno dimostrato l'efficacia della PTA in termini di salvataggio d'arto nei pazienti diabetici questa procedura è diventata ampiamente disponibile in Italia [29,51,103] ed utilizzata anche in pazienti molto fragili. L'esperienza specifica in questo settore è cresciuta moltissimo per cui i chirurghi vascolari, i radiologi interventisti ed i cardiologi esperti in rivascularizzazione endoluminale degli arti inferiori, quali rappresentanti delle più importanti Società Scientifiche del settore, hanno prodotto un Documento di Consenso per rinforzare il messaggio che la PTA (quale opzione terapeutica di prima scelta) dovrebbe essere rapidamente eseguita in tutti i pazienti con lesioni del piede diabetico di tipo ischemico, riservando la scelta chirurgica solamente a specifiche condizioni dell'albero vascolare [31]. Peraltro, in considerazione del basso rischio di complicanze procedurali negli ultimi anni, la PTA è stata eseguita, con esiti accettabili, anche nei pazienti dializzati. I dati della letteratura internazionale mostrano che solo selezionati pazienti dializzati, in discrete condizioni generali, possono avere buoni risultati in termini di salvataggio d'arto, mentre quelli che hanno condizioni generali compromesse andrebbero avviati direttamente all'amputazione maggiore per la bassa aspettativa di vita [104,105]. L'esperienza italiana ha invece dimostrato esiti accettabili in termini di salvataggio d'arto ed un basso tasso di mortalità (circa il 20%) in una popolazione di diabetici dializzati assolutamente non selezionata laddove altre casistiche riportano una mortalità ad 1 anno del 40% [26,30,105]. La speciale attenzione rivolta ai pazienti diabetici dializzati è dovuta alla crescita di problemi agli arti inferiori in questa categoria di pazienti in considerazione anche all'incremento della loro aspettativa di vita media e della presenza di quadri severi di PAD secondaria sia alla malattia diabetica che alla dialisi [106]. Infine negli ultimi anni l'Italia ha rappresentato un laboratorio di ricerca molto avanzato nell'individuazione di nuove strategie di rivascularizzazione per quadri complessi di CLI non trattabili con le procedure convenzionali. Diverse tecniche alternative sono state proposte con risultati promettenti per la patologia ostruttiva arteriosa dei vasi sotto il ginocchio e sotto la caviglia [107, 112, 113, 114].

5) Calzature e plantari specifici sono disponibile per la prevenzione primaria e secondaria

Negli ultimi 20 anni diversi studi hanno dimostrato che le calzature protettive (di serie o su misura) insieme a plantari multistrato su misura prodotti su calco sono in grado di ridurre i picchi pressori plantari con una netta riduzione delle recidive ulcerative [69]. In Italia tutti i pazienti che presentano polineuropatia periferica associata a deformità del piede o arteriopatia periferica oppure storia di pregressa ulcera possono ottenere gratuitamente dal Servizio Sanitario un paio di calzature, di serie o su misura, ed un paio di plantari su misura ogni anno. Per questo motivo i programmi di prevenzione includono sempre l'uso di calzature terapeutiche e plantari specificatamente costruiti con risultati significativi in termini di riduzione del rischio di ulcerazione e di recidiva [70,115].

Per quale motivo le Società Italiane di Diabetologia (SID/AMD) suggeriscono la creazione di un Team per il trattamento del piede diabetico ed il Diabetologo come Team Leader?

Il Piede Diabetico ha mostrato negli ultimi anni un'importante metamorfosi da "malattia negletta" a "superspecialità" della Diabetologia [85]. In considerazione della complessità della DFS e delle necessità di avere a disposizione un professionista formato alla cura del piede diabetico in tutti i suoi aspetti, noi consideriamo il diabetologo o l'internista con competenze diabetologiche il naturale TL che potrà collaborare con tutti i membri del MDT. Nel concetto di "modello di cura centrato sul paziente" il diabetologo rappresenta il "guardiano" del paziente diabetico dall'inizio della malattia sino alla comparsa delle complicanze. Inoltre dalla recente esperienza italiana emerge che il diabetologo può concentrare in sé tutte le caratteristiche per essere un reale TL di un Centro per la cura del piede diabetico vista la sua capacità di gestire la glicemia e le problematiche metaboliche correlate, di affrontare le complicanze e le comorbilità (funzione renale, stato nutrizionale, anemia, rischio cardiovascolare e dolore), gestire le lesioni ulcerative acute e croniche, prescrivere terapia antibiotica, etc. Il diabetologo, preparato alla cura del DF, ha inoltre acquisito una formazione chirurgica che gli permette di eseguire con appropriatezza il courettage ed il trattamento delle ulcere infette, una conoscenza della biomeccanica per definire il trattamento di scarico delle lesioni ulcerative e dare anche indicazioni per il trattamento ortesico e riabilitativo del passo dopo la guarigione. Dal punto di vista diagnostico il diabetologo possiede le conoscenze per la diagnosi ed il trattamento della PAD, potendo confrontarsi con altri membri del Team circa le indicazioni alle diverse procedure di rivascularizzazione.

In assenza di precisi percorsi formativi i primi diabetologi italiani che si sono occupati di piede diabetico (definiti "pioneers" dalla letteratura internazionale) hanno raggiunto specifiche competenze in modo autonomo, a volte con approcci empirici e sicuramente non omogenei. Oggi la gestione della DFS, data la sua complessità, non può più essere oggetto di improvvisazione ed autoreferenzialità, ma impone una specifica formazione che può essere garantita solo da un percorso formativo che

garantisca l'acquisizione di tutti gli aspetti di questa difficile patologia a cavallo tra tante specialità. Lo specialista di riferimento avrà competenze teorico-pratiche adeguate a gestire in maniera competente tutte le fasi del DF. Gli autori ritengono che il "Modello Italiano di assistenza al Piede Diabetico" avendo dimostrato efficacia ed efficienza possa essere facilmente condiviso ed adottato anche in altre nazioni dove, in mancanza di un Team del Piede Diabetico e relativo TL, il trattamento del DF risulta ancora essere frammentato ed inefficiente e gravato da un elevato tasso di amputazioni maggiori. In Italia specifici percorsi formativi e master accademici sono ora disponibili per formare diabetologi, endocrinologi ed internisti all'organizzazione e gestione come TL di un Team multidisciplinare per la cura del DF.

Nel prossimo futuro il diabetologo che vorrà interessarsi alla cura del DF potrà acquisire il titolo di TL di cura del piede diabetico solo se avrà acquisito preventivamente tutte le competenze necessarie per una gestione efficace, moderna e multidisciplinare di questa complicanza. Si passerà così dalla fase pionieristica ad una fase organizzata dove percorsi formativi, ruoli e competenze dei membri del team sono stati individuati e definiti.

References

- [1] Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine* 2012;41(3): 384-97.
- [2] Rubio JA, Aragón-Sánchez J, Jiménez S, Guadalix G, Albarracín A, Salido C, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2014 Mar;13(1):22-6. doi: 10.1177/1534734614521234.
- [3] Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995-2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2008;31:2143-7.
- [4] Brennan MB, Hess TM, Bartle B, Cooper JM, Kang J, Huang ES, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017;31:556-61.

- [5] Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Østbye T, Graue M, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care* 2009;32:2193-9.
- [6] Haimovici H. Peripheral arterial disease in diabetes. *NY State J Med.* 1961;61:2988-99.
- [7] 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(25):1615-9. doi:10.1056/NEJM198412203112506.
- [8] Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Brambilla G, Rampoldi A, et al. Feasibility and Effectiveness of Peripheral Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty in Diabetic Subjects With Foot Ulcers. *Diabetes Care* 1996;19(11):1261-4. doi:10.2337/diacare.19.11.1261.
- [9] Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *The Lancet* 2018;391(10138):2430-40. doi:10.1016/S0140-6736(18)30314-3.
- [10] Thompson L. Making the team: a guide for managers. 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall; 2004.
- [11] Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med.* 1986 Aug;60(232):763-71.
- [12] Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB, Ellitsgaard V. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia* 2000;43:844-7.
- [13] Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Feb;75(2):153-8.
- [14] Cahn A, Elishuv O, Olshtain-Pops K. Establishing a multidisciplinary diabetic foot team in a large tertiary hospital: a workshop. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(5):350-3.
- [15] Nteleki B, Njokweni M. Want to avoid DFUs? A multidisciplinary team approach works best. *J Wound Care* 2015;24(Sup 5b):8-14.
- [16] Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 2017;26(6):324-39.
- [17] Brocco E, Ninkovic S, Marin M, Whisstock C, Bruseghin M, Boschetti G et al. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. *J Cardiovasc Surg.* 2018;59(5):670-84.
- [18] Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Losa S, Mantero M, Camminiti M, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:822-37.
- [19] American Diabetes Association *Diabetes Care* 2018;41(S1):S144-S151.
- [20] Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. Released 27 april 2018.
- [21] Goldman MP, Clark CJ, Craven TE, Davis RP, Williams TK, Velazquez-Ramirez G, et al. Effect of Intensive Glycemic Control on Risk of Lower Extremity Amputation. *J Am Coll Surg.* 2018;227(6):596-604. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.09.021.
- [22] Salomon du Mont L, Leclerc B, Morgant MC, Besch G, Laubriet A, Steinmetz E, et al. Impact of Nutritional State on Critical Limb Ischemia Early Outcomes (DENUCRITICC Study). *Ann Vasc Surg.* 2017;45:10-5.
- [23] Linee Guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera 2002. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale.* Wichtig Editore. 2002;S5: S9-S11;
- [24] Langer G, Fink A: Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD003216. doi: 10.1002/14651858.CD003216.pub2.
- [25] Chuan F, Zhang M, Yao Y, Tian W, He X, Zhou B. Anemia in patients with diabetic foot ulcer: prevalence, clinical characteristic and outcome. *Int J Low Extrem Wounds* 2016;15:220-6.

- [26] Meloni M, Giurato L, Izzo V, Stefanini M, Pampana E, Gandini R, et al. Long term outcomes of diabetic haemodialysis patients with critical limb ischemia and foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:117-22.
- [27] Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
- [28] Meloni M, Giurato L, Izzo V, Stefanini M, Gandini R, Uccioli L. Risk of contrast induced nephropathy in diabetic patients affected by critical limb ischemia and diabetic foot ulcers treated by percutaneous transluminal angioplasty of lower limbs. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(3). doi: 10.1002/dmrr.2866.
- [29] Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):977-82;
- [30] Meloni M, Izzo V, Giurato L, Cervelli V, Gandini R, Uccioli L. Impact of heart failure and dialysis in the prognosis of diabetic patients with ischemic foot ulcers. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;11:31-5.
- [31] Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, et al. Italian Society of Diabetes; Italian Society of Radiology; Italian Society of Vascular Endovascular Surgery. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(4):355-69. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.007. Epub 2013 Dec 25. PubMed PMID: 24486336.
- [32] Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevac WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2014;60(6):1565-71.
- [33] Giurato L, Meloni M, Izzo V, Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: A comprehensive overview. *World J Diabetes* 2017;8(4):135-42.
- [34] Prompers L, Hunijberts M, Alpelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007;50:18-25;
- [35] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54:132-73.
- [36] Edmonds M, José Luis Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit J-M, Gerry Rayman, Lobmann R, Uccioli L, Sauvadet A, Bohbot S, Kerihuel J-C, Piaggese A
- Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind randomized, controlled trial. *The Lancet Diabetes-Endocrinology.* 2018;6(3):186-196. doi:10.1016/S2213-8587(17)30438-2.
- [37] Armstrong DG, Frykberg RG. Classifying diabetic foot surgery: toward rational definition. *Diabet Med.* 2003;20(4):329-31.
- [38] Caravaggi C, Sganzaroli A, Galenda P, Bassetti M, Ferraresi R, Gabrielli L. The management of the infected diabetic foot. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(1):7-24.
- [39] Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg.* 2006;45:220-6.
- [40] Uccioli L, Meloni M, Giurato L, Ruotolo V, Izzo V. Emergency in diabetic foot. *Emergency Med.* 2013;3(160):2.
- [41] Hill SL, Holtzman GI, Buse R. The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am J Surg.* 1999;177:282-6.

- [42] Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008;31:637-42.
- [43] Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2014;37(3):789-95. doi: 10.2337/dc13-1526.
- [44] Adler A, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 1999;22:1029-35.
- [45] Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Sommaria M, Dalla Noce S, Faglia E, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of non infected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2003;26:2853-59.
- [46] Anichini R, Policardo L, Lombardo FL, Salutini E, Tedeschi A, Viti S, et al. A Hospitalization for Charcot neuroarthropathy in diabetes: A population study in Italy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:25-31. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.029.
- [47] Stapleton JJ, Zgonis T. Surgical Reconstruction of the Diabetic Charcot Foot: Internal, External or Combined Fixation? *Clin Podiatr Med Surg.* 2012;29:425-33.
- [48] Dalla Paola L, Brocco E, Ceccacci T, Ninkovic S, Sorgentone S, Marinescu MG, et al. Limb Salvage in Charcot Foot and Ankle Osteomyelitis: Combined Use Single Stage/Double Stage of Arthrodesis and External Fixation. *Foot Ankle Int.* 2009;30:12-5.
- [49] Van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect. Dis.* 2004;39:S123-8.
- [50] Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:336-42.
- [51] Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med.* 2002;252:225-32.
- [52] Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008;47:975-81.
- [53] Graziani L, Piaggese A. Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy: review article. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:433-43.
- [54] Weis-Müller BT, Römmeler V, Lippelt I, Porath M, Godehardt E, Balzer K, et al. Critical chronic peripheral arterial disease: does outcome justify crural or pedal bypass surgery in patients with advanced age or with comorbidities? *Ann Vasc Surg.* 2011;25:783-95.
- [55] Werneck CC, Lindsay Tibial TF. Angioplasty for limb salvage in high risk patients and cost analysis. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(5):554-9.
- [56] Pomposelli FB Jr, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, et al. Dorsalis pedis arterial bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 1995;21:375-84.
- [57] Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, et al. Angioplasty for diabetic patients with failing bypass graft or residual critical ischemia after bypass graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36:331-8.
- [58] Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:620-7.
- [59] Peregrin JH, Koznar B, Kovác J, Lastovicková J, Novotný J, Vedlich D, et al. PTA of infrapopliteal arteries: long-term clinical follow-up and analysis of factors influencing clinical outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33:720-5.

- [60] Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Mantero M, Caminiti M, Quarantiello A, et al. When is a technically successful peripheral angioplasty effective in preventing above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischaemia? *Diabetic Med.* 2007;24:823-9.
- [61] Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg.* 1987;40(2):113-4.
- [62] Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:261-93.
- [63] Iida O, Nanto S, Uematsu M, Ikeoka K, Okamoto S, Dohi T, et al. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:830-6.
- [64] Alexandrescu V, Vincent G, Azdad K, Hubermont G, Ledent G, Ngongang C, et al. A reliable approach to diabetic neuroischemic foot wounds: below the-knee angiosome-oriented angioplasty. *J Endovasc Ther.* 2011;18:376-87.
- [65] Graziani L, Silvestro A, Monge L, Boffano GM, Kokaly F, Casadidio I, et al. Transluminal Angioplasty of Peroneal Artery Branches in Diabetics: Initial Technical Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:49-55.
- [66] Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(S1):2-6. doi: 10.1002/dmrr.2694.
- [67] Francia P, Seghieri G, Gulisano M, De Bellis A, Toni S, Tedeschi A, et al. The role of joint mobility in evaluating and monitoring the risk of diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108:398-404. doi: 10.1016/j.diabres.2015.04.001.
- [68] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376:2367-75. doi:10.1056/NEJMra1615439.
- [69] Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durola L, Aldeghi A, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1995;18:1376-8.
- [70] Uccioli L, Giacomozzi C. The Role of Footwear in the Prevention of Diabetic Foot Complications: The State of the Art. In: Veves A, Giurini J, Guzman R, editors. *The Diabetic Foot. Contemporary Diabetes.* Humana Press, Cham; 2018, p.485-502. doi:10.1007/978-3-319-89869-8_27
- [71] Lavery LA, Hunt NA, Lafontaine J, Baxter CL, Ndip A, Boulton AJM. Diabetic foot prevention: a neglected opportunity in high-risk patients. *Diabetes Care* 2010;33:1460-2. doi:10.2337/dc10-0310.
- [72] Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13:513-21.
- [73] Francia P, Gulisano M, Anichini R, Seghieri G. Diabetic foot and exercise therapy: step by step the role of rigid posture and biomechanics treatment. *Curr Diabetes Rev.* 2014 ;10:86-99.
- [74] Vileikyte L, Crews RT, Reeves ND. Psychological and Biomechanical Aspects of Patient Adaptation to Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration. *Curr Diab Rep.* 2017;17:109. doi: 10.1007/s11892-017-0945-5.
- [75] Marseglia A, Xu W, Rizzuto D, Ferrari C, Whisstock C, Brocco E, et al. Cognitive functioning among patients with diabetic foot. *J Diabetes Complications.* 2014;28:863-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.005.
- [76] Giurini JM. Organization of the Diabetic Foot Care Team. In Veves A, Giurini J, Guzman R, editors. *The Diabetic Foot. Contemporary Diabetes.* Humana Press, Cham; 2018, p.439-45. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89869-8_24.
- [77] Hatch DC, Armstrong DG. The multidisciplinary team approach to diabetic foot DIABETES WATCH. 2016;29:16-21.

- [78] Sanders LJ, Robbins JM, Edmonds ME. History of the team approach to amputation prevention: Pioneers and milestones. *J Vasc Surg.* 2010;52:3-16. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.002>.
- [89] Rasmussen A, Almdal T, Anker Nielsen A, Nielsen KE, Jørgensen ME, Hangaard S, et al. Decreasing incidence of foot ulcer among patients with type 1 and type 2 diabetes in the period 2001-2014. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:221-8. doi: 10.1016/j.diabres.2017.05.025.
- [80] Bajaj S, Mahajan A, Grover S, Mahajan V, Goyal P, Gupta VK. Peripheral Vascular Disease in Patients with Diabetic Foot Ulcers-An Emerging Trend: A Prospective Study from North India. *J Assoc Physicians India.* 2017;65:14-7.
- [81] NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet* 2016;387(10027):1513-30. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- [82] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008;51:747-55. doi:10.1007/s00125-008-0940-0.
- [83] Meloni M, Izzo V, Giurato L Uccioli L. A Complication of the Complications: The Complexity of Pathogenesis and the Role of Co-Morbidities in the Diabetic Foot. Piaggese A, Apelqvist J, editors. *The Diabetic Foot Syndrome.* Front Diabetes. Basel, Karger; 2018, p.19–32. doi: 10.1159/000480041.
- [84] Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton AJM. Current Challenges and Opportunities in the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2018;41:645-52. doi:10.2337/dc17-1836.
- [85] Carinci F, Massi Benedetti M, Klazinga NS, Uccioli L. Lower extremity amputation rates in people with diabetes as an indicator of health systems performance. A critical appraisal of the data collection 2000-2011 by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Acta Diabetol.* 2016;53:825-32. doi:10.1007/s00592-016-0879-4.
- [86] Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One.* 2014;9:e86405. doi: 10.1371/journal.pone.0086405.
- [87] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Are there best practices in the treatment of diabetic foot disease? Centre differences in outcome, healthcare organization and management strategies. The EURODIALE Study. In: Prompers L. *Diabetic foot disease in European perspective. Results from the Eurodiale study.* Maastricht; 2008, p.103-114. ISBN 978-90-5278-717-6.
- [88] Fabrizio Carinci; Luigi Uccioli, MD; Massimo Massi Benedetti, MD; Nicolaas Sieds Klazinga An in depth assessment of diabetes related lower extremity amputation rates 2000-2013 delivered by twenty one countries for the data collection 2015 of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) *Acta Diabetologica* 2019 in press
- [89] Bonora E, Monami M, Bruno G, Zoppini G, Mannucci E. Attending Diabetes Clinics is associated with a lower all-cause mortality. A meta-analysis of observational studies performed in Italy. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2018;28:431-5. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.02.00>
- [90] Nuti S, Bini B, Grillo Ruggieri T, Piaggese A, Ricci L. Bridging the Gap between Theory and Practice in Integrated Care: The Case of the Diabetic Foot Pathway in Tuscany. *Int J Integr Care* 2016;16:9. doi: 10.5334/ijic.1991.
- [91] Ministero della Salute - Piano sulla malattia diabetica - Legge n. 115/1987. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
- [92] Ministero della Salute - Piano sulla malattia diabetica 2013. <http://www.ibdo.it/pdf/policy-brief/09-IL-PIANO-NAZIONALE-SULLA-MALATTIA-DIABETICA.pdf>
- [93] Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *Health Aff.* 2009;28:75-85.

- [94] PSR 2008-2010, punto 4.3.1. Progetto per l'attuazione della sanità d'iniziativa a livello territoriale. BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE TOSCANA - N. 32, 3 agosto 2009, n. 716.
https://www.epicentro.iss.it/igea/raccolta/Allegati/toscana/delibera_gr_716_2009_progetto_sanita_iniziativa.pdf
- [95] Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med.* 1990 May;7(4):360.
- [96] Gruppo di Studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. Documento di consenso internazionale sul piede diabetico. Mediserve 2000. ISBN 88-8204-073-9.
- [97] Manu C, Iacopi E, Bouillet B, Vouillarmet J, Ahluwalia R, Lüdemann C, et al. Delayed referral of patients with diabetic foot ulcers across Europe: patterns between primary care and specialised units. *J Wound Care* 2018;27:186-92. doi: 10.12968/jowc.2018.27.3.186.
- [98] Bruno A, Anichini R. Podopatia e assistenza al paziente con lesione al piede. Bonora E, Sesti G, editors. *Il diabete in Italia*, Bonomia University Press; 2016, p. 265-80.
- [99] Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della persona affetta da Piede Diabetico: Linee di indirizzo regionali. BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE TOSCANA – delib 698,19/07/2016. http://www.siditalia.it/pdf/Delibera_n.698_del_19-07-2016-1.pdf
- [100]http://old.regione.calabria.it/sanita/allegati/dca_2017/dca_n__172_del_19_12_2017_-_approvazione_pdta_piede_diabetico.pdf
- [101] Resolution 933/2014 Umbria region
- [102] http://www.aiuc.it/files/Decretopiedediabetico07.07.2014_Campania.pdf
- [103]Uccioli L. Advances in the Treatment of Peripheral Vascular Disease in Diabetes and Reduction of Major Amputations. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10:72-4 doi: 10.1177/1534734611409373.
- [104] Lepántalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:40-5.
- [105] Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Lammer J, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:179-217.
- [106] Ndip A, Lavery LA, Boulton AJ. Diabetic foot disease in people with advance nephropathy and those on renal dialysis. *Curr Diab Rep.* 2010;10:283-90.
- [107] Soder Hk, Manninen HI, Jaakola P, Matsi PJ, Räsänen HT, Kaukanen E, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:1021-31.
- [108] Gandini R, Pipitone V, Stefanini M, Maresca L, Spinelli A, Colangelo V. et al. The "Safari" technique to perform difficult subintimal infragenicular vessels. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30:469-73.
- [109] Manzi M, Fusaro M, Ceccacci T, Erente G, Dalla Paola L, Brocco E. Clinical results of below-the knee intervention using pedal-plantar loop technique for the revascularization of foot arteries. *J Cardiovasc Surg.* 2009;50:331-7.
- [110] Fusaro M, Agostoni P, Biondi Zoccai G. "Trans-collateral" angioplasty for a challenging chronic total occlusion of the tibial vessels: a novel approach to percutaneous revascularization in critical lower limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71:268-72.
- [111] Palena LM, Manzi M. Extreme below-the-knee interventions: retrograde transmetatarsal or transplantar arch access for foot salvage in challenging cases of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther.* 2012;19:805-11.
- [112] Gandini R, Uccioli L, Spinelli A, Del Giudice C, Da Ros V, Volpi T, et al. Alternative techniques for treatment of complex below-the knee arterial occlusions in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:75-83. Doi: 10.1007/s00270-012-0344-x.

- [113] Gandini R, Merolla S, Scaggiante J, Meloni M, Giurato L, Uccioli L, et al. Endovascular Distal Plantar Vein Arterialization in Dialysis Patients With No-Option Critical Limb Ischemia and Posterior Tibial Artery Occlusion: A Technique for Limb Salvage in a Challenging Patient Subset. *J Endovasc Ther.* 2018;25:127-32. doi: 10.1177/1526602817750211.
- [114] Silvestro M, Palena LM, Manzi M, Gómez-Jabalera E, Vishwanath D, Casini A, et al. Hybrid Foot Vein Arterialization in No-Option Patients With Critical Limb Ischemia: A Preliminary Report. *J Endovasc Ther.* 2019 Feb;26:7-17. doi: 10.1177/1526602818820792.
- [115] Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, Coppelli A, Vallini V, Iacopi E, et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *Int J Low Extrem Wounds* 2012 Mar;11:59-64. doi: 10.1177/1534734612438729.