

Introduzione

Se in clinica esistono molte certezze circa l'aumentato rischio cardiovascolare del paziente diabetico, molte meno ne abbiamo, invece, a proposito della pratica gestione dello stesso ed in particolare dell'arteriopatia obliterante periferica (AOP), una complicanza che nei pazienti diabetici risulta fortemente accelerata e che si manifesta con caratteristiche abbastanza specifiche (predilezione per le arterie di medio e piccolo calibro, minore prevalenza del sintomo claudicatio per l'elevata soglia al dolore e la sedentarietà tipica della maggior parte dei diabetici e la maggiore frequenza di ulcere e di amputazioni).

Gli esiti negativi di questa complicanza vascolare sono, inoltre, più gravi nel paziente diabetico per un aumentato rischio di amputazioni e/o di morte, a causa della possibile coesistenza della neuropatia e la facilità d'insorgenza di infezioni. Da queste considerazioni appare evidente l'importanza di una diagnosi precoce dell'AOP nel paziente diabetico e come l'iter diagnostico, pur adottando i medesimi criteri di appropriatezza previsti per l'AOP aterosclerotica nei non diabetici, debba tener conto delle peculiari differenze descritte.

Gli standard di cura italiani del diabete, a tal proposito, esprimono con chiarezza quelli che sono gli strumenti utilizzabili in un primo livello diagnostico, soprattutto in regime di screening, ma non vi è altrettanto approfondimento circa l'uso pratico (specie in corso di follow-up) di ulteriori esami strumentali. La gestione di essi, pertanto, fa attualmente riferimento ai processi diagnostici utilizzati per i pazienti non diabetici.

È necessaria, invece, una stretta sorveglianza dei pazienti diabetici, soprattutto se ad alto rischio cardiovascolare, con l'obiettivo di una diagnosi precoce finalizzata al rallentamento della progressione della malattia e soprattutto alla comparsa di eventi vascolupatici maggiori fino all'amputazione.

Ci sembrano, pertanto di straordinaria utilità pratica per il medico di medicina generale (MMG) le "Linee Guida" (revisione anno 2009) sull'arteriopatia diabetica redatte da un Gruppo di Studio della SIAPAV (Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare) allegate a questo numero della rivista SIMG, al punto di perdonare al board scientifico l'imprecisione contenuta nel titolo (poiché non si tratta di vere e proprie "Linee Guida") e il mancato coinvolgimento nella stesura delle stesse della Medicina Generale (fortemente chiamata in causa in molte parti del documento).

Per esempio, esse contengono un sintetico algoritmo operativo (flow-chart) sull'iter diagnostico dell'AOP nel paziente diabetico, una chiarissima descrizione circa il razionale d'uso delle diverse indagini diagnostiche di 1°, 2° e 3° livello e un'aggiornata enunciazione sulla patogenesi, classificazione e valutazione clinica delle ulcere diabetiche.

La presenza di box con la sintetica enunciazione delle raccomandazioni derivate dall'EBM e un'appendice con le modalità di esecuzione dei diversi esami strumentali (indice pressorio caviglia-braccio o *Ankle-Brachial Index* – ABI, misura della capacità di marcia, eco-color-doppler – ECD, perfusione tissutale) arricchiscono e completano il documento.

Come accennato in precedenza, è molto enfatizzato il ruolo del MMG, soprattutto nella fase di screening e diagnosi precoce dell'AOP del paziente diabetico.

La valutazione di 1° livello è un suo compito specifico attraverso il controllo periodico dei polsi arteriosi, della capacità deambulatoria e dello stato trofico della cute.

La misura dell'ABI è uno strumento formidabile nella sorveglianza del rischio vascolare periferico del paziente diabetico (a causa della scarsa specificità del sintomo claudicazione), che può essere tranquillamente eseguito nello studio del MMG. In caso di problemi, la valutazione di 2° e 3° livello spetta, invece, ai diabetologi e agli specialisti in angiologia e chirurgia vascolare. Soltanto, però, una stretta collaborazione tra queste tre figure professionali potrà garantire un management adeguato del paziente diabetico e delle sue manifestazioni vascolari, con diversi livelli d'intervento.

Riteniamo, dunque, le Linee Guida della SIAPAV un valido ed indispensabile strumento di lavoro per la Medicina Generale, da tenere a porta di "mano" per il bene del "piede" dei nostri pazienti diabetici.

Buona lettura

Gerardo Medea
Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG, Brescia



Procedure diagnostiche e terapeutiche per il management del paziente con arteriopatia diabetica



Linee Guida della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)

Gruppo di Studio "Arteriopatia diabetica" della SIAPAV

Il Gruppo di Studio "Arteriopatia diabetica" è stato costituito nel 1997 dal Consiglio Direttivo della Società, ed affidato al coordinamento del prof. Giuseppe Maria Andreozzi, e la sua costituzione è stata pubblicizzata a tutti i soci. Coloro che hanno manifestato il desiderio di partecipare all'attività del gruppo hanno ricevuto una prima bozza di lavoro approntata dal coordinatore, tenendo conto del lavoro intersocietario svolto in collaborazione con la Società Italiana di Diabetologia (SID), i Gruppi di Studio Diabete e Aterosclerosi e Piede Diabetico della SID, l'Associazione Medici Diabetologi, la Società Italiana di Radiologia (sezione Vascolare ed Interventistica). Nel corso di una riunione collegiale svoltasi a Padova nell'aprile del 1997 è stata allestita una seconda bozza che, rivista ulteriormente da tutti i partecipanti, è stata sottoposta alla revisione finale del Consiglio Direttivo della SIAPAV e pubblicata sulla rivista societaria *Minerva Cardio-Angiologica* ⁴⁵.

Nel 2003 il Gruppo di Studio ha organizzato uno dei simposi ufficiali del Congresso Nazionale della SIAPAV durante il quale sono stati valutati gli aggiornamenti procedurali. Al Simposio hanno partecipato anche autorevoli rappresentanti della SID e del Gruppo di Studio Intersocietario sul Piede Diabetico, che hanno invitato la SIAPAV al meeting intersocietario sul Piede Diabetico (Pisa 2004). Dopo il meeting pisano, il coordinatore ha allestito un aggiornamento della pubblicazione del 2000 ed ha invitato tutti i partecipanti alla prima stesura del documento e tutti i soci SIAPAV (mediante pubblicazione sul sito web) alla revisione. Coloro che hanno risposto attivamente all'invito sono stati inseriti nell'elenco aggiornato del Gruppo di Studio**.

Una sintesi della revisione è stata presentata ai Soci durante i Congressi Nazionali 2006, 2007 e 2008 come relazione annuale dell'attività del Gruppo di Studio.

Le osservazioni e i suggerimenti ricevuti sono stati valutati dal Comitato di Scrittura ed inseriti nella stesura finale del 2009, rivista e approvata dal Consiglio Direttivo della Società.

Presentazione

Questa pubblicazione vuole essere uno strumento di consultazione agile per una migliore gestione dell'arteriopatia diabetica da parte del medico di medicina generale (MMG), degli specialisti angiologi, diabetologi, chirurghi vascolari, cardiologi, chirurghi plastici, dermatologi e, non ultimo, dello stesso paziente diabetico.

Le principali fonti di informazione sono comuni ad altre linee guida; in questo documento si è cercato di definire chi fa cosa, quando e quali esami richiedere, e quale dovrebbe essere la risposta fornita dallo specialista vascolare.

Un anno dopo il Documento di Consenso sul management della claudicazione intermittente (CI) ⁴³ alla cui stesura la nostra società ha partecipato in modo preponderante, la SIAPAV desidera focalizzare in modo specifico le pro-

* Gruppo di Studio 1997-2000: Allegra C. (Roma), Andreozzi G.M. (Padova), Arosio E. (Valeggio/Mincio, VR), Arpaia G. (Milano), Carapellucci R. (Torino), Corsi C. (Firenze), Del Guercio R. (Napoli), Di Pino L. (Catania), Longo F.N. (Messina), Marchitelli E. (Roma), Masi G. (Bari), Martini R. (Padova), Murgiano R. (Roma), Pinto A. (Palermo), Pollari G. (Roma), Ponte E. (Trieste), Rossi M. (Pisa), Scondotto G. (Bologna), Signorelli S. (Catania), Todini A.R. (Roma), Valente M. (Trieste), Vancheri F. (Caltanissetta).

** Gruppo di Studio 2003-2009: Andreozzi G.M. (Padova), Arosio E. (Verona), Arpaia G. (Vimercate, MI), Coccheri S. (Bologna), Di Pino L. (Catania), Martini R. (Padova), Pinto A. (Palermo), Signorelli S. (Catania), Visonà A. (Castelfranco Veneto, TV).

Comitato di Scrittura: Andreozzi G.M. (Padova), Arpaia G. (Vimercate, MI), Martini R. (Padova).

blematiche del paziente diabetico con arteriopatia periferica, quadro clinico che, nonostante i notevoli progressi scientifici e delle possibilità di rivascularizzazione, rimane la causa più frequente di amputazione non traumatica degli arti inferiori.

Grado di raccomandazione

Per ogni raccomandazione è indicata la forza specifica, definita sulla base dello score di seguito elencato:

- grado A: raccomandazione basata su evidenze fornite da trial clinici randomizzati, di alto valore statistico, o da meta-analisi;
- grado B: raccomandazione basata su evidenze fornite da trial clinici di più basso valore statistico;
- grado C: raccomandazione basata su studi non randomizzati, descrittivi o di casistica, o su rapporti di singoli casi.

1. Introduzione

L'arteriopatia obliterante periferica (AOP) ha nella popolazione adulta una prevalenza del 12%, e raggiunge il 20% nella popolazione con più di 70 anni ¹ con un rapporto uomo/donna di 3:1, e la CI, sintomo principale dell'AOP, è indicato da numerosi studi come fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare, raddoppiando il rischio relativo di morte e riducendo la speranza di vita di circa 10 anni ²⁻⁷.

La presenza di diabete mellito, la cui prevalenza è passata dal 3% degli anni '80-'90 al 5,5% del 2005 ⁸, soprattutto di tipo 2 (definito da una glicemia a digiuno > 126 mg/dL, con un'incidenza di 7,6/1000/anno ^{9,10}), accelera la comparsa dell'AOP di circa un decennio, e riduce il rapporto uomo/donna a 2:1 (nella popolazione adulta giovane) e a 1:1 nella popolazione di età avanzata e, in almeno l'8% dei casi, l'arteriopatia è già documentabile al momento della diagnosi di diabete ¹¹.

2. Classificazioni dell'arteriopatia obliterante (cronica) periferica

Le classificazioni più diffuse sono quella di Fontaine ¹² e quella di Rutherford ¹³ (Tab. I).

La prima distingue quattro stadi: 1° asintomatico; 2° CI; 3° dolori a riposo; 4° lesioni cutanee e gangrena. Lo stadio 2°, a sua volta, è suddiviso in stadio 2°a e stadio 2°b, caratterizzati da un'autonomia di marcia (distanza di claudicazione assoluta, ACD) rispettivamente superiore o inferiore a 200 m.

La classificazione di Rutherford può essere considerata una rivisitazione della prima, realizzata a 43 anni di distanza sulla base delle nuove conoscenze in tema di epidemiologia, fisiopatologia, possibilità di rivascularizzazione e risultati clinici. Essa distingue 3 gradi e 6 categorie. La Tabella I riporta sinotticamente le due classificazioni, i segni, i sintomi e la principale alterazione fisiopatologica che caratterizza ogni stadio.

Il 1° stadio è definito come lo stadio asintomatico, nel quale le lesioni della parete arteriosa (calcificazioni, placche) sono già presenti, ma non inducono ancora sintomi. Il paziente con sintomi occasionali (es., in seguito a sforzi eccezionali), talvolta classificato come 1° stadio, deve essere considerato a tutti gli effetti un paziente claudicante (2° stadio).

Il 2° stadio è definito dalla presenza di CI, caratterizzata da dolore crampiforme ai muscoli dell'arto inferiore (natica, coscia o gamba), che insorge salendo le scale o durante la deambulazione, e che si manifesta ogniqualvolta si ripete il medesimo sforzo, per scomparire prontamente alla sua cessazione.

La suddivisione nei sottogruppi 2°a e 2°b di Fontaine e, soprattutto, nelle tre categorie del I grado di Rutherford è molto utile, in quanto la storia naturale dell'arteriopatia nei pazienti con ACD ridotta è decisamente più grave ¹⁴.

Il paziente con CI lieve (stadio 2°a con ACD > 200 m) è destinato a rimanere stabile in circa il 75% dei casi ¹⁵⁻¹⁸. In questi pazienti la presenza di claudicazione svolge un ruolo clinico importante come indicatore di rischio cardiovascolare globale (infarto miocardico e ictus).

Al contrario, la storia naturale del paziente con claudicazione moderata (ACD ≤ 200 m), e ancor più di quello con claudicazione severa (ACD < 100 m), è gravata da un rischio cardiovascolare maggiore e da un rischio elevato di progressione della malattia locale ^{14,19}.

Il 3° stadio della classificazione di Fontaine (dolore ischemico a riposo, corrispondente al II grado categoria 4 di Rutherford) e il 4° stadio (lesioni cutanee ischemiche, corrispondente al III grado di Rutherford) dal 1989 ²⁰⁻²² sono riuniti nella definizione di ischemia cronica critica dell'arto inferiore (ICCAI) o *critical limb ischaemia* (CLI), secondo la dizione anglosassone universalmente utilizzata.

La CLI è caratterizzata dalla presenza di dolore a riposo persistente da almeno 15 giorni, che richiede un regolare trattamento analgesico, associata o meno alla presenza di lesioni cutanee ischemiche.

TABELLA I.
Classificazioni, fisiopatologia, sintomi e segni dell'AOP.

Fontaine				Rutherford		
Stadio	Clinica	Segni e sintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatica (arteriopatia silente)	Riscontro occasionale di calcificazioni aorto-iliache	Placca aterosclerotica Placca a rischio Infiammazione della placca Aterotrombosi	Asintomatica (arteriopatia silente)	0	0
2°a	Claudicazione lieve	ACD > 200 m Tempo di recupero < 2 min	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2°b	Claudicazione moderata o severa	ACD < 200 m Tempo di recupero > 2 min	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD < 100-80 m Tempo di recupero > 2 min	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3°	Dolore ischemico a riposo	Dolore a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Perdita parcellare di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Estesa perdita di tessuto	III	6

Nonostante raggruppi quadri clinici molto differenti tra loro, che richiedono spesso un management personalizzato, il termine CLI ha il pregio di richiamare l'attenzione sull'aspetto di criticità del quadro clinico, caratterizzato da un elevato rischio di amputazione e di morte.

Lo stadio del dolore a riposo potrebbe essere distinto in *stadio 3°a* (dolore a riposo in posizione orizzontale, che scompare mantenendo l'arto penzoloni) e *stadio 3°b* (dolore a riposo persistente). Tuttavia, dal momento che queste due condizioni cliniche non comportano strategie terapeutiche differenti, per semplicità si preferisce mantenere soltanto l'indicazione generica di dolore a riposo.

Il 4° stadio, o stadio delle lesioni ischemiche cutanee, al contrario, merita di essere distinto nelle categorie 5 e 6 della classificazione di Rutherford, perché l'entità della necrosi cutanea condiziona procedure e tempi terapeutici differenti. Tra le caratteristiche fisiopatologiche delle lesioni cutanee che richiedono particolare attenzione va ricordata anche l'infezione batterica, la cui presenza condiziona spesso il trattamento e l'esito.

La storia naturale della CLI è alquanto severa. Dei pazienti non rivascularizzati, il 50% muore entro un anno, ed il 50% va incontro ad amputazioni maggiori. La rivascularizzazione ha buon esito nel 66% dei casi, mentre il 18% muore ed il 26% richiede un'amputazione maggiore²¹. Altrettanto grave è il destino degli amputati; il 63% degli amputati sottogenicolari guarisce per prima intenzione, il 22% necessita di un'amputazione maggiore, il 15% guarisce per seconda intenzione. Dopo due anni soltanto 1/3 degli amputati raggiunge una discreta autonomia, 1/3 muore ed 1/3 ha un'autonomia parziale su sedia a rotelle^{23,24}. Il secondo documento della TASC del 2007, nonostante i significativi progressi delle procedure di rivascularizzazione, non segnala sostanziali differenze di prevalenza ed incidenza della CLI rispetto ai dati sopra riportati²⁵.

La fisiopatologia del 1° stadio è caratterizzata dalla presenza di una placca aterosclerotica e dall'attivazione del processo infiammatorio, con il rilascio di sostanze che mediano le interazioni leucocita-leucocita e leucocita-endotelio e favoriscono l'attivazione piastrinica. Queste interazioni molecolari e cellulari promuovono un'ulteriore attivazione leucocitaria mediante la deposizione di chemochine sull'endotelio, facilitando l'adesione dei leucociti e la loro migrazione nei tessuti

sottoendoteliali²⁶. L'attivazione della risposta infiammatoria a livello della placca è responsabile delle complicanze locali (trombosi su placca)^{27,28} e della disseminazione sistemica di molecole proinfiammatorie (placca a rischio), che possono indurre complicanze a livello di placche situate anche in altre sedi dell'albero vascolare²⁹⁻³².

La fisiopatologia della claudicazione lieve e moderata è caratterizzata dalla discrepanza tra la richiesta di ossigeno da parte del muscolo in attività e la possibilità di apporto arterioso di ossigeno da parte del sistema arterioso. La portata ematica distrettuale a riposo non differisce da quella del soggetto sano, mentre l'iperemia attiva (o l'iperemia reattiva post-ischemica misurabile in laboratorio) è significativamente ridotta³³.

Nella claudicazione severa, nonostante il paziente non presenti sintomi a riposo, la fisiopatologia mostra che la capacità di marcia correla maggiormente con il livello di acidosi prodotto durante l'attività (maggiore è l'acidosi minore è la capacità di marcia) che non con la quantità di ossigeno arterioso.

La fisiopatologia della CLI è caratterizzata da una marcata ipossia generalizzata e da un'altrettanto elevata acidosi.

3. Analogie e differenze tra arteriopatia obliterante periferica e arteriopatia diabetica

L'AOP diabetica presenta alcune caratteristiche peculiari di ordine epidemiologico, anatomico e clinico che la differenziano dall'AOP aterosclerotica.

Sul piano epidemiologico, come è stato già ricordato, la comparsa dell'AOP è anticipata di circa una decade rispetto al paziente non diabetico, sicuramente per la contemporanea presenza di più fattori di rischio e maggiore penetranza dei fattori patogenetici. Il diabete di tipo 2 è infatti la manifestazione fisiopatologica più completa della sindrome polimetabolica che, attraverso l'insulino-resistenza, l'iperinsulinismo, la disfunzione endoteliale, l'aumento dello stress ossidativo e la produzione di anione superossido, attiva i meccanismi proliferativi e protrombotici che caratterizzano la malattia arteriosa periferica³⁴⁻³⁷.

Sul piano anatomico l'AOP diabetica predilige le arterie di medio e piccolo calibro (parte distale della femorale superficiale, poplitea, arterie sotto-genicolari), con un relativo minore impegno aorto-iliaco rispetto al paziente con AOP aterosclerotica.

Il perché di questa predilezione non è del tutto chiarito; si può ipotizzare che l'elevata componente infiammatoria che accompagna la disfunzione endoteliale, presente precocemente nel diabetico, trovi un terreno più reattivo nelle arterie a prevalente componente muscolare, e che la stimolazione di queste cellule porti ad una più rapida differenziazione fibroblastica. Questa ipotesi, tra l'altro, spiegherebbe il perché dell'elevata tendenza alla sclerosi ed alla calcificazione della media (mediocalcinosi di Monckember) che rappresenta un'altra delle peculiarità anatomiche dell'AOP diabetica, facilmente riconoscibile, come vedremo, dall'incompressibilità delle arterie della caviglia. Un'altra ipotesi riguarda la possibilità che la microangiopatia dei vasa-vasorum possa accelerare l'aterosclerosi dei macrovasi³⁸.

La predilezione per le arterie di piccolo calibro non sembra correlata, come spesso ritenuto in passato, con il più severo outcome dell'AOP diabetica rispetto alla non diabetica³⁹.

Sul piano clinico le peculiarità dell'AOP diabetica riguardano i segni e i sintomi. La CI ha una prevalenza minore rispetto al non diabetico sia per l'elevata soglia al dolore sia per la sedentarietà tipica della maggior parte dei diabetici, che fa decorrere per anni l'arteriopatia del tutto asintomatica. Non è raro che il sintomo d'esordio dell'AOP nel diabetico sia rappresentato dalla comparsa di ulcerazioni cutanee dovute ad eventi trombo-embolici, sia macrocircolatori sia microcircolatori che nel diabetico sembrano insorgere a ciel sereno, proprio per la scarsa rilevanza della claudicazione.

Le ulcerazioni cutanee ischemiche, segno di CLI^{20,40}, sono molto frequenti nei pazienti diabetici, che rappresentano circa il 60% di tutti i pazienti con CLI⁴¹.

Il pesante outcome della CLI, indicato nel paragrafo precedente, è ancor più grave nel paziente diabetico per la possibile coesistenza della neuropatia e la facilità d'insorgenza di infezione e comparsa del cosiddetto "piede diabetico", che aumenta il rischio di amputazione e/o di morte.

Va tuttavia ricordato che le ulcerazioni cutanee nel paziente diabetico possono essere anche di natura "non ischemica". È infatti possibile che una lesione accidentale della cute degli arti inferiori, con scarsa tendenza alla riparazione a causa della scarsa efficacia dei fattori di crescita, della glicazione proteica e del sovrapporsi dell'infezione, mimino un quadro di CLI che non sarà confermato dagli approfondimenti diagnostici.

Da queste considerazioni appare evidente l'importanza di una diagnosi precoce dell'AOP nel paziente diabetico e come l'iter diagnostico, pur adottando i medesimi criteri di appropriatezza previsti per l'AOP aterosclerotica^{42,43}, debba tener conto delle peculiari differenze descritte.

4. Chi fa cosa

L'elevata prevalenza dell'AOP nel diabetico impone una stretta sorveglianza di questi pazienti con l'obiettivo di una diagnosi precoce finalizzata al rallentamento della progressione della malattia e soprattutto alla comparsa di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico e stroke) fatali e non fatali. Sottoporre tutti i pazienti diabetici ad una valutazione vascolare come l'eco-color-Doppler (ECD) degli arti inferiori è tuttavia improponibile per il notevole dispendio di risorse umane ed economiche che comporterebbe. Questo empasse può essere superato stratificando opportunamente i ruoli dei vari livelli di assistenza, con procedure diagnostiche appropriate eseguite da personale adeguatamente formato.

La valutazione di 1° livello va demandata al MMG ed ai diabetologi, che hanno un più stretto contatto con il paziente diabetico, mentre la valutazione di 2° e 3° livello sono di competenza dottrinale ed assistenziale degli specialisti in Angiologia e Chirurgia Vascolare, che hanno ricevuto un'adeguata specifica formazione in questo campo. Tuttavia, per semplificare il management dei pazienti e accelerare l'iter diagnostico riducendo le liste di attesa, le procedure diagnostiche di 2° livello possono essere eseguite anche dai Centri per la Prevenzione e la Cura del Piede Diabetico, purché opportunamente addestrati e accreditati (accreditamento di eccellenza della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, SIAPAV) ⁴⁴.

Soltanto una stretta collaborazione tra queste tre figure professionali potrà garantire un management adeguato del paziente diabetico e delle sue manifestazioni vascolari, con diversi livelli d'intervento, schematizzati nella Figura 1.

In base ai dati epidemiologici precedentemente citati, tutti i diabetici la cui malattia dati da più di venti anni, i diabetici con diabete di tipo 1 (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, IDDM) di età > 35 anni e i diabetici di tipo 2 (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, NIDDM) con età > 40 anni, dovrebbero ricevere un'adeguata valutazione vascolare. Inoltre, considerato il ruolo preventivo di molte delle azioni indicate nella Figura 1, la valutazione vascolare dovrebbe essere estesa anche ai pazienti con sintomi e segni espressione di disfunzione endoteliale come un elevato indice di massa corporea (BMI) o di un alterato rapporto vita/fianchi, la presenza di microalbuminuria o di disfunzione erettile.

5. Valutazione di 1° livello (sorveglianza clinica e misura dell'ABI)

La sorveglianza generale della popolazione diabetica è dunque demandata al MMG e/o ai Centri per la Prevenzione e la Cura del Piede Diabetico che, nei soggetti prima indicati, dovranno controllare periodicamente la presenza dei polsi arteriosi e/o di soffi vascolari, la capacità deambulatoria e lo stato trofico della cute ^{45 46}, eseguendo personal-

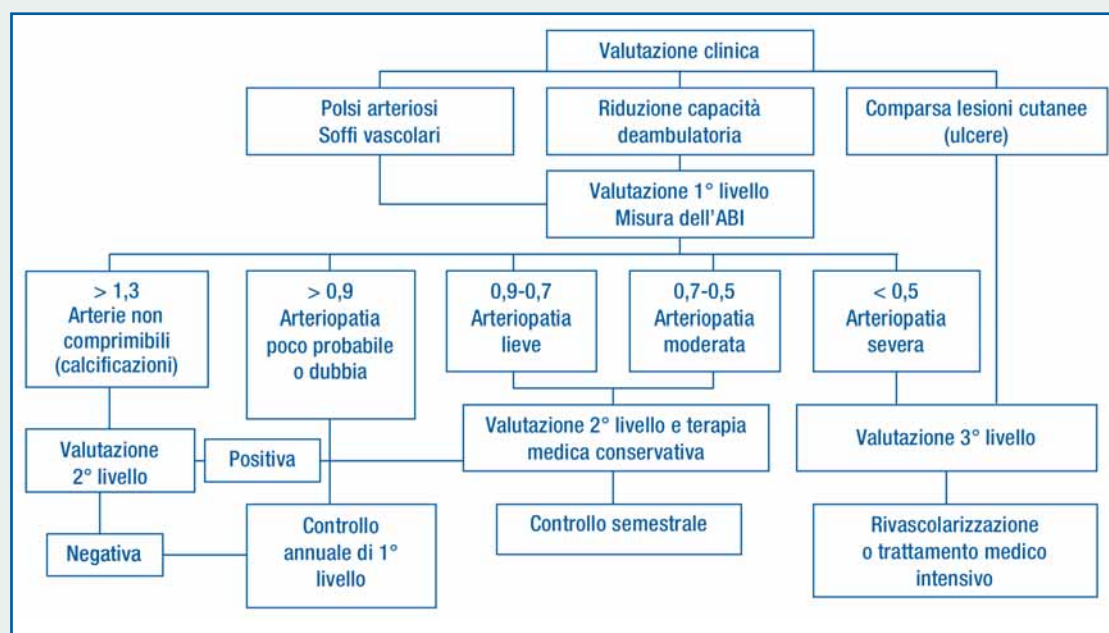


Figura 1

Algoritmo per il management dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico.

mente la misura dell'ABI in caso di riduzione della pulsatilità arteriosa, di presenza di soffi arteriosi o di riduzione della capacità di marcia.

La misura dell'ABI è un momento cruciale della sorveglianza vascolare del paziente diabetico, a causa della scarsa specificità del sintomo claudicazione in questi pazienti. Non si insisterà mai abbastanza sull'importanza di questa misura, semplice e di basso costo ed estremamente utile non solo nell'identificare i pazienti arteriopatici, ma anche nello screening del rischio cardiovascolare⁴⁷ e sulla sua scarsa applicazione⁴⁸.

La misura è abbastanza semplice, ma deve avvenire secondo una procedura standardizzata che permetta la migliore riproducibilità dei dati (cfr. paragrafo 11).

A seconda del risultato dell'ABI il paziente dovrà essere avviato ai percorsi indicati nella Figura 1 ed inserito nei programmi specifici di follow-up^{42,43,49}.

Nel soggetto normale l'ABI è compreso tra 0,95 e 1,30, e con un valore > 0,90 la presenza di arteriopatia è ritenuta improbabile.

Valori compresi tra 0,9 e 0,7 sono espressione di un'arteriopatia lieve. È opportuno ripetere la misura entro tre mesi. Se il dato è confermato il paziente deve iniziare un programma di prevenzione secondaria con correzione/abolizione dei fattori di rischio, uso di farmaci antiplastrinici, statine (anche indipendentemente dal valore della colesterolemia) e ACE-inibitori o sartanici (se è presente ipertensione arteriosa). Sul piano diagnostico è indicato uno studio ECD dei tronchi sopraortici, mentre l'esecuzione di un ECD degli arti inferiori non è strettamente indicato.

Un valore dell'ABI tra 0,7 e 0,5 è espressione di un'arteriopatia moderata, con lesioni segmentarie, stenotiche e/o ostruttive. È indicata una valutazione di secondo livello con esecuzione di un ECD degli arti inferiori e dei tronchi sopraortici, e l'adozione del programma di trattamento medico, compreso il training fisico (consigliato o controllato^{50,51}).

Un ABI < 0,5 è espressione di un'arteriopatia severa, ed impone di avviare il paziente a centri specialistici di angiologia o chirurgia vascolare per una diagnosi di terzo livello.

Raccomandazione 1

Grado A

I pazienti diabetici

- con malattia nota da più di venti anni;
- con IDDM (tipo 1) ed età > 35 anni;
- con NIDDM (tipo 2) ed età > 40 anni.

Devono essere valutati annualmente per quanto attiene:

- comparsa di tipica CI o di astenia muscolare da marcia;
- comparsa di segni di ischemia cutanea (ulcerazioni, cambiamenti di colore e del trofismo della cute, ecc.);
- palpazione dei polsi arteriosi;
- ricerca di soffi vascolari.

La presenza di uno di questi segni pone indicazione alla misura dell'indice pressorio caviglia/braccio (*ankle/brachial index, ABI*).

La misura dell'ABI dovrebbe essere eseguita anche nei diabetici con:

- BMI > 25, o rapporto vita/fianchi > 0,95 negli uomini e > 0,80 nelle donne; in alternativa può essere utilizzata la misura del giro vita (uomini > 102 cm, donne > 88 cm);
- microalbuminuria $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$.

Un valore dell'ABI > 1,30 è inaffidabile ed impone un ECD.

Il riscontro di un ABI > 1,30 è frequente nei pazienti diabetici a causa della incompressibilità delle arterie tibiali per la presenza di mediocalcinosi di Monckeberg.

Le linee guida internazionali in questa evenienza suggeriscono di eseguire la misura della pressione arteriosa all'alluce (*Toe Systolic Blood Pressure, TSBP*)^{52,53}.

In Italia la misura della pressione arteriosa all'alluce è storicamente poco utilizzata e, per alcuni versi, non supera totalmente l'inaffidabilità della misura; nel caso dell'ABI > 1,30 si preferisce eseguire un esame ECD^{42,43}.

Raccomandazione 2

Grado A

La misura dell'ABI rappresenta la guida principale per la scelta dei differenti percorsi diagnostici e terapeutici da intraprendere.

ABI	Significato	Cosa fare
> 1,30	Non affidabile	<ul style="list-style-type: none"> Eeguire ECD
> 0,9	Arteriopatia improbabile	<ul style="list-style-type: none"> Correggere lo stile di vita e i fattori di rischio Ripetere la misura dopo 6-12 mesi
0,9 > 0,7	Arteriopatia lieve	<ul style="list-style-type: none"> Ripetere la misura entro 3 mesi, se confermata: <ul style="list-style-type: none"> – eseguire ECD Iniziare un programma di prevenzione secondaria con: <ul style="list-style-type: none"> – correzione dei fattori di rischio – farmaci antiplastrinici – training fisico – farmaci per claudicazione
0,7 > 0,5	Arteriopatia moderata (lesioni segmentarie, stenotiche e/o ostruttive)	<ul style="list-style-type: none"> Eeguire ECD Iniziare un programma di prevenzione secondaria con: <ul style="list-style-type: none"> – correzione dei fattori di rischio – farmaci antiplastrinici – training fisico – farmaci per claudicazione
< 0,5	Arteriopatia severa, più lesioni lungo l'asse arterioso	<ul style="list-style-type: none"> Avviare il paziente ad una valutazione di 3° livello. Vedi flow chart (Fig. 1)

6. Valutazione di 2° livello (ECD degli arti inferiori)

La valutazione di 2° livello si basa sull'esecuzione di un ECD di tutto l'asse arterioso degli arti inferiori, che in laboratori accreditati ha una consolidata accuratezza⁵⁴⁻⁵⁵. È indicata nei pazienti con ABI compreso tra 0,7 e 0,5 e nei pazienti con arteriopatia severa (ABI < 0,5). Nei pazienti con ABI compreso tra 0,9 e 0,7 non è strettamente indicato perché la strategia terapeutica dell'arteriopatia lieve è di tipo conservativo anche nel paziente diabetico. Tuttavia l'esecuzione di un ECD può contribuire ad una precoce definizione del quadro anatomico ed emodinamico degli arti inferiori ed in questo senso lo studio può essere consigliato anche se non espressamente raccomandato⁴³.

La valutazione deve essere estesa a tutto l'asse arterioso dell'arto sino alle arterie metatarsali, con descrizione del numero e della sede delle stenosi o delle ostruzioni (blocchi singoli, sequenziali o multipli ed estes), dei circoli collaterali compensatori e del run-off distale.

Raccomandazione 3

Grado A

La valutazione di 2° livello (ECD di tutto l'asse arterioso degli arti inferiori) è:

- raccomandata in tutti i diabetici con ABI < 0,7;
- consigliata nei diabetici con ABI compreso tra 0,9 e 0,7.

6.1 Valutazione di altri distretti arteriosi

6.1.1 Tronchi sopra aortici

Nonostante sia ampiamente dimostrato che l'AOP sia un fattore di rischio indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare, e che il rischio di avere uno stroke a cinque anni è nei claudicanti vari dal 5 al 10%, report specifici

sull'argomento ^{56,57} non hanno dimostrato un'importante influenza del diabete nella patologia dei tronchi sopra aortici (TSAo). Uno studio epidemiologico condotto in Friuli-Venezia Giulia, su un campione randomizzato di 1800 soggetti, ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa della patologia carotidea con il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa ed i bassi livelli di colesterolo HDL (*high density lipoprotein*), ma non con il diabete. Il diabete sembra invece influenzare la prevalenza di lesioni nelle grandi arterie intracraniche ⁵⁸. L'ECD dei TSAo nei pazienti diabetici con AOP è raccomandato se esistono segni specifici come i soffi laterocervicali, sintomi suggestivi per attacco ischemico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA) o fattori di rischio maggiori per la patologia carotidea.

Raccomandazione 4

Grado C

ECD dei tronchi sopra aortici (TSAo)

Lo studio ECD dei TSAo è raccomandato nei pazienti diabetici con AOP che presentano:

- ipertensione arteriosa;
- soffi carotidei;
- sintomi suggestivi per TIA;
- età > 65 anni;
- età < 65 se presenti fattori di rischio maggiori.

6.1.2 Aorta addominale

La valutazione ECD dell'aorta addominale (sensibilità rispetto all'angiografia e alla TC, molto vicina al 100% ⁵⁹) deve completare tutte le valutazioni dell'asse arterioso degli arti inferiori alla ricerca di dilatazioni aneurismatiche non apprezzabili clinicamente, di importanti lesioni parietali non emodinamiche (rischio di ateroembolia aortica, *blue toe syndrome*) e di stenosi emodinamicamente significative con rischio di trombosi aortica ascendente.

Raccomandazione 5

Grado A - B

Eco-color-doppler aorta addominale

L'ECD dell'aorta addominale è sempre indicato in tutte le valutazioni dell'asse arterioso degli arti inferiori, con l'obiettivo di ricercare:

- dilatazioni aneurismatiche non apprezzabili clinicamente;
- lesioni parietali non emodinamiche con rischio di ateroembolia aortica (*blue toe syndrome*);
- stenosi emodinamicamente significative con rischio di trombosi aortica ascendente.

6.1.3 Arterie renali

Il 30-40% dei pazienti con AOP è portatore di stenosi delle arterie renali, indipendentemente dalla presenza di ipertensione renovascolare ^{60,61}. La valutazione di questo distretto è pertanto da consigliare almeno una volta, nell'iter diagnostico dell'arteriopatia diabetica, e da raccomandare in caso di coesistenza di ipertensione arteriosa o di insufficienza renale.

Raccomandazione 6

Grado C

ECD delle arterie renali

La valutazione delle arterie renali è:

- **raccomandata:** in caso di ipertensione arteriosa, insufficienza renale;
- **consigliata:** almeno una volta nella valutazione del diabetico arteriopatico.



6.1.4 Tripode celiaco-mesenterico

La prevalenza di alterazioni ATS nel tripode celiaco mesenterico è clinicamente poco rilevante; l'esame di questo distretto va eseguito soltanto nel fondato sospetto clinico di *angina abdominalis*.

7. Management dell'arteriopatia lieve/moderata

Il paziente diabetico con AOP lieve ($ABI < 0,9$ ma $> 0,7$) o moderata ($ABI < 0,7$ ma $> 0,5$) deve attuare un preciso programma terapeutico e di sorveglianza, che prevede la totale astensione dal fumo, la correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare modificabili, il controllo dell'iperglicemia, dell'iperlipidemia e dell'ipertensione, nonché un regolare trattamento antiaterotrombotico con farmaci antiaggreganti piastrinici.

La glicemia a digiuno deve essere < 120 mg/dL e quella post-prandiale non deve superare i 180 mg/dL, mantenendo l'emoglobina glicosilata al di sotto di 7 g/dL⁶².

Il colesterolo LDL deve essere mantenuto $< 70-100$ mg/dL, adottando un rigoroso controllo dietetico e una terapia con statine che, oltre ad abbassare significativamente l'ipercolesterolemia, riducono anche la mortalità cardiovascolare indipendentemente dai livelli colesterolemici^{63,64}.

La pressione arteriosa non deve superare i valori di 130/80 mmHg. Il trattamento di prima scelta più di frequente indicato riguarda gli ACE-inibitori. Tra questi, il ramipril alla dose di 10 mg/die è risultato associato a una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e degli episodi di ictus cerebrale e di infarto miocardico, soprattutto nel paziente diabetico^{37,65,66}. Recentemente evidenze importanti sono emerse anche per gli inibitori dell'angiotensina che, oltre ai noti effetti antipertensivi, riportano significativi risultati sull'infiammazione⁶⁷, sulla rigidità parietale arteriosa⁶⁸ e sulla microalbuminuria⁶⁹ dei pazienti diabetici.

Fortemente raccomandato è lo svolgimento di una regolare attività fisica mediante l'adozione di specifici programmi di training fisico consigliato o controllato^{50,51}.

I farmaci antiaggreganti piastrinici trovano indicazione per la loro efficacia nel ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nella prevenzione secondaria in soggetti con malattia aterosclerotica⁷⁰, efficacia peraltro non confermata nella prevenzione primaria⁷¹. In presenza di arteriopatia periferica associata a diabete di tipo 2, alcuni autorevoli organismi scientifici raccomandano un ampio uso dell'aspirina (75-162 mg/die in prevenzione primaria; 75-250 mg/die in prevenzione secondaria⁷²⁻⁷⁴).

Tuttavia i dati più recenti, desunti da studi su arteriopatici con o senza diabete, o diabetici con o senza arteriopatia, suggeriscono che l'uso dell'aspirina non dovrebbe essere generalizzato a tutti i diabetici, ma limitato ai diabetici con cardiovasculopatie o arteriopatie sintomatiche. Infatti, l'efficacia dell'aspirina nell'arteriopatico diabetico o non diabetico, e più generalmente nel diabetico di tipo 2 non necessariamente arteriopatico, è oggi particolarmente dibattuta. In una recente metanalisi (18 studi dal 1966 al 2008, oltre 5000 pazienti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori) l'aspirina da sola o associata a dipiridamolo non ha sortito alcun effetto significativo sulla mortalità totale o cardiovascolare, né sull'infarto miocardico, mentre si è osservata una riduzione significativa del solo ictus cerebrale⁷⁵. Più recentemente, nello studio POPADAP, soggetti con diabete di tipo 2 e arteriopatia periferica asintomatica non hanno ricevuto alcun vantaggio sugli eventi dall'uso dell'aspirina⁷⁶; a conclusioni simili giunge anche un recente studio non ancora pubblicato⁷⁷. Infine, per quanto riguarda il diabete "tout court", senza complicanze cardiovascolari, l'efficacia dell'aspirina non è affatto dimostrata⁷⁸.

Questi dati suggeriscono anzitutto che gli effetti positivi della terapia antiaggregante negli arteriopatici messi in evidenza nella grande metanalisi del 2002⁷⁰, fossero dovuti alla ticlopidina, al clopidogrel⁷⁹ e in parte alla picotamide⁸⁰, piuttosto che all'aspirina.

I risultati deludenti dell'aspirina nel diabete con o senza arteriopatia, sembrano potersi spiegare con una frequente bassa risposta delle piastrine del diabetico all'aspirina (dimostrata peraltro anche per il clopidogrel)⁸¹. Questo fenomeno di "resistenza" sembra legato a svariati fattori come l'aumentato turnover piastrinico, l'iperattività piastrinica residua, e alcuni meccanismi molecolari quali l'iperproduzione di tromboxano ed isoprostani, i fenomeni di glicazione proteica, e le alterazioni enzimatiche del sistema dei citocromi³⁷. Anche il maggiore effetto sulla mortalità negli arteriopatici diabetici di un inibitore diretto del tromboxano, la picotamide rispetto all'aspirina⁸², conferma questa interpretazione. A causa dei fenomeni di resistenza, l'aspirina potrebbe non essere l'antiaggregante ideale per la prevenzione secondaria nei diabetici, e si può prevedere un uso crescente del clopidogrel o, in prospettiva, degli inibitori diretti del tromboxano⁸³. Al trattamento anti-aterotrombotico andrebbero associati farmaci in grado di migliorare la capacità deambulatoria^{22,25}. Tra quelli più utilizzati in Europa si ricordano la pentossifillina (in grado di migliorare la deformabilità eritrocitaria e di ridurre i livelli di fibrinogeno e l'aggregazione piastrinica⁴³), il naftidrofurile (inibitore del recettore della serotonina, che

migliora il metabolismo aerobico dei tessuti ipossici⁸⁴⁻⁸⁵), il buflomedil (inibitore dei recettori α 1- e α 2-adrenergici, dotato anche di attività calcioantagonista⁸⁶), il cilostazolo (inibitore della fosfodiesterasi di tipo III, dotato di attività vasodilatatrice e antiaggregante piastrinica⁸⁷⁻⁸⁹). Tra i farmaci attivi sulla capacità di marcia va segnalata anche la propionil-L-carnitina (PLC) dotata di un meccanismo d'azione metabolico favorente la clearance dell'anomalo accumulo di acilcarnitina che si verifica nel muscolo scheletrico degli arteriopatici (miopatia metabolica)⁹⁰⁻⁹¹, che fornisce un'energia addizionale al muscolo ischemico⁹². Diversi trial ne hanno dimostrato l'efficacia sulla capacità di marcia e sulla qualità di vita dei pazienti con CI⁹³⁻⁹⁵. Uno studio recente ne ha confermato l'efficacia anche nei pazienti con AOP diabetica⁹⁶. Altri farmaci attivi sulla funzione endoteliale, come il mesoglicano⁹⁷ e il sulodexide⁹⁸, hanno mostrato di migliorare la capacità di marcia, ma il numero di pubblicazioni non è sufficiente per una forte raccomandazione.

Nonostante l'AOP lieve o moderata non abbia in genere indicazione a procedure di rivascolarizzazione, in caso di blocchi singoli, emodinamicamente significativi (ABI < 0,6), con lunghezza non superiore a 3,5 cm e buon run-off distale, l'opzione di rivascolarizzazione endovascolare può essere presa in considerazione se l'autonomia di marcia, indipendentemente dall'ACD, è invalidante per la vita di relazione del paziente^a.

Raccomandazione 7

Grado A - B

Management del paziente diabetico con AOP lieve o moderata:

- astensione assoluta dal fumo;
- trattamento aggressivo dell'iperglicemia (glicemia a digiuno < 120 mg/dL, glicemia post-prandiale < 180 mg/dL, emoglobina glicata < 7 g/100dL);
- regolare attività fisica (almeno 30 min al dì) possibilmente preceduta da un programma di training fisico controllato per personalizzare il programma sulle capacità individuali del singolo paziente;
- trattamento antiaterotrombotico con ASA o altri antiplastrinici;
- colesterolo-LDL < 70-100 mg/dL (dieta e statine);
- pressione arteriosa < 130/80 mmHg;
- regolare attività fisica;
- farmaci che migliorano la capacità di marcia.

Raccomandazione 8

Grado B - C

Nell'AOP diabetica lieve o moderata, l'indicazione ad una procedura endovascolare può essere considerata in caso di:

- ABI < 0,6;
- lesione isolata, di lunghezza non superiore a 3,5 cm, con buon run-off;
- ACD invalidante per la vita di relazione del paziente.

Il paziente con arteriopatia lieve e con parametri anatomico-funzionali stabili dopo due controlli consecutivi, deve essere rivalutato annualmente mediante la misura dell'ABI e l'esecuzione di un ECD. La sorveglianza deve essere semestrale in caso di arteriopatia moderata. In caso di un quadro clinico in evoluzione il controllo clinico e strumentale specialistico deve essere eseguito al massimo entro un mese⁴²⁻⁴³.

8. Valutazione di 3° livello

Un ABI < 0,5 indica chiaramente la presenza di un'AOP severa, che se associata a dolori a riposo e lesioni ischemiche cutanee configura il quadro della CLI. Nel paziente diabetico, tuttavia, la presenza di un ABI < 0,5 anche senza dolori a riposo e lesioni cutanee indica un quadro di possibile perfusione critica.

^a Il concetto di invalidità o claudicazione invalidante è spesso utilizzato erroneamente come sinonimo di claudicazione severa. La severità del quadro clinico è un dato oggettivo, misurabile (ABI < 0,5 o ACD < 100 m), mentre l'invalidità è una caratteristica soggettiva. Un'ACD di 100 m per un settimana può essere perfettamente compatibile con una buona qualità di vita, mentre un'ACD di 150 m può essere invalidante per un cinquantenne⁴³.



Questi quadri clinici necessitano di procedure diagnostiche importanti ed urgenti, che richiedono la cosiddetta “presa in carico del paziente”. Il MMG dovrà inviare il paziente ad una struttura specialistica ospedaliera dedicata alle malattie vascolari in grado di attuare in breve tempo tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche necessarie.

L'obiettivo principale della valutazione di 3° livello è la determinazione del grado di criticità dell'arto per definire la possibilità di guarigione e il più appropriato management. Essa si realizza mediante la valutazione morfologica ed emodinamica dell'asse arterioso, la determinazione del grado di ischemia cutanea e la valutazione delle lesioni cutanee eventualmente presenti.

La valutazione morfologica ed emodinamica dell'asse arterioso si avvale dell'ECD e di altre metodiche di imaging vascolare. Il grado di ischemia cutanea si determina mediante la misura dell'ossimetria transcutanea. Alle lesioni cutanee è dedicato il paragrafo 10.

La priorità di esecuzione delle varie procedure non può essere predeterminata, essa dipende dalla peculiarità del quadro clinico e dalle risorse disponibili presso la struttura; è tuttavia raccomandabile che i pazienti con AOP severa e CLI siano trattati in strutture altamente specializzate.

Raccomandazione 9

Grado A

Un ABI < 0,5 indica la presenza di un'AOP severa e, anche se non associata a dolori a riposo e lesioni ischemiche cutanee (CLI), configura un quadro di criticità di perfusione d'arto.

Il paziente va avviato con sollecitudine alla valutazione di 3° livello.

Obiettivo	Esami
Valutazione morfologica ed emodinamica	ECD e altre metodiche di imaging vascolare
Determinazione del grado di ischemia cutanea	Ossimetria transcutanea
Valutazione delle eventuali lesioni cutanee	Criteri PEDIS P - perfusione E - estensione D - <i>depth</i> (profondità) I - infezione S - sensibilità

8.1 Eco-color-doppler

L'ECD, come ricordato nel paragrafo 6, deve definire accuratamente il quadro anatomico ed emodinamico complessivo. Nella maggior parte dei casi l'esame metterà in evidenza lesioni stenostrofittive multiple ed estese. Per agevolare la successiva scelta terapeutica si suggerisce il seguente inquadramento:

- lesioni singole o doppie sequenziali, aorto-iliache, iliaco-femorali, femoro-poplitee, con buon run-off;
- lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare visibile e run-off buono o soddisfacente;
- lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare non visibile e scarso run-off⁹⁹.

Raccomandazione 10

Grado A

Nella valutazione di 3° livello, l'ECD estensivo delle arterie dell'arto deve consentire l'inquadramento anatomico ed emodinamico in una delle seguenti categorie:

- lesioni stenostrofittive singole o sequenziali, con buon run-off;
- lesioni stenostrofittive multiple ed estese, con run-off buono o soddisfacente;
- lesioni stenostrofittive multiple ed estese, con run-off scarso o assente.

8.2 Ossimetria transcutanea

L'ossimetria transcutanea (TcPO₂) è l'esame accreditato internazionalmente per la valutazione della perfusione cutanea ^{33 100}. Può essere misurata lungo tutta la superficie cutanea dell'arto inferiore, ma la sede di riferimento su cui basare le scelte terapeutiche è l'avampiede.

Tutti i diabetici con ABI < 0,5, dolori a riposo o lesioni cutanee dovrebbero eseguire la misura, con il duplice obiettivo di valutare il grado di compromissione della perfusione e le possibilità di guarigione delle lesioni. Una TcPO₂ < 20-25 mmHg conferma la severità dell'AOP e la criticità della perfusione cutanea. Il giudizio clinico può essere facilitato dalla contemporanea misura transcutanea dell'anidride carbonica (TcPCO₂) (cfr. paragrafo 11).

Raccomandazione 11

Grado A

La misura della TcPO₂ va eseguita nei pazienti diabetici con ABI < 0,5, se coesistono:

- dolori a riposo;
- lesioni trofiche cutanee (gangrena).

Obiettivo della misura sono la valutazione della perfusione cutanea e delle possibilità di guarigione delle lesioni. Un valore di TcPO₂ < 20-25 mmHg conferma la severità dell'AOP.

Come ricordato nel paragrafo 3, il paziente diabetico può presentare lesioni cutanee agli arti inferiori di origine non ischemica (neuropatica o traumatica), con scarsa tendenza alla guarigione a causa della glicazione proteica, della carenza dei fattori di crescita e/o della presenza di infezione. L'ossimetria transcutanea, come suggerito dalla flow-chart della Figura 1, è indicata in tutti i casi di lesioni cutanee, anche in assenza di dolori a riposo, per confermare o escludere la natura ischemica della lesione.

Raccomandazione 12

Grado C

Tutti i pazienti diabetici con ulcere cutanee agli arti inferiori, anche in assenza di dolori a riposo, dovrebbero eseguire una misura della TcPO₂ per confermare o escludere la natura ischemica della lesione.

La presenza di dolori a riposo che richieda regolare somministrazione di analgesici, con TcPO₂ < 25 mmHg, associati o meno a lesioni ischemiche cutanee, configura la diagnosi di CLI ²¹.

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

Raccomandazione 13

Grado A

La diagnosi di CLI in diabetico (piede diabetico ischemico) va posta in caso di:

- lesioni arteriose documentate (ECD e/o altro imaging vascolare);
- TcPO₂ < 25 mmHg;
- dolori a riposo che richiedono regolare somministrazione di analgesici, indipendentemente dalla presenza di lesioni cutanee.

L'opzione terapeutica primaria è la rivascolarizzazione.

8.3 Metodiche di imaging

Oltre all'ECD, le altre metodiche di imaging vascolare sono l'angiografia, l'angio-risonanza magnetica (angio-RM) e l'angio-tomografia computerizzata (angio-TC).

L'angiografia è da riservare esclusivamente alla fase "pre-rivascolarizzazione", eseguita contestualmente alla procedura endovascolare o di chirurgia aperta. Il suo impiego in fase di "studio diagnostico del paziente" è di fatto molto raro. Quando indicata, deve essere eseguita per via arteriosa e con tecnica digitalizzata, ed essere molto selettiva ed acquisire immagini anche in tempi lunghi per visualizzare tutte le porzioni distali delle arterie tibiali e l'arcata plantare.

Le metodiche da preferire come completamento dello studio ECD sono l'angio-RM e l'angio-TC.

L'angio-RM studia molto bene l'aspetto perfusivo dell'asse arterioso ed è indicata per lo studio dell'inflow aorto-iliaco quando le informazioni ECD sono al riguardo carenti, o quando si desidera avere una visione d'insieme dell'asse arterioso.

L'angio-TC, al contrario, studia molto bene la parete arteriosa e dunque è molto importante per pianificare le strategie e le tattiche di rivascolarizzazione, soprattutto endovascolare (utilizzo di stent, angioplastica sottointimale). La sensibilità nella definizione del tratto sotto popliteo, però, rimane ancora inferiore a quella dell'angiografia.

Tutte queste metodiche utilizzano dei mezzi di contrasto, il gadolinio per l'angio-RM e i mezzi di contrasto iodati (ionici e non ionici) per l'angio-TC e l'angiografia.

Il gadolinio non dovrebbe essere somministrato in pazienti con funzione renale severamente compromessa (*glomerular filtration rate*, GFR < 30 ml/min), nei soggetti che devono essere sottoposti a trapianto renale o di fegato, e nei pazienti in dialisi, per il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)^b.

L'uso di mezzi di contrasto iodati è sconsigliato in caso di valori di creatininemia > 350 µmol/L. La stimolazione della diuresi mediante adeguata idratazione minimizza i rischi nefrotossici da contrasto.

Raccomandazione 14

Grado C

Imaging radiologico

- L'arteriografia selettiva dell'intero asse arterioso dell'arto, con visualizzazione delle parti distali delle arterie di gamba e dell'arcata plantare, è indicata nella fase pre-rivascolarizzazione e sovente è eseguita contestualmente alla procedura.
- L'angio-RM è indicata nello studio della perfusione dell'arto, particolarmente quando l'inflow aortoiliaco non è ben desumibile dallo studio ECD. La sua esecuzione è controindicata in pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min).
- L'angio-TC è indicata nello studio della parete arteriosa per pianificare le strategie e le tattiche di rivascolarizzazione, soprattutto endovascolare.

L'esecuzione di angiografia e l'angio-TC è sconsigliata nei pazienti con creatininemia > 350 µmol/L. Nei 30 min che precedono la procedura e nelle 4 ore che seguono è consigliato eseguire un'adeguata idratazione con soluzione salina addizionata con n-acetil-cisteina (150 mg/kg in 500 ml 30 min prima, e 50 mg/kg in 500 ml nelle 4 ore successive).

Per la prevenzione dei danni da mezzo di contrasto iodato si può utilizzare la n-acetil-cisteina per os (600 mg ogni 12 ore, il giorno precedente ed il giorno dell'esame)¹⁰¹.

La n-acetil-cisteina può essere utilizzata anche per via endovenosa. Uno studio di confronto (150 mg/kg di n-acetil-cisteina in 500 ml di soluzione salina 30 min prima dell'angiografia, seguita dalla somministrazione di 50 mg/kg in

^b Fibrosi sistemica nefrogenica: comparsa sulla pelle di chiazze rosse o brune o di papule. La pelle degli arti (talvolta anche tronco) si presenta ispessita e legnosa al tatto e può assumere l'aspetto a buccia d'arancia. Sono stati descritti dolore a mani e piedi, con formazioni di vesciche. È possibile siano colpiti anche altri organi come polmoni, fegato, muscoli, cuore. In circa il 5% dei pazienti la malattia ha uno sviluppo molto rapido e progressivo, talvolta con esito fatale. Non sono descritti casi di insorgenza di fibrosi sistemica nefrogenica in pazienti con funzionalità renale normale.

500 ml di soluzione salina per 4 giorni) ha mostrato un'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto pari al 5%, significativamente < 21% riscontrato nel gruppo di controllo (solo idratazione con soluzione salina; $p = 0,045$, rischio relativo = 0,28) ¹⁰².

Sebbene una metanalisi del 2004 ¹⁰³ concluda che sono necessari ulteriori lavori per suggerire routinariamente lo schema su indicato, la sua adozione è suggerita nei diabetici con creatininemia > 1,7 mg/dL o 350 $\mu\text{mol/L}$.

9. Management dell'arteriopatia severa

La rivascularizzazione (endovascolare o chirurgica) è l'opzione terapeutica prioritaria in caso di arteriopatia severa e CLI, anche nel paziente diabetico. Tuttavia, anche se tecnicamente possibili, non sempre le procedure di rivascularizzazione sono consigliate, a causa di condizioni emodinamiche poco favorevoli.

In caso di lesioni emodinamiche singole o doppie sequenziali, aorto-iliache, iliaco-femorali, femoro-poplitee, con buon run-off, associate a dolori a riposo, piccole ulcere cutanee, necrosi digitali o anche dell'avampiede, è indicata la rivascularizzazione primaria.

In caso di lesioni emodinamiche multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare visibile e soddisfacente run-off (condizione emodinamica favorevole), associate a dolori a riposo e lesioni ischemiche cutanee poco estese o interessanti soltanto le dita, è indicato un trattamento farmacologico conservativo, riservando la rivascularizzazione come opzione secondaria in caso di insuccesso.

Se al suddetto quadro emodinamico favorevole si associa una gangrena dell'avampiede è indicata la rivascularizzazione prioritaria, associata all'amputazione dell'avampiede e seguita da un trattamento farmacologico intensivo.

In caso di lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare non visibile e scarso run-off, associato a necrosi digitale o dell'avampiede, è indicato il trattamento farmacologico conservativo, associato all'amputazione delle parti necrotiche ⁹⁹.

Raccomandazione 15

Grado C

Management della CLI

Emodinamica	Clinica	Trattamento
Lesioni singole o doppie sequenziali, aorto-iliache, iliaco-femorali, femoro-poplitee, con buon run-off (emodinamica favorevole)	<ul style="list-style-type: none"> Dolori a riposo Piccole ulcere cutanee Necrosi digitali Necrosi dell'avampiede 	<ul style="list-style-type: none"> Rivascularizzazione primaria
Lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare visibile e soddisfacente run-off (emodinamica favorevole)	<ul style="list-style-type: none"> Dolori a riposo Piccole ulcere cutanee Necrosi digitali minime 	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento farmacologico intensivo Rivascularizzazione in caso di insuccesso del trattamento conservativo
Lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare visibile e soddisfacente run-off (emodinamica favorevole)	<ul style="list-style-type: none"> Necrosi avampiede 	<ul style="list-style-type: none"> Rivascularizzazione primaria Amputazione avampiede Trattamento farmacologico intensivo
Lesioni multiple ed estese, aortiche, iliache, femorali, poplitee e delle arterie di gamba, con arco plantare non visibile e scarso run-off (emodinamica sfavorevole)	<ul style="list-style-type: none"> Dolori a riposo Necrosi digitale Necrosi avampiede 	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento farmacologico intensivo Tentativo di rivascularizzazione in caso di insuccesso del trattamento conservativo Eventuale amputazione maggiore



9.1 Trattamento conservativo

Come detto nel paragrafo precedente, la rivascolarizzazione (endovascolare o chirurgica) è l'opzione terapeutica prioritaria dell'AOP severa e della CLI. Esistono tuttavia pazienti nei quali la rivascolarizzazione non è possibile o consigliabile, per cause tecniche (per il vero rare), per elevato rischio di fallimento della procedura (cfr. raccomandazione 15), per severa comorbilità, per elevata compromissione delle condizioni generali (ridotto livello di autonomia). In questi pazienti è indicato un trattamento conservativo (TASC 1 e 2)^{22 25}.

La maggior parte degli studi sul trattamento conservativo della CLI ha utilizzato i prostanoidi, somministrati in un unico ciclo di 4 settimane. Anche nello studio ICAI¹⁰⁴, il principale per ampiezza del campione e disegno dello studio, non sono disponibili indicazioni relative al trattamento che segue al ciclo terapeutico e all'outcome a medio lungo termine. In Italia, uno studio retrospettivo sulla casistica di tre U.O. di Angiologia ha segnalato che la ripetizione dei cicli terapeutici nei pazienti che dopo il primo ciclo non guariscono completamente, ma al contempo non peggiorano (CLI persistente secondo la categoria di ICAI) migliora l'outcome a lungo termine, con significativo aumento del numero di arti salvati^{105 106}.

La migliore qualità di questi risultati sembra legata al tipo di management del paziente, piuttosto che al farmaco in sé.

Raccomandazione 16

Grado C

Trattamento conservativo

I pazienti con CLI con arto vitale, nei quali le procedure di rivascolarizzazione non sono consigliate (per rischio elevato di fallimento e di amputazione, severa comorbilità, condizioni generali compromesse), o hanno precedentemente fallito, dovrebbero esseri presi in carico da adeguate strutture in grado di attuare un trattamento intensivo ed un rigoroso follow-up della CLI (cfr. Tab. III, IV).

Si tratta di pazienti molto fragili che richiedono un'assistenza molto articolata (ambulatoriale, ricovero diurno, ricovero ordinario) con passaggio dall'una all'altra tipologia anche in tempi molto brevi. Per questi pazienti è necessaria la cosiddetta "presa in carico" da parte di una struttura dedicata, in grado di fornire tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche di volta in volta necessarie, e soprattutto di assicurare un adeguato e attento follow-up.

Le strutture di riferimento per il trattamento conservativo dell'AOP severa e della CLI, devono essere totalmente dedicate al trattamento delle malattie vascolari (U.O. di Angiologia o Medicina Vascolare), con pronta disponibilità di posti letto e strettamente collegate con équipe radiologiche e chirurgiche, oltre che con altri specialisti.

Il paziente "preso in carico" e/o i suoi familiari dovrebbero essere adeguatamente istruiti sui principali segni e sintomi di peggioramento del quadro clinico (aumento del dolore, peggioramento delle lesioni ischemiche) e l'unità di cura dovrebbe disporre di un "call service" dedicato. Il follow-up dovrebbe prevedere un colloquio telefonico quindicinale ed un controllo clinico e strumentale almeno una volta al mese (Tab. III).

TABELLA III.

Strutture ospedaliere di riferimento per la presa in carico dei pazienti con CLI.

Caratteristiche	<ul style="list-style-type: none"> • Dedicate totalmente al trattamento delle malattie vascolari (U.O. Complesse o Semplici di Angiologia o Medicina Vascolare) • Pronta disponibilità di posti letto per ricovero diurno o ordinario • Day service dedicato ai pazienti con CLI • Stretto collegamento operativo con chirurgia vascolare, angioradiologia, altre specialità (cardiologia, diabetologia, chirurgia plastica, ecc.)
Organizzazione	<ul style="list-style-type: none"> • Istruzione del paziente preso in carico e dei familiari sui principali segni e sintomi di peggioramento (aumento del dolore, peggioramento delle lesioni ischemiche) • Call service dedicato ai pazienti in follow-up • Controllo telefonico quindicinale dei pazienti in follow-up • Controllo clinico e strumentale mensile

Gli obiettivi del trattamento conservativo e le relative strategie terapeutiche sono indicate nella Tabella IV.

TABELLA IV.
Obiettivi e strategia del trattamento conservativo della CLI.

Obiettivi	Controllo del dolore	
	Prevenzione dell'amputazione	
	Guarigione (o significativo miglioramento) delle lesioni cutanee	
	Prolungamento della sopravvivenza, riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (stroke, infarto e morte improvvisa)	
Terapie	Idratazione adeguata	Ottenere un normale bilancio idroelettrolitico ed un ematocrito fisiologico
	Trattamento ottimale di tutte le comorbidità Valutazione dell'aspettativa di vita, e livello di autonomia	Ipertensione Scompenso cardiaco Insufficienza renale Ictus invalidante Neoplasie
	Prostanoidi (cicli di 3-4 settimane)	PGE1 (60-100 mcg/die) Iloprost (0,5-2,0 ng/kg/min/6-9 ore)
	Eparina (non frazionata o BPM)	Prevenzione della trombosi e della microtrombosi (anche associata ad antiaggreganti, se non controindicati)
	Anticoagulanti orali	Se già presenti in terapia (fibrillazione atriale, precedenti tromboembolici, trombofilia) vengono mantenuti
	Analgesici centrali	Somministrati con regolarità per via venosa, transdermica o con pompa elastomerica
	Antibiotici	Per via sistemica, in caso di infezione o lesioni cutanee infette (previo antibiogramma)
	Medicazione delle lesioni cutanee	Medicazioni occlusive e semioclusive (cfr. raccomandazione 19)
	Elettrostimolazione midollare	Mantenimento di una stabile analgesia; svezzamento dagli oppiacei o dai prostanoidi
	Ossigenoterapia iperbarica	Stimolazione della proliferazione dei fibroblasti (ove non sussistano controindicazioni specifiche)
	Follow-up	Controlli clinici e strumentali mensili (più frequenti in caso di peggioramento recente o instabilità clinica)
	Nuovo ciclo con prostanoidi	Alla ricomparsa del dolore a riposo e in caso di peggioramento delle lesioni ischemiche

Lo studio osservazionale SIAPAV-CLINOREV¹⁰⁷, in corso di pubblicazione ed uno studio monocentrico che ha utilizzato la medesima tipologia di management¹⁰⁸, confermano l'utilità della strategia suggerita, riportando un'incidenza di amputazione del 9% (a 2 anni) e una mortalità del 13% a un anno che raggiunge il 24% a 2 anni, con valori inferiori a quelli riferiti dalla TASC 2²⁵.

10. Ulcere diabetiche

10.1 Patogenesi, classificazione e valutazione clinica

Le lesioni cutanee degli arti inferiori del diabetico (ulcere diabetiche) si manifestano per il concorso di due o più fattori patogenetici, la vasculopatia, la neuropatia e l'infezione, anche se quest'ultima sembra essere piuttosto una complicanza dell'ulcera che non causa stessa della lesione (Fig. 2). Le ulcere da infezione primitiva sono le meno frequenti e sono correlate più con una scarsa igiene personale che non con la malattia in sé.

Ischemia, neuropatia e infezione sono dunque la triade fisiopatologica e clinica del "Piede Diabetico", definito dall'Or-

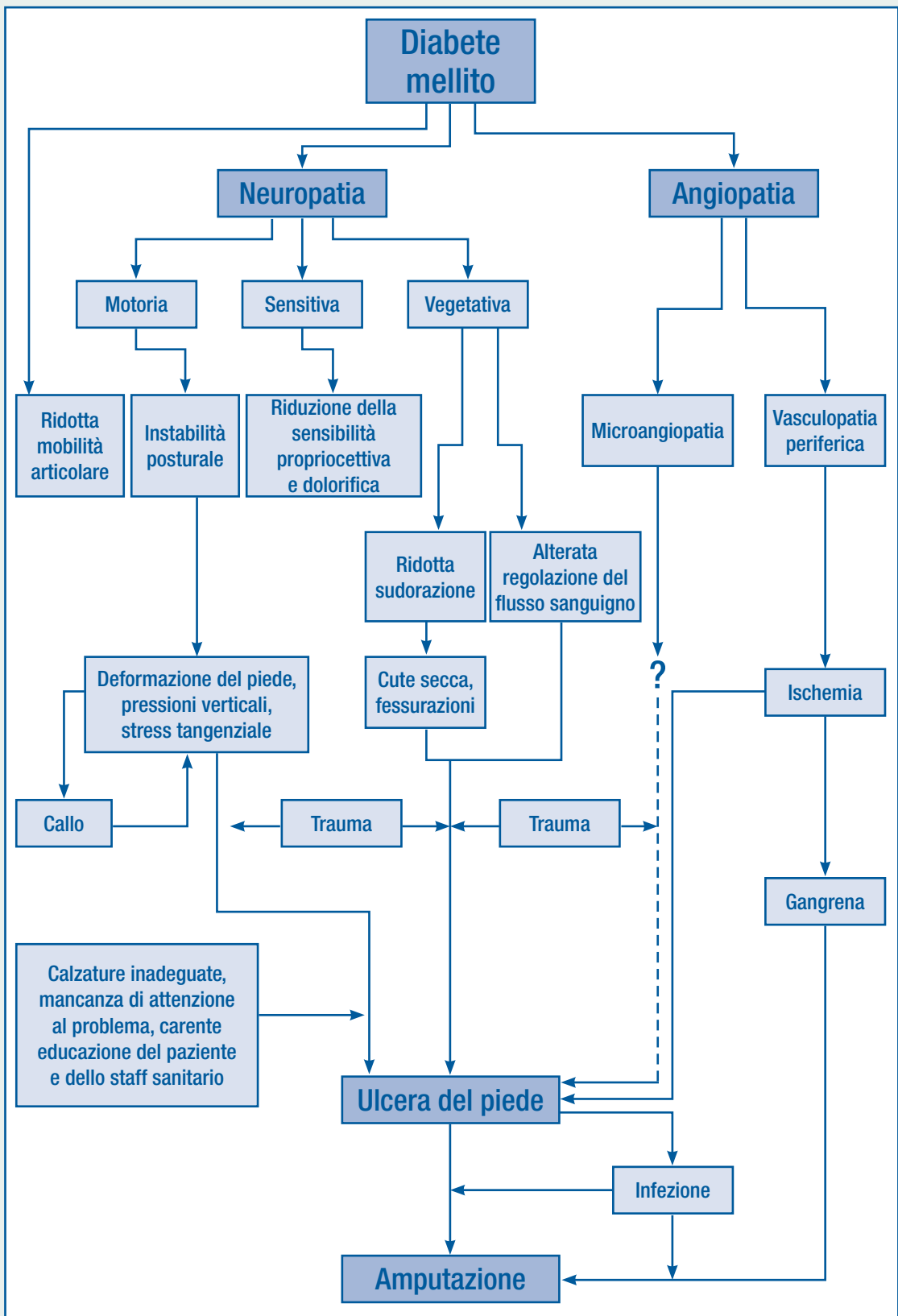


Figura 2
Patogenesi dell'ulcera diabetica.

ganizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come “una condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione dei tessuti profondi, associati ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori”. La tendenza attuale è quella di modificare la definizione in “piede con alterazioni anatomico-funzionali determinate dall'AOP e/o dalla neuropatia diabetica” includendo in essa, con chiara finalità di prevenzione, non solo i pazienti con lesione in atto ma anche quelli a rischio di ulcerazione.

La classificazione più utilizzata è quella di Wagner (1981) (Tab. IV), ma sarebbe preferibile utilizzare quella della *Texas Wound Classification System* (1996) (Tab. V) che nella stadiazione enfatizza particolarmente l'infezione, l'ischemia e richiede un'approfondita valutazione delle strutture anatomiche coinvolte.

TABELLA V.
Texas Wound Classification System (da Lavery 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

Indipendentemente dalla classificazione adottata e, per certi versi, indipendentemente anche dalla condizione di diabete mellito, la corretta stadiazione di un'ulcera cutanea non può prescindere da un preciso e dettagliato esame clinico. Al fine di evitare di dimenticare alcuni particolari si suggerisce di seguire lo schema PEDIS (perfusion, estensione, profondità (*depth*), infezione, sensibilità) (Tab. VI).

Un'infezione di grado 2 e 3 all'esame clinico indica chiaramente la presenza nella lesione di una carica batterica clinicamente significativa, che richiede adeguata antibiotico-terapia. La carica batterica è un parametro microbiologico che tiene conto del numero di colonie presenti nel tessuto e del numero di colonie necessarie a determinare lo stato infettivo. Più di 30 colonie per grammo di tessuto sono il cut-off convenzionale oltre il quale l'infezione è considerata clinicamente rilevante. Il parametro, importante nell'esecuzione di studi clinici sul trattamento antibiotico, non è tra quelli da richiedere nella pratica clinica. Il dato clinico di un'infezione di grado 2-3 è sufficiente per intraprendere il trattamento antibiotico, che deve essere attuato per via sistemica, scegliendo l'antibiotico in base all'antibiogramma. Il trattamento topico, infatti, rischia di indurre un'importante resistenza. Durante la terapia antibiotica i controlli colturali possono evidenziare la presenza di Gram-negativi^{109 110}.

Raccomandazione 17

Grado C

Classificazione e semeiotica dell'ulcera

Le ulcere diabetiche dovrebbero essere classificate secondo la classificazione di Wagner o il *Texas Wound Classification System*.

La valutazione clinica dell'ulcera dovrebbe prendere in considerazione la perfusione, l'estensione, la profondità, l'infezione e la sensibilità.

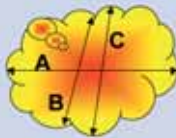
Raccomandazione 18

Grado B

Terapia antibiotica

Un'infezione di grado 2 e 3 richiede un trattamento antibiotico mirato (antibiogramma), realizzato per via sistemica.

TABELLA VI.**Schema PEDIS (valutazione delle ulcere cutanee).**

P	Perfusione	<p>Grado 1: assenza di sintomi o segni dell'AOP</p> <ul style="list-style-type: none"> • polsi pedidi e tibiali presenti • ABI > 0,9 • TcPO₂ > 60 mmHg <p>Grado 2: sintomi o segni dell'AOP lieve-moderata</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI < 0,9 • TcPO₂ < 60 mmHg <p>Grado 3: ischemia critica (rischio elevato di amputazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PA caviglia < 50 mmHg • TcPO₂ < 30 mmHg 	
E	Estensione	<p>(Area della lesione ulcerativa, da misurare dopo la detersione)</p> <p>Margine esterno: limite con pelle sana</p> <ul style="list-style-type: none"> • Planimetria su lucidi superficie = diametro maggiore [A] moltiplicato per il diametro più grande [C] tra quelli perpendicolari al diametro maggiore • Planimetria computerizzata su imaging fotografico 	
D	Profondità (Depth)	<p>Grado 1: ulcera superficiale, a tutto spessore, senza infiltrazione in alcuna struttura più profonda del derma</p> <p>Grado 2: ulcera profonda, infiltrata al di sotto del derma nelle strutture sottocutanee, interessando fascia, muscolo e/o tendini</p> <p>Grado 3: interessamento di tutti gli strati più profondi del piede, incluse ossa e articolazioni</p>	
I	Infezione	<p>Grado 1: nessun sintomo o segno di infezione</p> <p>Grado 2: infezione che interessa pelle e sottocute</p> <p>Presenza di almeno due delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gonfiore, edema, indurimento • eritema > 0,5-2 cm intorno all'ulcera • fragilità cutanea localizzata e/o dolore • calore localizzato • secrezione purulenta <p>Grado 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infezione che interessa le strutture profonde ed il sottocute (ascessi, osteomieliti, artriti settiche, fasciti) • eritema > 2 cm oltre i bordi dell'ulcera • assenza di risposta infiammatoria sistemica <p>Grado 4: segni del Grado 3 +</p> <ul style="list-style-type: none"> • febbre settica • tachicardia, iperpnea • leucocitosi (10% di forme immature) 	
S	Sensibilità	<p>Grado 1: nessuna perdita di sensibilità protettiva</p> <p>Grado 2: perdita di sensibilità protettiva</p> <p>Assenza di percezione ad almeno uno dei test seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • assenza di sensibilità alla pressione (monofilamento da 10 g) in 3 siti su 6 della pianta del piede • assenza di sensibilità alla vibrazione applicata sull'alluce (diapason 128 Hz o biotensiometro) 	

10.2 Management dell'ulcera diabetica

La prima fase del trattamento dell'ulcera è la detersione. Tutti i tessuti necrotici (cute, sottocute, tendini, fasce, legamenti, frammenti di osso) vanno accuratamente rimossi con un débridement chirurgico in sala operatoria, seguito da periodiche revisioni a letto del paziente. Le strutture neuro-vascolari vitali vanno rispettate il più possibile¹¹¹. Se non è possibile rimuovere tutti i tessuti la detersione chirurgica può essere facilitata dall'impiego di medicazioni occlusive che esaltano la proteolisi tissutale endogena (detersione autolitica). La detersione chimica e gli antibiotici per uso topico non sono raccomandati¹¹². La detersione enzimatica esogena (collagenasi, tiopronina, papaina) è poco utilizzata a causa della rapida inattivazione che rende necessaria un'applicazione due volte al dì, e per la possibile attività allergiz-

zante¹¹³⁻¹¹⁵. La detersione meccanica ad ultrasuoni o idrogetto è un metodo efficace ma ancora costoso. La detersione biologica con larva di farfalla (*Lucilia sericata*) sembra un metodo promettente ma ancora privo di adeguate prove di efficacia su ampi numeri¹¹⁶. Le larve rispettano il tessuto sano ma sembrano particolarmente voraci di tessuto necrotico e potrebbero essere molto utili se associate alla detersione autolitica delle medicazioni occlusive¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Dopo ogni intervento di detersione la lesione va medicata quotidianamente, detergendo accuratamente con soluzioni saponose (clorexidina 1%), irrigazione con soluzione di iodio povidone 3%, lavaggio con soluzione fisiologica, tamponare con garza iodoformica o garze imbevute con iodio povidone o clorexidina diluiti.

Appena i segni locali di infiammazione ed infezione si sono attenuati le medicazioni vanno eseguite ogni due o tre giorni applicando, dopo le irrigazioni con soluzione fisiologica, le medicazioni avanzate (spugne di poliuretano, idrogel, film idrocolloidali o in poliuretano) più idonee, scelte in base alle condizioni locali.

Un eccesso di essudato va trattato con alginati e schiume di poliuretano, in caso di essudato meno intenso sono da preferire gli idrocolloidi, mentre in caso di essudato scarso vanno impiegati gli idrogel o i film di poliuretano. Nelle lesioni profonde (grado 2-3) si usano le schiume, gli alginati, gli idrogel o le medicazioni granulari idroattive. Nelle ulcere molto secche sono da preferire gli idrogel.

Queste medicazioni si sono dimostrate eccellenti nel mantenere umido il microclima locale, nell'adsorbire gli essudati fibrinosi ed i materiali necrotici che dovessero ancora formarsi e nel realizzare un'affidabile barriera verso le infezioni¹²⁰⁻¹²⁶.

Raccomandazione 19

Grado B

Trattamento locale dell'ulcera

La detersione dei tessuti necrotici deve essere il più ampia possibile, iniziata con il currettaggio chirurgico si avvale anche di altri presidi facilitativi dall'impiego di medicazioni avanzate che mantengano umido l'ambiente di medicazione.

Débridement	Chirurgico o autolitico (medicazioni occlusive)	
Medicazioni occlusive (infezione gr. 2-3)	<ul style="list-style-type: none"> Detergere con clorexidina 1% o iodio povidone 3% Lavare con soluzione fisiologica Tamponare con garza iodoformica o garza imbevuta di clorexidina o iodio povidone 	
Medicazioni (infezione gr. 1)	Essudato in eccesso	<ul style="list-style-type: none"> Alginati Schiume di poliuretano
	Essudato meno intenso	<ul style="list-style-type: none"> Idrocolloidi
	Essudato scarso	<ul style="list-style-type: none"> Idrogel Film di poliuretano
	Lesioni molto secche	<ul style="list-style-type: none"> Idrogel
	Lesioni profonde (grado 2-3)	<ul style="list-style-type: none"> Medicazioni granulari idroattive Schiume, alginati, idrogel

La fase finale del trattamento delle ulcere è mirata alla riepitelizzazione. Le piccole lesioni digitali non di rado riepitelizzano spontaneamente, soprattutto se l'ischemia è stata trattata con successo, ma lesioni più estese possono richiedere l'impiego di ulteriori presidi.

Tra questi le Linee Guida del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)¹²⁷ citano il fattore di crescita di derivazione granulocitaria (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) e il sulodexide. Quest'ultimo in uno studio pilota sul piede diabetico ha mostrato di ridurre i tempi di guarigione dell'ulcera diabetica (46 giorni) rispetto al placebo (63 giorni)¹²⁸. Anche il fattore di crescita di derivazione piastrinica (*platelet-derived growth factor* (PDGF)-BB umano ricombinante) ha mostrato una discreta efficacia ma non è stato ampiamente adottato nella pratica clinica¹²⁹. Gli inibitori delle metallo-proteinasi non hanno mostrato nel trattamento delle lesioni diabetiche la medesima efficacia riscontrata nel trattamento delle ulcere venose¹³⁰.

Al momento i presidi maggiormente utilizzati sono l'innesto autologo di fibroblasti e cheratinociti del paziente opportunamente coltivati, l'innesto di cute omologa (banca della cute), il derma artificiale e l'innesto autologo.

L'innesto di cute omologa, dopo accurato curretage chirurgico, favorisce la granulazione e la neovascolarizzazione. In breve tempo va in necrosi lasciando un fondo ben granuleggiante su cui va applicato l'innesto autologo.

Il derma artificiale (connettivo acellulare bovino o da squalo su supporto di silicone) può essere utilizzato anche su superfici avascolari (copertura di tendini e ossa) in quanto viene colonizzato da neovasi provenienti dai tessuti vicini. A vascolarizzazione completa si rimuove il silicone e, se necessario, si procede all'innesto autologo. Sembra che la cute riparata con questo sistema sia più funzionale e meno sclerotica rispetto alla procedura con cute omologa^{131 132}.

11. Cenni sulle procedure

11.1 Misura dell'ABI

La misura si esegue a paziente supino e a riposo da almeno dieci minuti. Le pressioni vengono rilevate con metodo sfigmomanometrico posizionando il manicotto sulle braccia e al terzo inferiore della gamba, e utilizzando come rilevatore una sonda Doppler cw portatile con la quale si focalizzano di volta in volta le arterie brachiale, tibiale posteriore e pedidia di entrambi i lati.

La sequenza di misurazione consigliata è la seguente:

1. PA braccio destro;
2. PA caviglia destra (tibiale posteriore e pedidia);
3. PA braccio sinistro;
4. PA caviglia sinistra (tibiale posteriore e pedidia).

L'ABI si calcola dividendo il maggior valore misurato alla caviglia destra e sinistra per il maggior valore misurato alle braccia (Fig. 3).



Figura 3

Misurazione della pressione arteriosa alla caviglia con metodo ascoltorio (Doppler cw portatile).

Misura pletismografica dell'ABI

La misura può essere eseguita utilizzando un pletismografo con manicotti posizionati come già descritto e utilizzando come rilevatore dei sensori pletismografici posizionati in corrispondenza dell'arteria brachiale e degli alluci (Fig. 4).

I valori delle misure della pressione alla caviglia, rilevata con metodo Doppler, e al braccio con metodo pletismografico e ascoltorio sono sovrapponibili¹³³ (Fig. 5).



Figura 4

Misurazione della pressione arteriosa alla caviglia con metodo pletismografico.

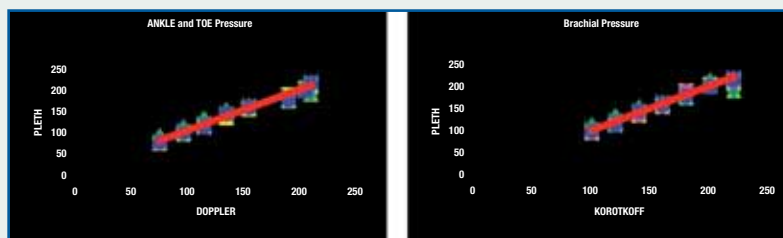


Figura 5

Correlazioni tra la pressione alla caviglia misurata con metodo doppler vs. pletismografia (sinistra) e tra pressione brachiale misurata con metodo ascoltorio vs. pletismografia.

Questa procedura può essere affidata a personale infermieristico opportunamente addestrato, riducendo i tempi per lo screening sia in ambiente angiologico sia in ambiente diabetologico.

11.2 Misura della capacità di marcia

La riduzione della capacità deambulatoria è uno dei criteri in base al quale il MMG decide di sottoporre il paziente diabetico alla misura dell'ABI (cfr. paragrafo 4, Fig. 1). Poiché la CI come rilievo clinico anamnestico è di scarso significato nel paziente diabetico è opportuno utilizzare una procedura più obiettiva.

Oltre che per la valutazione dell'handicap, la valutazione della capacità deambulatoria è utile per monitorare la stabilità, il miglioramento o il peggioramento dell'AOP.

Il metodo più accreditato è l'esecuzione del test del cammino su tappeto rotante (*Treadmill test*) che tuttavia presenta



Grado 3 Stenosi comprese tra il 25 e il 50% (stenosi ai limiti della significatività emodinamica)

Le irregolarità parietali e le placche sono molto evidenti all'osservazione morfologica, tuttavia il criterio diagnostico più accurato rimane l'analisi dello spettro.

La velocità di picco aumenta in misura > 30% dei valori normali. Un elemento velocimetrico molto indicativo è rappresentato dalla perdita dell'intermittenza del flusso, con presenza di un flusso continuo, anche di modesta entità e con morfologia globale dell'onda del tutto conservata. Il "flow pattern" globale dell'onda velocimetrica non è alterato né prossimalmente né distalmente. La "mean velocity" dell'analisi spettrale può essere ridotta.

Grado 4 Stenosi comprese tra il 50 ed il 75% (stenosi emodinamicamente significative)

Nonostante l'aumento della velocità sistolica di picco sia la più appariscente variazione dell'onda velocimetrica in questo tipo di stenosi, il criterio cruciale di diagnosi è la perdita della componente di "backflow". L'aumento del picco si registra prossimalmente alla stenosi o nel suo contesto, tuttavia la diagnosi di conferma è data dalla caduta della velocità di picco a valle della stenosi. Nelle stenosi prossimali (iliache) la morfologia post-stenotica a valle può non essere rilevabile a causa di fattori emodinamici di compenso (elasticità parietale e recupero della pressione).

Nel caso di stenosi eccentriche, le modificazioni della velocità di picco possono essere meno appariscenti, in base al posizionamento non sempre agevole del volume campione; in questi è di aiuto la presenza di una significativa riduzione del parametro spettrale *mean velocity*¹⁴⁵.

Grado 5 Stenosi comprese tra il 75 ed il 99% (stenosi severe e preocclusive)

Le alterazioni sono ben evidenti sia in Bmode che al color; tuttavia è sempre l'analisi spettrale a dare le alterazioni più significative.

La curva velocimetrica diviene monofasica, con flusso anterogrado sia in sistole che in diastole. Il picco sistolico solitamente supera il limite dell'aliasing. Il flusso telediastolico è più alto del normale flusso sistolico o del picco sistolico misurato in sede prestenotica¹⁴⁶. Sia il flusso prestenotico sia quello post stenotico sono altamente patologici.

Grado 6 Occlusione

Il materiale occludente il lume arterioso può essere evidenziato come presenza ecogena intraluminale, soprattutto con apparecchi ad alta risoluzione. Il color Doppler indicherà senza errore il limite di presenza di flusso. Rami arteriosi collaterali possono essere visualizzati come strutture con presenza di flusso (colore) che si perdono nella proiezione delle masse muscolari.

Velocimetricamente, prossimalmente all'occlusione, si registra un *barrage* all'accelerazione sistolica; distalmente il *peak flow* sarà molto basso o assente.

11.3.2 Tronchi sopra aortici (TSAo)

Lo studio dei TSAo deve comprendere sia la valutazione morfologica delle arterie, sia la valutazione emodinamica.

La valutazione morfologica è affidata all'analisi qualitativa della lesione parietale (placca), la cui tipologia è codificata in base al carattere dell'ecogenicità parietale sotto riportata:

Tipo 1	Placca uniformemente ipoecogena
Tipo 2	Placca prevalentemente ipoecogena
Tipo 3	Placca prevalentemente iperecogena
Tipo 4	Placca uniformemente iperecogena
Tipo 5	Placca inclassificabile per marcata iperecogenicità e presenza di cono d'ombra

(Scala della valutazione morfologica della placca carotidea secondo Gray-Weale e Lusby¹⁴⁷).

Le placche del tipo 1, 2 e 3 sono le più pericolose sotto il profilo ateroembolico e vengono definite *placche a rischio*. In particolare il tipo 1 e 2 rappresentano le fasi iniziali della malattia ATS e vanno osservate periodicamente (6-12 mesi). I tipi 4 e 5 rappresentano la fase finale dell'evoluzione ATS, ed hanno importanza soltanto in relazione al grado di stenosi che producono, valutata in base alla riduzione percentuale del diametro arterioso, rispetto al lume dell'arteria controlaterale o del tratto arterioso indenne.

La percentuale della stenosi indotta dalla placca deve essere validata dai gradienti di velocità del Doppler pulsato rilevati in vari punti dell'asse arterioso. I valori velocimetrici di riferimento per la carotide interna sono:

- normale: velocità di picco sistolico (PSV) < 120 cm/sec;
- velocità telediastolica (EDV) < 40 cm/sec;
- stenosi 50-70%: PSV compresa tra 120 e 150 cm/sec; EDV tra 40-80 cm/sec
- stenosi 70-80%: PSV tra 150-250 cm/sec; EDV tra 80-130 cm/sec;
- stenosi > 85-90% (subocclusiva): PSV > 250 cm/sec; EDV > 130.

Le percentuali di stenosi sono riferite alla valutazione angiografica con metodo ECST (*European Carotid Surgery Trial*) che considera il lume residuo di una stenosi in relazione al diametro del bulbo carotideo ¹⁴⁸.

11.3.3 Aorta addominale

L'aorta addominale va esaminata in proiezione longitudinale e trasversale, misurando la lunghezza ed i diametri trasversali, laterale e antero-posteriore. Nella scansione trasversale va posta attenzione alla perpendicolarità rispetto all'asse longitudinale, in modo da evitare di soprastimare i diametri trasversali. Le misure vanno prese includendo i margini esterni della parete arteriosa. Quando i diametri laterale e antero-posteriore superano i 3 cm, si pone la diagnosi di aneurisma. È utile che la valutazione comprenda anche la misura del diametro dell'aorta non aneurismatica ed il calcolo del rapporto \varnothing aneurisma / \varnothing aorta nativa a causa di importanti differenze di popolazione (\varnothing 21,4 mm nella popolazione dell'Australia occidentale ⁶⁰, 17 mm nella popolazione brasiliana ¹⁴⁹ e 18,4 mm in quella danese ¹⁵⁰).

In assenza di dati epidemiologici rilevanti che identifichino un sicuro cut-off di riferimento, un rapporto intorno a 2 dovrebbe suggerire una stretta sorveglianza, mentre il valore di 2,5 dovrebbe rappresentare il livello di indicazione chirurgica ¹⁵¹. La trombosi endoaneurismatica, quasi sempre presente, appare come materiale endoluminale eterogeneo, poco ecogeno, che circonda un lume centrale anecogeno.

La distinzione tra trombosi ipoecogena e lume anecogeno va posta lavorando sulla scala dei grigi. Lo studio dell'aneurisma, infine, dovrà includere la misura del suo diametro longitudinale ed i suoi rapporti con i rami principali dell'aorta, in particolare delle arterie renali.

Alcune caratteristiche ecografiche, in particolare la presenza di ematoma intramurale, che appare come una massa ipoecogena che circonda l'aorta, sono indicate come predittive di rottura dell'aneurisma ¹⁵².

In base al risultato dell'ECD dell'aorta addominale vengono stabilite la periodicità dei controlli e gli eventuali approfondimenti e interventi, con le indicazioni seguenti ^{43 153-155}:

\varnothing * 30-39 mm	Sorveglianza annuale
$\varnothing \geq 40$ mm	Sorveglianza semestrale
$\varnothing \geq 48$ mm	Angio-TC o angio-RMN (intervento)
\varnothing con crescita accelerata (10 mm/anno o 7 mm/6mesi)	Angio-TC o angio-RMN (intervento)
Soggetti asintomatici senza fattori di rischio con ECD negativo per AAA	Follow-up non indicato
Soggetti asintomatici con fattori di rischio ed ECD negativo per AAA	Sorveglianza triennale
Rapporto \varnothing AAA / \varnothing aorta non aneurismatica > 2,0	Sorveglianza semestrale
Rapporto \varnothing AAA / \varnothing aorta non aneurismatica > 2,5	Angio-TC o angio-RMN (intervento)
Soggetti portatori di endoprotesi aortiche	A 1, 3, 6, 9, 12 mesi dalla procedura; successivamente follow-up annuale ⁶⁵

Per la periodicità dei controlli degli tronchi sopraortici e degli arti inferiori fare riferimento ai percorsi diagnostici e terapeutici delle malattie vascolari ⁴².

11.3.4 Arterie renali

La valutazione delle arterie renali è soprattutto velocimetrica. Dopo la visualizzazione con l'ausilio del modulo colore si procede alla misura della velocità di picco sistolico (PSV).

I valori normali di PSV sono compresi tra 100 ± 20 cm/sec ¹⁵⁶ e 104 ± 25 cm/sec ¹⁵⁷.

Valori di PSV tra 120 e 150 cm/sec sono ritenuti sospetti e devono essere completati dal calcolo del rapporto tra la PSV dell'a. renale all'origine (angolo doppler pulsato di 60°) e la PSV dell'aorta (*renal aortic ratio*, RAR).

Un RAR > 3,5 è indicativo di stenosi dell'arteria renale > 60%, con sensibilità del 91% e specificità del 95%.



Non di rado le arterie renali sono scarsamente visualizzabili all'ostio (obesità, gas intestinali, ecc.). In tale evenienza può essere utile eseguire una valutazione velocimetrica intraparenchimale (aa. midollari e/o aa. corticali). Poiché il segnale velocimetrico è del tipo a "basse resistenze" è possibile calcolare l'indice di resistenza (IR). Nel soggetto normale IR è compreso tra 0,6 e 0,65. Un aumento oltre 0,7 è descritto nelle nefropatie vasculo-interstiziali ma non in quelle ad interessamento prevalentemente glomerulare. Una velocità di picco intraparenchimale > 21 cm/sec esclude la presenza di una stenosi dell'arteria renale¹⁵⁸. Altri utili parametri sono la misura dell'*early systolic peak* (ESP) e del tempo di accelerazione (dall'inizio dell'onda velocimetrica al picco). La presenza di ESP consente di escludere una stenosi dell'arteria renale > 60%, mentre l'assenza di ESP è indicativa di stenosi > 60% (sensibilità 95%, specificità 97%)¹⁵⁹. Il rilievo di un tempo di accelerazione > 0,1 sec indica la presenza di stenosi dell'arteria renale (sensibilità 80-100%, specificità 83-93%)¹⁶⁰.

11.3.5 Tripode celiaco - mesenterico

La prevalenza di alterazioni aterosclerotiche nel tripode celiaco e nelle arterie mesenteriche è clinicamente poco rilevante; l'esame di questo distretto va eseguito soltanto nel fondato sospetto clinico di *angina abdominis*.

La valutazione emodinamica deve essere eseguita al di fuori e durante funzione digestiva. Al di fuori della fase digestiva le arterie mesenteriche hanno alte resistenze (doppler simile a quello delle arterie degli arti); durante la digestione le resistenze si riducono (doppler simile a quello della carotide interna) a causa della vasodilatazione finalizzata all'assorbimento.

Per i dettagli si rimanda a pubblicazioni specifiche¹⁶¹⁻¹⁶⁴.

11.4 Perfusioni tessutale (TcPO₂)

È l'esame strumentale accreditato per la valutazione della perfusione tessutale³³. Un elettrodo di platino misura la quantità di ossigeno che, non utilizzato dalle cellule (quindi O₂ in eccesso), diffonde attraverso la cute. La diffusione transcutanea di O₂ è massima alla temperatura di 44°C, e pertanto tutte le misure vanno eseguite con il lembo cutaneo in studio riscaldato a questa temperatura¹⁶⁵.

La TcPO₂ è direttamente correlata con la perfusione arteriolare cutanea, anche se presenta un certo ritardo rispetto all'output del segnale arteriolare misurato con il Laser Doppler, dovuto al tempo necessario all'O₂ di diffondere nel tessuto, essere utilizzato dalle cellule e diffuso attraverso la cute nella quota non utilizzata¹⁰⁰.

Nel soggetto normale la TcPO₂ presenta un'isobara intorno a 70-80 mmHg lungo tutto l'arto, con valori sovrapponibili a quelli della fossa sottoclaveare, ritenuta punto di riferimento della saturazione sistemica di ossigeno. Nelle AOP il valore lungo l'arto decresce progressivamente in senso cranio-caudale e proporzionalmente alla severità della malattia.

Un valore assoluto di TcPO₂ a riposo < 20 mmHg indica un *run-in* molto ridotto, confermando la severità del quadro clinico. Il basso valore di TcPO₂ può essere dovuto ad un reale inefficiente *run-in* microcircolatorio sia ad un *run-in* ancora sufficiente, ma con ossigeno totalmente utilizzato dal tessuto e quindi con riduzione-azzeramento della quota che può diffondere attraverso la pelle verso la sonda di misura.

Il valore TcPO₂ ≥ 20 mmHg è il minimo indispensabile per ottenere una buona guarigione del moncone, tuttavia, ciò non vuol dire che valori < 20 mmHg rappresentino un'indicazione all'amputazione¹⁶⁵.

Nel corso degli anni sono stati approntati numerosi test e protocolli con l'obiettivo di aumentare la sensibilità e l'accuratezza del metodo soprattutto come indice prognostico dell'AOP, e per comodità del lettore si riportano i principali.

Test dell'inalazione di ossigeno al 100% per 6 minuti: un aumento > 10 mmHg della TcPO₂ è indice di basso rischio di necrosi cutanea, e dunque di indicazione alla rivascolarizzazione. Incrementi inferiori di solito si accompagnano ad un'elevata incidenza di amputazione¹⁶⁶.

Test posturale: l'incremento della TcPO₂ misurato ad arto declive, rispetto al valore in posizione supina indica una buona possibilità di recupero dell'ischemia; il valore predittivo di questo test aumenta se associato alla misura transcutanea della pressione parziale di anidride carbonica (TcPCO₂).

Regional Perfusion Index (RPI): è il rapporto tra la TcPO₂ metatarsale e la TcPO₂ toracica (fossa sottoclaveare). Valori > 0,5 sono indicativi di un buon esito della rivascolarizzazione.

11.4.1 Acidosi tessutale (TcPCO₂)

Un pHmetro inserito nel medesimo supporto dell'elettrodo di platino utilizzato per la misura della (TcPO₂) è in grado di rilevare nella medesima zona anche l'acidosi locale (TcPCO₂). Si tratta di un parametro metabolico. Il valore normale di TcPCO₂ a riposo è intorno a 35-40 mmHg e tale si mantiene nella fase compensata dell'arteriopatia. Aumenta legger-

mente nella claudicazione severa. Raggiunge i valori più elevati nell'ischemia critica (> 70-100 mmHg). Ha prevalentemente un valore indicativo poiché la quota di CO₂ misurata per via transcutanea non tiene conto della quota che lascia il lembo cutaneo in esame con il circolo venoso¹⁶⁷. L'affidabilità della misura della TcPCO₂ aumenta in un "sistema chiuso" (manicotto che blocca il deflusso venoso o l'afflusso arterioso).

La misura contemporanea della TcPO₂ e della TcPCO₂ ha permesso di mettere a punto dei test molto utili nella pratica clinica.

11.4.2 Valutazione della resistenza tessutale all'ischemia

La valutazione viene eseguita mediante il test dell'ischemia-ipossia-riperfusionazione¹⁶⁸. TcPO₂ e TcPCO₂ sono registrati "in continuo" in condizioni basali; un manicotto posto sotto il ginocchio si gonfia ad una pressione superiore a quella sistolica, mantenendo l'ischemia sino a quando il valore di TcPO₂ si azzerava. A questo punto il manicotto si sgonfia rapidamente mantenendo la registrazione sino al recupero dei valori basali di TcPO₂ e TcPCO₂. I parametri da calcolare sono:

- tempo di ipossia: tempo di applicazione dell'ischemia da manicotto, necessario ad azzerare completamente la TcPO₂;
- tempo di ipercapnia assoluta: durata della fase di plateau di ipercapnia;
- tempo di ipercapnia relativa: durata totale della fase di ipercapnia (aumento di TcPCO₂ rispetto al valore basale);
- produzione di CO₂ durante il test di ischemia-ipossia-riperfusionazione (valore di TcPCO₂ al momento del plateau meno il valore di TcPCO₂ a riposo).

Un tempo di ipossia inferiore a un minuto ed una produzione di CO₂ oltre i 90 mmHg di TcPCO₂ hanno un valore prognostico negativo.

11.4.3 Valutazione della possibilità di recupero dell'acidosi metabolica

La valutazione della possibilità di ridurre l'acidosi metabolica locale si realizza misurando TcPO₂ e TcPCO₂ in condizioni di riposo e dopo test posturale locale. Abbassando l'arto penzoloni fuori del letto, un aumento di TcPO₂ ed una riduzione di TcPCO₂ sono un indice prognostico favorevole. Al contrario, una TcPO₂ invariata o ridotta, ed un aumento della TcPCO₂, svelano l'incapacità di compenso metabolico e sono di cattivo indice prognostico e terapeutico¹⁶⁹.

Infine, sempre nell'ambito della gas-analisi transcutanea va segnalata la misura del tempo di semirecupero della TcPO₂ (T/2 TcPO₂) dopo stress ischemico¹⁷⁰.

Bibliografia

- 1 Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. *Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study.* Circulation 1995;91:1472-9.
- 2 Davey Smith G, Shipley MJ, Rose G. *Intermittent claudication, heart disease risk factors and mortality. The Whitehall Study.* Circulation 1990;82:1925-31.
- 3 Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, et al. *Fate in intermittent claudication. Outcome and risk factors.* BMJ 1986;293:1137-40.
- 4 Rosenbloom MS, Flanigan DP, Schuler JJ, et al. *Risk factors affecting the natural history of intermittent claudication.* Arch Surg 1988;123:867-70.
- 5 O'Riordain DS, O'Donnell JA. *Realistic expectations for the patient with intermittent claudication.* Br J Surg 1991;78:861-3.
- 6 Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. *Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease.* N Engl J Med 1992;326:381-6.
- 7 Brevetti G, Martone VD, Perna S, et al. *Intermittent claudication and risk of cardiovascular events.* Angiology 1998;49:843-8.

⁸ Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. *Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications.* Phys Ther 2008;88:1254-64.

⁹ Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al; Bruneck study. *Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study.* Diabetes 2004;53:1782-9.

¹⁰ Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. *ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic).* Circulation 2006;113:e463-654.

¹¹ Zimmerman BR, Palumbo PJ, O'Fallon WM, et al. *A prospective study of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. I. Clinical characteristics of the subjects.* Mayo Clin Proc 1981;56:217-22.

¹² Fontaine R, Kim M, Kieny R. *Surgical treatment of peripheral circulation disorders.* Helv Chir Acta 1954;21:499-533.

¹³ Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. *Recommended standards for reports dealing with lower limb extremity ischemia: revised version.* J Vasc Surg 1997;26(Suppl 3):517-38.



- 14 Andreozzi GM, Martini R. *The fate of the claudicant limb*. Eur Heart J 2002;4(Suppl B):B41-5.
- 15 Imparato AM, Kim GE, Davidson T, et al. *Intermittent claudication: its natural course*. Surgery 1975;78:795-9.
- 16 Allister MC. *The fate of patients with intermittent claudication managed non operatively*. Am J Surg 1976;132:875-83.
- 17 Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, et al. *Intermittent claudication. Current results of non operative management*. Arch Surg 1984;119:430-6.
- 18 Wilson SE, Schwartz I, Williams RA, et al. *Occlusion of the superficial femoral artery: what happens without operation?* Am J Surg 1980;140:112-8.
- 19 Dormandy JA, Murray GD. *The fate of the claudicant - a prospective study of 1969 claudicants*. Eur J Vasc Surg 1991;5:131-3.
- 20 Dormandy JA, Stock G, editors. *Critical leg ischaemia, its pathophysiology and management*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1990.
- 21 European Working Group on Critical Leg Ischaemia. *Second European Consensus Document on Critical Leg Ischaemia*. Circulation 1991;84(Suppl 4):1-26.
- 22 TASC Document - Management of Peripheral Arterial Disease (TransAtlantic Inter-Society Consensus). Int Angiol 2000;19(Suppl 1):1-308.
- 23 UK Severe Limb Ischaemia Study Group. *Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study*. Eur J Vasc Surg 1991;5:511-6.
- 24 Dormandy JA, Thomas PRS. *What is the natural history of a critically ischaemic patient with and without his leg?* In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaides AN, editors. *Limb salvage and amputation for vascular disease*. Philadelphia: WB Saunders 1988, pp. 11-26.
- 25 Norgern L, Hiatt W, Dormandy JA, et al. *Inter-Society Consensus for the management of Peripheral Arterial Disease (TASC 2)*. Int Angiol 2007;26:81-157.
- 26 Wagner DD, Burger PC. *Platelets in inflammation and thrombosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:2131-7.
- 27 Falk E, Shah PK, Fuster V. *Coronary plaque disruption*. Circulation 1995;92:657-71.
- 28 Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. *Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction*. Heart 1999;82:269-71.
- 29 Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature 1993;362:801-9.
- 30 Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, et al. *The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention*. Thromb Haemost 1997;78:247-55.
- 31 Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. *Atherothrombosis: mechanisms and clinical therapeutic approaches*. Vasc Med 1998;3:231-9.
- 32 Rauch U, Osende JI, Fuster V, et al. *Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences*. Ann Intern Med 2001;134:224-38.
- 33 Andreozzi GM. *Flow dynamics and pathophysiological mechanisms of diseases of lower limbs arteries*. In: Salmasi M, Strano A, editors. *Angiology in practice*. London: Kluwer Ed. 1996.
- 34 Mantero F. *Diabete e ipertensione*. Milano: Editrice Kurtis 2003.
- 35 Grundy SM. *Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis*. Circulation 2002;105:2696-8.
- 36 Nash DT. *Relationship of C-reactive protein, metabolic syndrome and diabetes mellitus: potential role of statins*. J Natl Med Assoc 2005;97:1600-7.
- 37 Coccheri S. *Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus*. Drugs 2007;67:997-1026.
- 38 Orasanu G, Plutzky J. *The pathologic continuum of diabetic vascular disease*. J Am Coll Cardiol 2009;53:S35-42.
- 39 Criqui MH, Browner D, Fronek A, et al. *Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessels disease: an analysis of risk factors*. Am J Epidemiol 1989;129:1110-9.
- 40 European Consensus Conference on Critical Limb Ischaemia. Lancet 1989;1:737-8.
- 41 GISAP Group - Italy. *Evaluation of a conservative treatment with iloprost in severe peripheral occlusive arterial disease (POAD)*. Intern Angiol 1994;13:70-4.
- 42 Andreozzi GM, Visonà A, Parisi R, et al. (Angio-Veneto Working Group). *Appropriateness of diagnostic and therapeutic pathways in patients with vascular disease*. Minerva Cardioangiol 2007;55:397-424.
- 43 Andreozzi GM, Arosio E, Martini R, et al. *Consensus Document on intermittent claudication from the Central European Vascular Forum (2nd revision september 2007)*. Int Angiol 2008;27:93-113.
- 44 Andreozzi GM, Marchitelli E, Pepe R. *Manuale per l'accreditamento professionale di eccellenza per le strutture sanitarie di Angiologia*. Minerva Cardioangiol 2001;49(Suppl 2):1-34.
- 45 Andreozzi GM, Arosio E, Martini R, et al. *Procedure diagnostiche per la prevenzione e la cura dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico. Linee Guida SIAPAV*. Minerva Cardioangiol 2000;48:357-76.
- 46 Ceriello A, Andreozzi GM, Cavarape A, et al. *Raccomandazioni per la prevenzione e la cura dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico*. Diabete 2000;12(Suppl 3):3-20.
- 47 Salimistraro G, Camporese G, Martini R, et al. *Utilità dello screening per l'arteriopatia obliterante periferica*. Minerva Cardioangiol 2008;56(Suppl. 1):67-70.
- 48 Marzolo M, Verlato F, Zotta L, et al. *Occult atherosclerosis and physical vascular examination: a simple strategy to avoid inadequate cardiovascular prevention and under-use of diagnostic vascular guidelines in outpatients. A multicenter study by Angiology care Units in North-Eastern Italy*. Int Angiol 2008;27:426-32.
- 49 Osmundson PJ, O'Fallon WM, Zimmerman BR, et al. *Course of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. Vascular laboratory assessment*. Diabetes Care 1990;13:143-52.
- 50 Carlon R, Andreozzi GM, Leone A. *L'esercizio fisico nel paziente con arteriopatia obliterante cronica periferica*. In: *La prescrizione dell'esercizio fisico in ambito cardiologico (Documento Cardiologico di Consenso della Task Force Multisocietaria)*. FMSI & SIC-sport, Roma 9 maggio 2006.
- 51 Andreozzi GM, Leone A, Martini R, et al. *Effectiveness*

- and costs of short-course supervised training program in claudicants. *Int Angiol* 2008;27(Suppl 3):78-9.
- 52 Osmundson PJ, Chesebro JH, O'Fallon WM, et al. A prospective study of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. II. Vascular laboratory assessment. *Mayo Clin Proc* 1981;56:223-32.
- 53 Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, et al. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1989;12:373-8.
- 54 Moneta GL, Yeager RA, Antonovic R, et al. Accuracy of lower extremity arterial duplex mapping. *J Vasc Surg* 1992;15:275-84.
- 55 Moneta GL, Yeager RA, Lee RW, et al. Non-invasive localization of arterial occlusive disease: a comparison of segmental Doppler pressures and arterial duplex mapping. *J Vasc Surg* 1993;17:578-82.
- 56 Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, et al. *The Pilot Stroke Data Bank: definition, design and data*. *Stroke* 1984;15:740-6.
- 57 Caplan LR. *Diabetes and brain ischaemia*. *Diabetes* 1996;45(Suppl):595-7.
- 58 Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992;23:1705-11.
- 59 LaRoy LL, Cormier PJ, Matalon TA, et al. *Imaging of abdominal aortic aneurysms*. *Am J Rad* 1989;152:785-92.
- 60 Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, et al. *Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasonography*. *J Vasc Surg* 1994;19:250-8.
- 61 Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, et al. *Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery*. *Circulation* 1998;98:2866-72.
- 62 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- 63 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation* 2004;110:227-39.
- 64 Farmer JA, Gotto AM Jr. *The Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention*. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl 1A):3-9i.
- 65 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. *Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 66 Luft FC. *Recent clinical trial highlights in hypertension*. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:133-8.
- 67 Ridker PM, Danielson E, Rifai N, et al., for Val-MARC Investigators. *Valsartan, blood pressure reduction, and C-Reactive Protein. Primary report of the Val-MARCTrial*. *Hypertension* 2006;48:1-7.
- 68 Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. *Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering*. *Hypertension* 2008;51:1617-23.
- 69 Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, et al. *Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus*. *J Hypertens* 2007;25:1921-6.
- 70 Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 71 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 72 Buse JB, Ginsberg HN, Barkis GL, et al. *Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes association*. *Diabetes Care* 2007;30:162-72.
- 73 Sobel M, Verhaeghe R. *Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th edn)*. *Chest* 2008;133:815S-43S.
- 74 Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
- 75 Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. *Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery diseases: a meta-analysis of randomized trials*. *JAMA* 2009;301:1909-19.
- 76 Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. *The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease*. *BMJ* 2008;337:a1840.
- 77 Fowkes FGR, Price JF, Steward MCW, et al. *Randomised controlled trial of low dose aspirin in the prevention of cardiovascular events and death in subjects with asymptomatic atherosclerosis*. In press. On line: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports/pages/706001-706002>.
- 78 Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. *Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2008;300:2134-41.
- 79 CAPRIE Steering Committee. *A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 80 Balsano F, Violi F. *Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebo-controlled study. The ADEP Group*. *Circulation* 1993;87:1563-9.
- 81 Angiolillo DJ, Suryadevara S. *Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:375-88.



- ⁸² Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E, et al.; Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics (DAVID) Study Group. *Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study*. Eur Heart J 2004;25:1845-52.
- ⁸³ Cerbone AM, Macarone-Palmieri N, Saldalamacchia G, et al. *Diabetes, vascular complications and antiplatelet therapy: open problems*. Acta Diabetol 2009;46:253-61.
- ⁸⁴ Lindgarde F, Jelnes R, Bjorkman H, et al. *Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group*. Circulation 1989;80(Suppl 6):1549-56.
- ⁸⁵ Spengel F, Clement D, Boccalon H, et al. *Findings of the Nattidrofuryl in Quality of Life (NIQOL). European study program*. Int Angiol 2002;21:20-7.
- ⁸⁶ Andreozzi GM. *Terapia medica delle ischemie croniche degli arti inferiori*. In: Benedetti Valentini F, a cura di. *Chirurgia vascolare. Textbook della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare*. Torino: Minerva Medica 2001.
- ⁸⁷ Okuda Y, Kimura Y, Yamashita K. *Cilostazol*. Cardiovascular Drug Rev 1993;11:451-65.
- ⁸⁸ Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. *Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial*. Circulation 1998;98:678-86.
- ⁸⁹ Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. *A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial*. Arch Intern Med 1999;159:2041-50.
- ⁹⁰ Hiatt WR. *Current and future drug therapies for claudication*. Vasc Med 1997;2:257-262.
- ⁹¹ Hiatt WR. *Carnitine and peripheral arterial disease*. Ann NY Acad Sci 2004;1033:92-98.
- ⁹² Tassani V, Cattapan F, Magnanimiti L, et al. *Anaplerotic effect of propionyl carnitine in rat heart mitochondria*. Biochem Biophys Res Commun 1994;199:949-53.
- ⁹³ Brevetti G, Perna S, Sabba C, et al. *Superiority of L-propionylcarnitine vs. L-carnitine in improving walking capacity in patients with peripheral vascular disease: an acute, intravenous, double-blind, cross-over study*. Eur Heart J 1992;13:251-5.
- ⁹⁴ Brevetti G, Perna S, Sabbá C, et al. *Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study*. J Am Coll Cardiol 1995;26:1411-6.
- ⁹⁵ Brevetti G, Diehm C, Lambert D. *European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication*. J Am Coll Cardiol 1999;34:1618-24.
- ⁹⁶ Signorelli SS, Neri S, Di Pino L, et al. *Effect of PLC on functional parameters and oxidative profile in type 2 diabetes-associated PAD*. Diabetes Res Clin Pract 2006;72:231-7.
- ⁹⁷ Nenci G, Greselo P, Ferrari G, et al. *Treatment of intermittent claudication with mesoglycan. A placebo-controlled double-blind study*. Thromb Haemost 2001;86:1181-7.
- ⁹⁸ Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. *Arterial arm of the SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study*. Eur Heart J 2002;23:1057-65.
- ⁹⁹ Deriu GP, Andreozzi GM, Grego F, et al. *Indicazioni alla rivascolarizzazione chirurgica, classica ed endovascolare, nel paziente con arteriopatia obliterante periferica. Il protocollo di Padova*. Minerva Cardioangiol 2001;49(Suppl 1):54-6.
- ¹⁰⁰ Sglasvold CE, Kvernebo K, Strandén E, et al. *Post-ischemic transcutaneous tension response in assessment of peripheral atherosclerosis*. Vasc Surg 1988;292:1625-8.
- ¹⁰¹ Tepel M, Van Der Giet M, Schwzfeld C, et al. *Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine*. N Engl J Med 2000;343:180-4.
- ¹⁰² Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al. *A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPID study*. J Am Coll Cardiol 2003;41:2114-8.
- ¹⁰³ Kshirsagar AV, Poole C, Motti A, et al. *N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials*. J Am Soc Nephrol 2004;15:761-9.
- ¹⁰⁴ The ICAI Study Group. *Long-term mortality and its predictors in patients with critical limb ischemia*. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;14:91-5.
- ¹⁰⁵ Andreozzi GM, Martini R, Cordova R, et al. *Il management intensivo dell'arteriopatia periferica in fase avanzata*. Minerva Cardioangiol 2001;49(Suppl 1):67-70.
- ¹⁰⁶ Martini R, Cordova R, Andreozzi GM. *Intensive treatment of unreconstructable critical Limb ischaemia*. Int Angiol 2003;22:1-2.
- ¹⁰⁷ Martini R, Borsetto M, Bruccoli C, et al. *Lo studio CLINOREV (studio osservazionale sul management della ischemia critica non rivascolarizzabile)*. Minerva Cardioangiol; in press.
- ¹⁰⁸ Martini R, Cordova R, D'Eri A, et al. *Mortality and Amputation Rate of the Conservative Pharmacological Treatment in Patients with Critical Leg Ischemia unsuitable for revascularisation (twenty four months follow-up)*. Int Angiol; submitted.
- ¹⁰⁹ Eckman MH, Greenfield S, Mackej WC, et al. *Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses*. JAMA 1995;273:712-20.
- ¹¹⁰ Gibbons GW, Lo Gerfo F. *Foot ulcers and infections*. In: Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. Alexandria, VA: American Diabetes Association 1998, p. 465.
- ¹¹¹ Apelqvist J. *Wound healing in diabetes: outcome and costs*. Clin Podiat Med Surg 1998;15:21-40.
- ¹¹² Vowden KR, Vowden P. *Wound debridement, Part 1: non-sharp techniques*. J Wound Care 1999;8:237-40.
- ¹¹³ Glyvanstev SP, Adamyan AA, Sakharov I. *Crab colleagenase in wound debridement*. J Wound Care 1997;6:13-6.
- ¹¹⁴ Mekkes JR, Le Poole IC, Das PK, et al. *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;6:50-7.
- ¹¹⁵ Bowker JH, Pfeifer MA. *Levin and O'Neal's The Diabetic Foot*. 6th edn. St. Louis, MO: Mosby 2001.

- ¹¹⁶ Thomas S, Jones M, Shutler S, et al. *Using larvae in modern wound management*. J Wound Care 1996;5:60-9.
- ¹¹⁷ Sherman RA, Wyte F, Vulpe M. *Maggot therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients*. Spinal Cord Med 1995;18:71-4.
- ¹¹⁸ Courtney M. *The use of larval therapy in wound management in the UK*. J Wound Care 1999;8:177-9.
- ¹¹⁹ Rayman A, Stansfield G, Woollard T, et al. *Use of larvae in the treatment of the diabetic necrotic foot*. Diabet Foot 1998;1:7-13.
- ¹²⁰ Scomparin MA, Martini R, Andreozzi GM. *Il debridement nel trattamento locale del piede diabetico*. Minerva Cardioangiol 2003;51(Suppl. 1):283-5.
- ¹²¹ Choucair M, Phillips T. *A review of wound healing and dressings*. Skin Aeging 1998;6(Suppl.):37-43.
- ¹²² Thomas S, Hay NP. *Assessing the hydroaffinity of hydrogel dressings*. J Wound Care 1995;3:89-91.
- ¹²³ Fisker RA, Digby M. *Which dressing for diabetic foot ulcers?* J Br Pediatr Med 1997;52:20-2.
- ¹²⁴ Foster AVM, Spencer S, Edmonds ME. *Deterioration of diabetic foot lesions under hydrocolloid dressings*. Pract Diabetes Int 1997;14:62-4.
- ¹²⁵ Apelqvist J, Ragnasson-Tennvall G, Larsson J. *Topical treatment of diabetic foot ulcers: an economic evaluation of treatment alternatives and strategies*. Diabet Med 1994;12:123-8.
- ¹²⁶ Blair SD, Backhouse CM, Harper T, et al. *Comparison of absorbable materials for surgical haemostasis*. Br J Surg 1998;75:967-9.
- ¹²⁷ McIntosh A, Peters J, Young R, et al. *Prevention and management of foot problems in type 2 diabetes: clinical guidelines and evidence*. Sheffield: University of Sheffield 2003.
- ¹²⁸ Koblik T, Sieradzki J, Sendur R, et al. *The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome. Pilot study in elderly patients*. J Diab Compl 2001;15:69-74.
- ¹²⁹ 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;21:822-7.
- ¹³⁰ Veves A, Sheehan P, Pham HT. *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;137:822-7.
- ¹³¹ Mansbridge J. *Skin substitutes to enhance wound healing*. Expert Opin Investig Drugs 1998;7:803-9.
- ¹³² Jeng JC, Fidler PE, Sokolich JC, et al. *Seven years' experience with integra as reconstructive tool*. J Burn Care Res 2007;28:120-6.
- ¹³³ Salmistraro G, Cappelletto ML, Zulian P, et al. *Misura della pressione arteriosa agli arti inferiori e superiori, nello screening delle arteriopatie periferiche*. Minerva Cardioangiol 1998;46:102-3.
- ¹³⁴ Cachovan M, Rogatti W, Woltering F, et al. *Randomized reliability study evaluating constant-load and graded-exercise treadmill test for intermittent claudication*. Angiology 1999;50:193-200.
- ¹³⁵ Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, et al. *Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease*. J Vasc Med Biol 1990;2:142-56.
- ¹³⁶ McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. *Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease*. J Vasc Surg 1998;28:1072-81.
- ¹³⁷ Leng GC, Fowkes FG. *The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys*. J Clin Epidemiol 1992;45:1101-9.
- ¹³⁸ Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, et al. *Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. Vascular clinical trialists*. Circulation 1995;92:614-21.
- ¹³⁹ Chaudhry H, Holland A, Dormandy J. *Comparison of graded versus constant treadmill test protocols for quantifying intermittent claudication*. Vasc Med 1997;2:93-7.
- ¹⁴⁰ Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, et al. *Progressive vs. single-staged treadmill tests for the evaluation of claudication*. Med Sci Sports Exerc 1991;23:402-8.
- ¹⁴¹ Orchard TJ, Strandness DE. *Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association*. Circulation 1993;88:810-28.
- ¹⁴² Jager KA, Phillips DJ, Martin RL, et al. *Non invasive mapping of lower limb arterial lesions*. Ultrasound Med Biol 1985;11:515-21.
- ¹⁴³ Jager KA, Frauchiger B, Eichlisberger R. *Vascular ultrasound*. In: Took JE, Lowe GDO, editors. *A textbook of vascular medicine*. London: Arnold Ed. 1996, pp. 81-99.
- ¹⁴⁴ Jager KA, Ricketts HJ, Strandness DE jr. *Duplex scanning for the evaluation of lower limb arterial diseases*. In: Bernstein EF, editor. *Non invasive diagnostic technique in vascular disease*. St. Louis: Mosby 1985.
- ¹⁴⁵ Ranke C, Creutzig A, Alexander K. *Duplex scanning of the peripheral arteries: correlations of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction*. Ultrasound Med Biol 1992;18:433-40.
- ¹⁴⁶ Lagemate DA, Teeuwen C, Hoeneveld H, et al. *The potential of Duplex scanning to replace aorto-iliac and femoro-popliteal angiography*. J Vasc Surg 1989;3:49-54.
- ¹⁴⁷ Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, et al. *Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology*. J Cardiovasc Surg 1988;29:676-81.
- ¹⁴⁸ Nicolaides AN, Shifrin EG, Bradbury A, et al. *Angiographic and Duplex Grading of Internal Carotid Stenosis: can we overcome the confusion?* J Endovasc Surgery 1996;3:158-65.
- ¹⁴⁹ da Silva ES, Rodrigues AJ Jr, Castro de Tolosa EM, et al. *Variation of infrarenal aortic diameter: a necropsy study*. J Vasc Surg 1999;29:920-7.
- ¹⁵⁰ Lindholt JS, Vammen S, Juul S, et al. *The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm*. Eur J Vasc Endovasc Surg 1999;17:472-5.

- ¹⁵¹ Andreozzi GM, Verlatto F. *Management non chirurgico degli AAA*. In: Pratesi C, Pulli R, a cura di. *Aneurismi dell'aorta addominale*. Torino: Minerva Medica 2003, pp. 23-27.
- ¹⁵² Creager MA, Halperin JL, Whittemore AD. *Aneurysmal disease of the aorta and its branches*. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, editors. *Vascular Medicine*. New York: Little, Brown 1996, pp. 901-925.
- ¹⁵³ Cook TA, Galland RB. *A prospective study to define the optimum rescreening interval for small abdominal aortic aneurysm*. Cardiovascular Surg 1996;4:441-4.
- ¹⁵⁴ Watson CJE, Walton J, Shaw E, et al. *What is the long-term outcome for patients with very small abdominal aortic aneurysm?* Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;14:299-304.
- ¹⁵⁵ Powell JT, Greenhalgh RM. *Small abdominal aortic aneurysms*. N Engl J Med 2003;348:1895-901.
- ¹⁵⁶ Strandness DE jr. *Duplex ultrasound scanning*. In: Nivick A, Scoble J, Hamilton G, editors. *Renal vascular disease*. London: Saunders London 1996, pp 119-33.
- ¹⁵⁷ Hoffman U, Edwards JM, Carter S, et al. *Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal arterial disease*. Kindney Int 1991;39:1232-9.
- ¹⁵⁸ Mazzocchi M. *Eco color doppler in Medicina Interna*. Napoli: Idelson Gnocchi Ed. 1998, pp. 535-59.
- ¹⁵⁹ Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, et al. *Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography*. Radiology 1992;184:487-92.
- ¹⁶⁰ Patriquin HB, Lafortune M, Jéquier JC, et al. *Stenosis of the renal artery: assessment of slowed systole in the downstream circulation with doppler sonography*. Radiology 1992;184:479-85.
- ¹⁶¹ Verlatto F, Zaccardi M, Beach KW, et al. *Inferior mesenteric artery blood flow response to ingestion of lactulose: a preliminary study*. J Vas Invest 1995;1:171-5.
- ¹⁶² Geelkerken RH, van Bockel JH. *Mesenteric vascular disease: a review of diagnostic methods and therapies*. Cardiovasc Surg 1995;3:247-60.
- ¹⁶³ Nott DM, Fawcett A, Grocot E, et al. *Duplex scanning of visceral arteries*. In: Greenhalgh RM, editor. *Vascular imaging for surgeons*. London: W.B. Saunders 1995.
- ¹⁶⁴ Neri S, Signorelli S, Mondati E, et al. *Ultrasound imaging in diagnosis of superior mesenteric artery syndrome*. J Int Med 2005;257:346-51.
- ¹⁶⁵ Andreozzi GM. *Dynamic measurement and functional assessment of TcPO₂ and TcPCO₂ in the peripheral arterial disease*. J Cardiovasc Diag Proc 1996;13:155-63.
- ¹⁶⁶ Bongard O, Krahenbul B. *Predicting amputation in severe ischaemia: the value of transcutaneous pCO₂ measurement*. Bone Joint Surg 1988;70:465-7.
- ¹⁶⁷ Andreozzi GM, Riggio F, Buttò G, et al. *Transcutaneous pCO₂ level as an index of tissue resistance to ischemia*. Angiology 1995;46:1097-1102.
- ¹⁶⁸ Andreozzi GM, Martini R. *La misura della TcPO₂ e della TcPCO₂ nella valutazione funzionale delle arteriopatie periferiche*. Cardiologia 1998;43(Suppl. 2):177-83.
- ¹⁶⁹ Palermo G, Allegra C. *TcPO₂ and TcPCO₂ in critical limb ischaemia*. Int J Microcirc Clin Exp 1994;14:177.
- ¹⁷⁰ Andreozzi GM, Signorelli S, Buttò G, et al. *Oxygen transcutaneous tensiometry (TcPO₂) for Microcirculatory evaluation of peripheral arterial diseases*. CV World Report 1990;3:37-9.