

IL SALVATAGGIO DEL PIEDE DIABETICO

L. Dalla Paola, A. Carone

**Unità Operativa per il Trattamento del Piede Diabetico
Maria Cecilia Hospital, GVM Care & Research Cotignola, Ravenna.**

La storia naturale del piede diabetico può complicarsi con grande rapidità pur in una grande complessità patogenetica.

Il piede diabetico deve essere considerato una sindrome caratterizzata da diverse entità cliniche con diversi percorsi fisiopatologici, diversi protocolli terapeutici e diversi outcomes.

Tre importanti patologie possono coesistere nel piede diabetico: la neuropatia, l'ischemia e l'infezione. La combinazione di queste tre entità può portare a gravi danni tissutali che rappresentano una sfida per i programmi di salvataggio d'arto; tale obiettivo è da tempo diventato una priorità dei sistemi sanitari di molti paesi dati i costi che questa patologia porta con sé.

Proprio per fare fronte a tali esigenze (ridurre la morbilità, la mortalità ed i costi sociali) sono state date indicazioni in molteplici linee guida pubblicate negli ultimi 10 anni sulla necessità di una gestione multidisciplinare per la diagnosi ed il trattamento del piede diabetico¹.

Una delle principali complicanze cliniche del diabete mellito è costituita dalla lesione ulcerata al piede². Durante la propria vita un paziente diabetico su sette sviluppa una lesione al piede che ha una grande possibilità di infettarsi³. Tale infezione può rapidamente progredire portando ad una distruzione progressiva dei tessuti molli e delle strutture osteo-articolari, incrementando in modo esponenziale il rischio di amputazione. Infatti l'85% delle amputazioni non traumatiche sono precedute e giustificate da una lesione ulcerativa che si complica con infezione⁴.

Nel diabete esistono due grandi capitoli correlabili alla complicanza piede diabetico, ognuna delle quali presenta delle caratteristiche lesioni ulcerative.

Il piede neuropatico sviluppa lesioni su aree di iperpressione biomeccanica solitamente sulla superficie plantare del piede. Le lesioni nel piede neuropatico possono inoltre essere provocate da insulti termici o chimici, condizioni difficilmente percepite dal paziente a causa della perdita di sensibilità.

Il piede neuropatico solitamente presenta una normale vascolarizzazione in contrasto con il piede neuro-ischemico in cui coesistono sia neuropatia che il deficit arterioso.

Lo sviluppo delle lesioni ulcerative nel piede ischemico avviene solitamente sul margine del piede, medialmente o lateralmente oltre che sulle dita. Queste lesioni sono dovute soprattutto al conflitto o traumatismi anche minori con il terreno o con calzature inadeguate. Tali conflitti non sono appieno percepiti dal paziente per la coesistenza di una componente neuropatica.

Lo studio Eurodiale ha evidenziato l'importanza dell'ischemia nei pazienti con piede diabetico. Questo studio ha avuto il merito di fare conoscere al mondo dei clinici la prevalenza di tale patologia in Europa ⁵.

Lo studio Eurodiale nasce come un programma collaborativo tra 14 centri per il trattamento del piede diabetico dislocati in Europa. Tale programma ha permesso la raccolta dati prospettica dei pazienti diabetici con lesioni ulcerate ai piedi fino alla loro guarigione.

I dati sono stati ottenuti su 1.229 pazienti consecutivi affetti da diabete mellito e da lesioni ulcerate ai piedi di nuova insorgenza; il 16% dei pazienti aveva una lesione ulcerativa su entrambi i piedi ed il 24% aveva due o più lesioni sullo stesso piede. La maggior parte delle ulcere erano localizzate alle dita (55%), mentre ulcere plantari a carico dell'avampiede e del mesopiede furono osservate nel 22% dei pazienti. Le ulcere calcaneari erano presenti nel 10% di tutti i pazienti. La più comune causa dello sviluppo delle lesioni era stato il conflitto con la calzatura (41%) e la vasculopatia periferica (30%). Al momento dell'arruolamento, il 53% delle lesioni ulcerative erano clinicamente infette e l'83% di tutti i pazienti ammessi in ospedale presentavano un quadro infettivo clinicamente evidente. Un quadro di coinvolgimento osteomielitico era diagnosticato nel 19% dei casi ed un'infezione progressiva cosiddetta limb- o life-threatening era stata diagnosticata nel 12% di tutti i casi. In pazienti con una arteriopatia obliterante le ulcere erano più frequentemente infette se comparate con quelle di pazienti senza arteriopatia (64% vs. 48%). Un incremento della severità della patologia era associato all'età: il 56% dei pazienti con un'ischemia ed infezione era oltre i settant'anni di età, in contrapposizione con il 22% dei pazienti con lesioni neuropatiche non complicate. Una severa retinopatia diabetica con riduzione significativa del visus era presente nel 15% dei pazienti, mentre il 6% aveva una nefropatia terminale con necessità di trattamento emodialitico. L'11% dei pazienti aveva un'insufficienza cardiaca di grado 3-4 NYHA.

Al follow-up di un anno, il 77% di 1.088 pazienti era guarito, il 5% aveva subito un'amputazione maggiore, il 6% era deceduto e l'11% presentava persistenti lesioni ulcerate ⁵. Tra i pazienti guariti, il 64% era guarito senza alcun trattamento demolitivo mentre il 18% dei pazienti aveva subito un'amputazione minore. Con la stratificazione dei pazienti secondo la presenza o assenza sia dell'arteriopatia periferica che dell'infezione, sono stati osservati degli outcomes significativamente peggiori nei pazienti che presentavano entrambe le complicanze. Nel gruppo di pazienti senza arteriopatia periferica, e cioè in coloro che presentavano lesioni ulcerative neuropatiche, gli outcomes sono stati nettamente migliori: l'84% dei pazienti era guarito con o senza amputazioni minori, il 2% era stato sottoposto ad un'amputazione maggiore, il 3% era morto ⁵. In un precedente studio su 2.511 ulcere in un centro svedese

per il piede diabetico la guarigione primaria era correlata alle comorbidità, alla durata del diabete ed all'entità dell'arteriopatia periferica ⁶. Nelle lesioni neuropatiche, la progressione infettiva dei tessuti profondi, la localizzazione della lesione e le comorbidità sono correlate all'amputazione.

Nelle ulcere neuroischemiche, invece, il rischio di amputazione è correlato alle comorbidità, all'entità della vasculopatia ed al tipo di ulcerazione.

L'età, il sesso, la durata di diabete, la neuropatia, il grado di deformità e la durata della lesione ulcerativa non hanno alcuna influenza sul rischio di amputazione ⁷.

Il team multidisciplinare

Il management multidisciplinare del piede diabetico è attualmente ben codificato e viene considerata l'unica strategia efficace nel programma di salvataggio d'arto sia del piede neuro-ischemico che del piede neuropatico ^{8,9}. Nel team multidisciplinare per il trattamento del piede diabetico dovrebbero convergere specialisti di diversa estrazione, ma altamente preparati per affrontare una patologia così complessa. Diabetologi, Chirurghi vascolari, Radiologi interventisti, Ortopedici, Podologi, Infermieri specializzati, Tecnici ortopedici sono chiamati a far parte del cosiddetto "foot team".

Nell'ambito dei percorsi diagnostici e terapeutici, la possibilità di eseguire rapide ed efficaci valutazioni, nonché trattamenti medici e/o chirurgici diventa essenziale soprattutto per quei pazienti che presentano lesioni "limb- o life-threatening".

La dichiarazione di Saint Vincent del 1989 aveva stimolato lo sviluppo di centri multidisciplinari per il trattamento del piede diabetico in tutta Europa ¹⁰.

L'obiettivo avrebbe dovuto essere il raggiungimento, nella popolazione diabetica, di una riduzione del 50% delle amputazioni maggiori nei successivi cinque anni.

Il trattamento dell'infezione

C'è una crescente evidenza dell'importanza e dell'impatto che la complicanza infettiva ha nell'ambito del trattamento del piede diabetico ^{11,12}.

Le infezioni del piede diabetico sono il motivo più comune di ospedalizzazione dei pazienti diabetici negli USA, causando circa il 20% di tutte le ospedalizzazioni ¹³.

La percentuale di ricoveri ripetuti a causa di infezione nel piede diabetico è circa del 40% e circa un paziente ogni 6 muore entro un anno dall'esordio dell'infezione clinica ¹⁴.

Per tutte queste ragioni la diagnosi precoce è cruciale.

Linee guida per la diagnosi ed il trattamento delle infezioni a carico del piede diabetico sono state pubblicate sia dalla Società Americana di Infettivologia (IDSA) ^{15,16}, sia dall'IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) ^{17,18}.

Nel diabete mellito è descritta una immunodeficienza con una risposta locale diminuita alle infezioni. Tale ridotta risposta alle infezioni sembra legata nel diabetico, soprattutto in cattivo compenso glicemico, ad una riduzione nel-

la chemiotassi e fagocitosi da parte dei leucociti neutrofili¹⁹. Spesso i segni locali caratteristici dell'infezione possono essere marcatamente ridotti o essere addirittura assenti. In oltre il 50% dei quadri di infezione dei tessuti molli profondi associati o meno ad osteomielite può mancare la febbre e/o la leucocitosi²⁰.

La microbiologia del piede diabetico è assolutamente peculiare. L'infezione può essere causata da micro-organismi aerobi gram-positivi, gram-negativi ed anaerobi, da soli o in combinazione. Proprio per la ridotta risposta immunitaria anche batteri normalmente considerati commensali della cute possono causare gravissimi danni tissutali. Per tale motivo, quando vengono isolati batteri quali citrobacter, serratia, pseudomonas, acinetobacter, utilizzando idonee tecniche di prelievo, essi non dovrebbero essere considerati automaticamente non significativi. Essendo spesso le infezioni polimicrobiche, sono presenti nello stesso tempo sia batteri gram-positivi che gram-negativi assieme ad anaerobi. In una recente review sugli isolamenti microbiologici in 427 campioni prelevati da quadri di infezione moderata e severa, l'84% degli isolamenti era polimicrobico; nel 48% dei casi erano cresciuti solo germi aerobi, nel 43.7% dei casi erano stati isolati sia aerobi che anaerobi, mentre nell'1.3% dei casi erano stati isolati solamente ceppi anaerobi²¹. Il numero medio di isolamenti era stato di 2.7 microrganismi per cultura. Il più comune microorganismo aerobico era lo stafilococco aureo meticillino-sensibile (14.3%), seguito dallo stafilococco aureo meticillino-resistente (4.4%), dallo stafilococcus species coagulasi neg (15.3%), streptococco species (15.5%), enterococcus species 13.5%, corynebacterium species 10.1%, enterobacteriacee (12.8%). Gli anaerobi predominanti erano cocchi gram-positivi (45.2%), prevotella species (13.7%) porphyromonas species (11.3%), bacteroides fragilis group (10.2%). In caso di infezione clinicamente evidente, la sensibilità dei ceppi batterici isolati dovrebbe sempre essere testata prima di scegliere un trattamento anche se, inizialmente, in attesa dei risultati microbiologici, è opportuno iniziare con un trattamento empirico che preveda una copertura a largo spettro sia contro gram-positivi che gram-negativi. Lo sviluppo e la progressione di un'infezione nel piede diabetico sia neuropatico che neuroischemico richiede il riferimento ad un centro specializzato nella cura del piede entro le prime 24 ore. Il trattamento prevede la stadiazione della lesione e della componente infettiva, un idoneo assessment vascolare, l'esecuzione di esami radiologici, il trattamento aggressivo locale con debridements chirurgici e medicazioni antisettiche nonché un idoneo trattamento antibiotico. La terapia empirica dovrebbe sempre prevedere antibiotici contro i germi gram-positivi. La copertura empirica contro i gram-negativi dovrebbe essere prevista in caso di lesioni ulcerative croniche, profonde o in caso di mancata risposta della terapia empirica di partenza.

Agenti contro i germi anaerobi dovrebbero essere presi in considerazione se è presente tessuto necrotico o gangrena.

In caso di infezione è importante eseguire un assessment vascolare e prendere se necessario in considerazione il trattamento di rivascolarizzazione ove necessario.

In uno studio prospettico su un gruppo di 112 pazienti diabetici ospedalizzati la presenza di ischemia critica è stata associata ad un incremento di 6 volte del rischio di sviluppare un quadro infettivo clinicamente significativo²².

Il trattamento chirurgico è un capitolo essenziale nella gestione dell'infe-

zione del piede diabetico e deve prevedere interventi chirurgici, spesso ripetuti per la demolizione del tessuto infetto e dell'osso coinvolto.

Infezione localizzata

Le infezioni localizzate generalmente vengono trattate con terapia antibiotica orale senza necessità di ricoverare i pazienti. Diversi antibiotici quali la cefalexina, la clindamicina, la ciprofloxacina, la levofloxacina, il pexiganan ed il linezolid si sono dimostrati efficaci in trials clinici ²³.

In caso di isolamento di MRSA, in assenza di segni locali o sistemici di infezione, la mupirocina topica al 2% può essere un'opzione terapeutica.

In caso di isolamento di MRSA associato ad iniziali segni clinici di infezione, dovrebbe essere utilizzato un trattamento orale che preveda l'uso di rifampicina, trimethoprim e doxiciclina, associati a trattamento locale con mupirocina al 2%.

Infezione progressiva

L'infezione progressiva dovrebbe essere trattata con antibiotici sistemici. Talvolta è possibile trattare i pazienti a domicilio con antibiotici per via parenterale sotto stretta sorveglianza. Il ceftriaxone, in queste circostanze, può essere efficace somministrato per via intramuscolo associato con il metronidazolo per via orale. Comunque, in caso di estesa cellulite soprattutto in presenza di ischemia critica la terapia dovrebbe essere data per via endovenosa. Non è possibile predire quale paziente svilupperà un'infezione rapidamente ascendente che diventa critica per il salvataggio d'arto o critica per la vita stessa del paziente.

Dato che è impossibile prevedere il numero e la tipologia dei micro-organismi implicati nel processo infettivo, la terapia empirica dovrebbe prevedere l'utilizzo di antibiotici a largo spettro ^{24,25}.

Infezione severa

Le infezioni severe necessitano di ricovero urgente in ambiente specialistico per un trattamento antibiotico massivo e per il drenaggio chirurgico eseguito in regime di urgenza. Le indicazioni per il trattamento chirurgico sono: la presenza di tessuti necrotici ed infetti, la presenza di una fluttuazione localizzata che è espressione di ascessualizzazione, crepitazione dei tessuti per la presenza di gas o la presenza di marezza cutanea, necrosi del tessuto sottocutaneo.

Campioni prelevati durante la bonifica chirurgica dai tessuti infetti dovrebbero essere inviati in laboratorio per l'analisi microbiologica. Uno sbrigliamento chirurgico precoce in caso di infezione può ridurre la necessità di eseguire amputazioni maggiori.

Tan e coll. hanno valutato prospetticamente due gruppi di pazienti trattati per infezioni del piede diabetico. I pazienti del gruppo di controllo sono stati trattati con terapia antibiotica endovenosa senza trattamento chirurgico, mentre

nell'altro gruppo i pazienti hanno ricevuto terapia antibiotica endovenosa associata a sbrigliamento chirurgico entro i 3 giorni dall'accesso in ospedale. I pazienti del gruppo trattato con terapia combinata (chirurgia e terapia medica) hanno subito un numero di amputazioni maggiori significativamente ridotto rispetto al gruppo di controllo ed una permanenza in ospedale mediamente più breve (6 giorni) ²⁶. La letteratura conferma che un trattamento chirurgico precoce associato alla rivascolarizzazione permette di ottenere risultati migliori in termini di salvataggio d'arto ²⁷.

In presenza di infezioni severe che pongono a rischio la vita del paziente, le amputazioni aperte o a ghigliottine posso avere la precedenza rispetto al salvataggio d'arto a prescindere dallo stato di rivascolarizzazione dell'arto ²⁸.

Osteomielite

La osteomielite può complicare ciascuna delle condizioni infettive sopra riportate ^{18,29}. Il meccanismo eziopatogenetico che porta l'infezione dalla cute all'invasione dell'osso è spiegato dalla contiguità. Attualmente non ci sono criteri generalmente accettati per la diagnosi dei quadri di osteomielite in persone con diabete mellito. Negli stadi precoci di osteomielite una radiografia standard può risultare normale. I segni radiologici che indicano la presenza di osteomielite, come la localizzata perdita di matrice ossea e/o l'interruzione della corticale, possono non essere presenti nelle prime settimane di coinvolgimento osseo. Per tali motivi, tecniche di imaging avanzato quali la risonanza magnetica nucleare sono considerate il gold standard per la diagnosi di osteomielite, essendo validate per un'alta sensibilità e specificità. Il trattamento comprende sia il trattamento antibiotico, spesso prolungato, nonché il trattamento chirurgico. Se la osteomielite si associa ad un'estensiva distruzione dei tessuti molli, in presenza di un processo infettivo limb-threatening, il trattamento chirurgico deve essere eseguito in regime di urgenza.

La rivascolarizzazione

Il riconoscimento dell'arteriopatia periferica ed il conseguente trattamento di rivascolarizzazione costituiscono una parte essenziale del programma di salvataggio d'arto nella popolazione diabetica.

L'arteriopatia periferica degli arti inferiori nel diabetico assume caratteristiche stutturali ed anatomiche peculiari: interessa in maniera estensiva i vasi prossimali ed il territorio tibiale e la progressione verso l'ischemia critica diventa più rapida ³⁰.

Nel 2011 sono state pubblicate tre linee guida specifiche per la gestione dell'arteriopatia periferica nel piede diabetico. In tutti questi lavori è stata sottolineata l'importanza dell'approccio multidisciplinare, che deve essere implementato sistematicamente con il supporto degli specialisti del settore (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi interventisti) per il programma di rivascolarizzazione sia con tecniche percutanee sia con tecniche chirurgiche aperte.

L'International working Group on Diabetic Foot ha pubblicato una review sistematica sull'efficacia della rivascolarizzazione del piede diabetico complicato da ulcerazione ^{31,32}.

Sono state inoltre pubblicate linee guida dedicate dalla Società Europea di Chirurgia Vascolare e dalla Società Europea di Cardiologia sulla diagnosi e il trattamento dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico^{33,34}.

Il trattamento di rivascularizzazione può essere eseguito sia con tecniche endovascolari che con chirurgia aperta così come con una combinazione delle due precedenti tecniche.

Un numero crescente di centri utilizza l'approccio endovascolare come primo step in relazione alla ridotta morbilità e mortalità se comparata al rischio operatorio della chirurgia aperta.

Faglia e coll. hanno evidenziato in diversi lavori che la rivascularizzazione attraverso tecniche percutanee ha un'alta percentuale di successo in pazienti diabetici con ischemia critica cronica^{35,36}.

Successivi lavori hanno confermato tali risultati e quindi confortato tale approccio. Per quanto riguarda l'elevata percentuale di restenosi che si rileva con queste tecniche, è opportuno affermare che sono di interesse le cosiddette restenosi cliniche che comportano recidiva di dolore a riposo, mancanza di guarigione delle lesioni trofiche o recidive di lesioni, ma non devono essere considerate le cosiddette restenosi anatomiche in cui, in seguito alla riuclusione del vaso trattato non corrisponde il corteo di sintomi e segni clinici sopra menzionati. Nuove tecniche per il rilascio di farmaci (stents medicati e palloni a rilascio di farmaco) appaiono promettenti in questo senso^{37,38}.

Il trattamento di rivascularizzazione estrema attraverso l'utilizzo di tecniche di chirurgia aperta è ormai da tempo considerato metodica efficace per la riperfusione dell'arto periferico ischemico^{39,40}.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J.* Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (suppl2):S132-9
- 2) *Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.* Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293:217-28
- 3) *Reiber GE.* Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. *The diabetic foot*. 6th ed. St Louis, MO: Morby 2001; 13-32
- 4) *Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM.* Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13:513-21
- 5) *Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K.* Predictors of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008; 51:747-55
- 6) *Gershater MA, Londhal M, Nyberg P, Larsson J, Thorne J, Eneroth M.* Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52:398-407
- 7) *Apelqvist J, Elgzyri T, Larsson J, Londahl M, Nyberg P, Thorne J.* Factors related to outcome of neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2011; 53:1582-8 e2
- 8) *Dalla Paola L, Faglia E.* Treatment of diabetic foot ulcer: an overview. Strategies for clinical approach. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(4):431-47
- 9) *Frykberg RG.* The team approach in diabetic foot management. *Adv wound care*.

- 1998;11(2):71-7
- 10) [no authors listed]. St Vincent Declaration. *Diabetic Medicine* 1990; 7:360
 - 11) *Armstrong DG*. An overview of foot infections in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13:951-7
 - 12) *Hobizal KB, Wukich DK*. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic Foot Ankle* 2012 [Epub ahead of print]
 - 13) *Frykberg RG, Wittmayer B, Zgonis T*. Surgical management of diabetic foot infections and osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg* 2007; 24:469-82
 - 14) *Fincke BG, Miller DR, Turpin R*. A classification of diabetic foot infections using ICD-9-CM codes: application to a large computerized medical database. *BMC Health Serv Res* 2010; 10:192
 - 15) *Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG*. Infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e 132-73
 - 16) *Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG*. Executive summary: 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1679-84
 - 17) *Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM*. International Working Group on Diabetic Foot. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(suppl 1):234-5
 - 18) *Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, Lavery LA*. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(suppl 1) 163-78
 - 19) *Turina M, Fry DE, Polk HC jr*. Links acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005; 33:1624-33
 - 20) *Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry HJ*. Leucocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *Foot Ankle Surg* 1996; 35:280-3
 - 21) *Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA*. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2819-28
 - 22) *Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG*. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors. *J Diabetes Complications* 2005; 19:107-12
 - 23) *Bader MS*. Diabetic foot infection. *Am Fam Physician* 2008; 78:71-9
 - 24) *Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA*. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366: 1695-703
 - 25) *Harkless L, Boghossian J, Pollack R, Caputo W, Dana A, Gray S*. An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers. *Surg Infect* 2005; 6:27-40
 - 26) *Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM jr*. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 1996; 23:286-91
 - 27) *Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A*. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot spaces abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 2006; 45:220-226
 - 28) *Krause FG, deVries G, Meakin C, Kalla TP, Younger AS*. Outcome of transmetatarsal amputations in diabetics using antibiotic beads. *Foot Ankle Int* 2009; 30:486-93

- 29) *Aragon-Sanchez J.* Clinical-pathological characterization of diabetic foot infections: grading the severity of osteomyelitis. *Int J low Extrem Wounds* 2012; 11: 107-12
- 30) *Faglia E.* Characteristics of peripheral arterial disease and its relevance to the diabetic population. *Int J Low Extrem Wounds* 2011; 10:152
- 31) *Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Lammer J.* A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (suppl1): 179-217
- 32) *Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M.* International Working Group on diabetic foot: specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(suppl1)236-7
- 33) *Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, DeDonato G, Becker F.* The diabetic Foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42 (suppl 2): S60-74
- 34) *The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC).* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J* 2011; 32:2851-906
- 35) *Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, de Giglio R, Dalla Paola L.* Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002; 252:225-325
- 36) *Faglia E, dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M.* Peripheral angioplasty as the first-choice revascularisation procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29:620-7
- 37) *Schmidt A, Piorkowsky M, Wermer M, Ulrich M, Bausback Y, Braunlich S.* First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1105-9
- 38) *Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, Torsello G, Zeller T, Deloose K.* Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2012; 55:31-7
- 39) *Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Sheahan M, Campbell DR.* A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003; 37:307-15
- 40) *Slim H, Tiwari A, Ahmed A, Ritter JC, Zayed H, Rashid H.* Distal versus ultra-distal by pass graft: amputation-free survival and patency rates in patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42:83-8