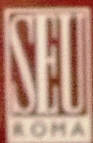


LUIGI UCCIOLI

IL PIEDE DIABETICO

FISIOPATOLOGIA, CLINICA E TERAPIA



SOCIETÀ EDITRICE UNIVERSO

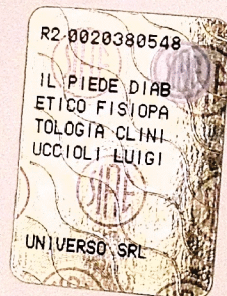


© Copyright
Società Editrice Universo s.r.l.
Via G.B. Morgagni, 1 - 00161 Roma
Tel.: 06.44231171 - 06.4402053/4 - 06.64503500
Fax: 06.4402033
http://www.seu-roma.it E-mail: seu@seu-roma.it

I^a Edizione: 2008

Luigi Uccioli
Professore Aggregato di Endocrinologia
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Roma "Tor Vergata"
Roma

In copertina: *Santi Cosma e Damiano sostituiscono la gamba gangrenosa di un sacrestano con quella di un Africano morto. Dipinto di Ferdinando del Rincon, 1560 circa, Madrid, Museo del Prado*



TUTTI I DIRITTI RISERVATI

Le copie non firmate dall'Autore o non timbrate dalla S.I.A.E sono ritenute contraffatte

Tutti i diritti riservati, in particolare il diritto di duplicazione e di diffusione, nonché il diritto di traduzione. Nessuna parte dell'opera può essere riprodotta in alcuna forma (per fotocopie, microfilm od altri procedimenti) senza il consenso scritto dell'Editore.



LA RIVASCOLARIZZAZIONE CHIRURGICA NEL PAZIENTE CON PIEDE DIABETICO

A. Ascoli Marchetti

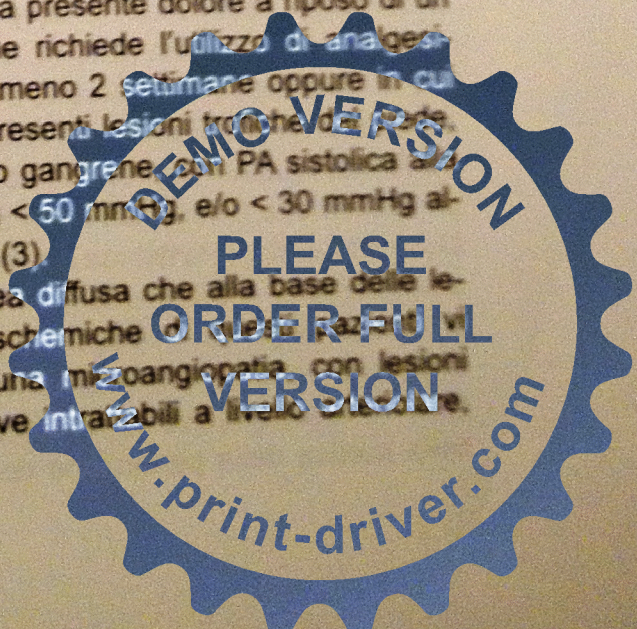
Introduzione

"Il diabete è estremamente comune in Australia: dal 1997 al 2000 si sono registrate 36 amputazioni d'arto per complicanze ischemiche (1). Negli USA il diabete ha un impatto sanitario notevole, interessando il 5,2% della popolazione, con un'incidenza di oltre 650.000 nuovi casi l'anno e costi assistenziali superiori al miliardo di dollari. Per quanto concerne l'Italia, i dati riportati dall'ISTAT nel 2006 evidenziano che il diabete colpisce il 4,5% della popolazione; la patologia diabetica è causa circa del 6,7% dell'intera spesa sanitaria nazionale, correlata con un tasso di circa 5000 amputazioni/anno (2). Il diabete comporta un rischio di sviluppare patologia vascolare 4 volte maggiore rispetto alla popolazione sana con prevalenza nel sesso maschile. Il paziente con piede diabetico manifesta la gravità del quadro clinico e strumentale a causa della prevalente localizzazione alle arterie di gamba. Tuttavia la polidistrettualità della malattia diabetica rende ragione del frequente coinvolgimento an-

che del distretto coronarico, carotideo e aorto-iliaco.

La claudicatio intermittens, sintomo caratteristico dell'arteriopatia periferica (corrispondente allo Stadio II della Classificazione di Leriche-Fontaine) è spesso assente, a causa della concomitante neuropatia e della sedentarietà tipica della maggior parte dei diabetici; infatti nel diabetico il quadro clinico d'esordio è rappresentato principalmente dalla comparsa di lesioni trofiche (Stadio IV), che rappresentano segni d'ischemia periferica in fase critica (ICC). Tuttavia l'esordio di una condizione di ICC può anche essere caratterizzato da una situazione in cui sia presente dolore a riposo di un arto, che richiede l'utilizzo di analgesici da almeno 2 settimane oppure in cui siano presenti lesioni trofiche di piede, ulcere o gangrene con PA sistolica alla caviglia < 50 mmHg, e/o < 30 mmHg all'alluce (3).

L'idea diffusa che alla base delle lesioni ischemiche di piede diabetico vi fosse una microangiopatia con lesioni ostruttive intrazellulari a livello di capillari.



ha fatto sì che in passato il paziente diabetico con ICC non fosse considerato un idoneo candidato ad un intervento di rivascolarizzazione. Nella scorsa decade si è assistito ad un progressivo incremento delle ospedalizzazioni legate alla patologia diabetica, alle ulcere del piede e soprattutto alla necessità di eseguire amputazioni più o meno estese degli arti inferiori e il rischio di amputazione di un arto è attualmente 40 volte maggiore rispetto a quello presente nella popolazione generale. L'incidenza dell'ICC è calcolata in circa 500-1000 soggetti per milione d'abitanti per anno con valori nei diabetici 5-10 volte superiori all'incidenza negli aterosclerotici non diabetici; in particolare ulcere e gangrena sono presenti nel 10% circa dei diabetici anziani (4,5).

L'ulcera diabetica ha un'eziopatogenesi multifattoriale: il *primum movens* è spesso un traumatismo dovuto ad un difetto di carico del piede ed a una ridotta sensibilità al dolore; a questo si associa un danno vascolare con conseguente fragilità tissutale, dovuta alla scarsa ossigenazione locale, e ridotta capacità di rigenerazione dei tessuti lesionati. L'insieme di questi fattori (lesione vascolare, danno nervoso e alterazione dei mediatori dell'infiammazione locali) spiegano come tali ulcere, particolarmente soggette alle superinfezioni, tendano ad evolvere se non trattate adeguatamente verso un quadro di gangrena e spesso si rendono necessarie le amputazioni minori, se non di tutto l'arto (1, 6). Circa l'80% dei pazienti diabetici che sviluppano ulcere dei piedi presenta neuropatia periferica; questa colpisce le fibre sensoriali, motorie e vegetative con distribuzione bilaterale, simmetrica e centripeta, sviluppandosi inizialmente nei distretti più distali degli arti inferiori per progredire cranialmente. Le alterazioni delle fibre nervose sensitive sono responsabili della perdita della percezione dolorifica

e ciò spiega la facilità con cui si formano lesioni anche misconosciute dei piedi in seguito a traumatismi accidentali o a ripetuti microtraumatismi in corrispondenza dei punti di pressione del piede durante la deambulazione.

Studi prospettici degli anni '90 hanno dimostrato un ruolo determinante del diabete nell'accelerare la progressione della patologia aterosclerotica che a sua volta è responsabile di quadri ischemici. La presenza di arteriopatia obliterante degli arti inferiori nel paziente diabetico rappresenta, pertanto, un fattore predittivo per la comparsa di ulcere e per la probabilità di amputazioni future (1, 4, 5, 7). Inoltre il 30-50% dei pazienti sottoposti a chirurgia demolitiva viene sottoposto ad amputazione dell'arto contro-laterale entro 6 anni dal primo intervento (8). Come riportato in precedenza, la localizzazione è prevalentemente distale: il distretto sottopopliteo è quello più frequentemente colpito (48%) seguito, in ordine decrescente, dall'asse femoropopliteo (12,5%) e dall'asse aorto-iliaco (3,6%) (9). Questa distribuzione spiega il crescente interesse della chirurgia nello sviluppare tecniche di rivascolarizzazione che, solo dopo avere escluso la necessità di trattare i distretti a monte, siano dedicate alle arterie di gamba al fine di sostituire una chirurgia demolitiva con tecniche di salvataggio d'arto mediante bypass, eventualmente associate a chirurgia ricostruttiva con lembi muscolari in presenza di ampie lesioni trofiche (10-12).

La rivascolarizzazione deve essere effettuata precocemente, identificando vasi distali che possano garantire il ripristino del flusso arterioso all'arcata plantare; eseguire la rivascolarizzazione dell'arto dopo l'amputazione risulta inefficace con l'assenza del polso pedico al momento dell'amputazione distale deve essere considerato come fattore predittivo per la perdita dell'arto (4,6). Lo Gerfo ha

recentemente evidenziato la necessità di attuare una strategia terapeutica articolata volta a risolvere contestualmente i diversi aspetti legati alla molteplicità delle cause delle ulcere diabetiche. In tale contesto delinea un protocollo di gestione delle gangrene del piede che riportiamo di seguito:

1. detersione e debridement dei tessuti infetti con l'ausilio di terapia antibiotica e controllo della glicemia;
2. valutazione dell'eventuale componente ischemica dell'ulcera;
3. rivascolarizzazione dell'arto, non prima di aver trattato il quadro infettivo locale;
4. procedure secondarie quali amputazioni metatarsali, allestimento di lembi locali o lembi liberi.

Gestione multidisciplinare del paziente diabetico

La gestione della patologia diabetica è da sempre gravata da costi elevati legati ai tempi di degenza prolungati, alla necessità di medicazioni avanzate giornaliere e protratte per lunghi periodi, all'evenienza di dover sottoporre il paziente a interventi chirurgici ripetuti nel tempo ed ai costi elevati dalla riabilitazione del paziente stesso. Nell'ottica di ridurre i tempi di ospedalizzazione si sono sviluppati centri specialistici nella gestione dei pazienti diabetici con lesioni trofiche attrezzati per medicazioni avanzate e debridement delle ulcere in regime ambulatoriale. In tale contesto si delinea l'esigenza di non perdere il contatto con il paziente in termini di follow-up clinici e diagnostici da parte di un'equipe multidisciplinare costituita da diabetologi clinici, cardiologi, nefrologi, oculisti, chirurghi vascolari, plastici, ortopedici e radiologi (10,13,14).

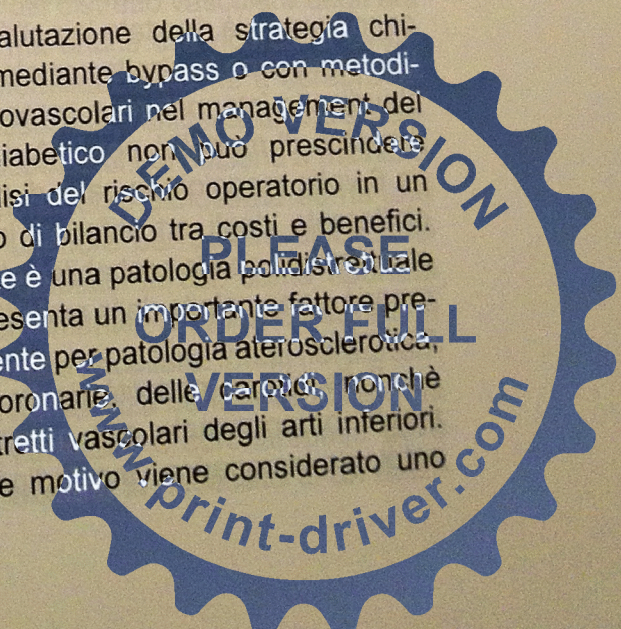
Il paziente diabetico tipicamente presenta notevoli difficoltà di deambulazione

e ha la tendenza a trascurare le lesioni trofiche per una ridotta sensibilità al dolore. Inoltre nella maggior parte dei casi ha una scarsa compliance a rispettare il regime dietetico e i protocolli di follow up diagnostici fondamentali per una corretta gestione della sua patologia. In tale ottica la possibilità di eseguire facilmente ed in breve tempo gli esami strumentali necessari ed un accesso facilitato alle strutture ospedaliere, offrono un valido contributo agli sforzi dei medici volti ad educare il paziente a controllare la sua patologia (11, 13, 15-18).

L'accesso del paziente alla Struttura Ospedaliera avviene tramite una valutazione ambulatoriale atta ad identificare le comorbidità e delineare la strategia terapeutica più idonea per ciascun caso; gli studi diagnostici e la valutazione clinica vengono effettuati in regime ambulatoriale con un notevole abbattimento dei costi ed il ricovero è limitato alla terapia chirurgica. La preospedalizzazione permette di eseguire tutte le indagini strumentali necessarie alla valutazione del paziente in 24 ore sfruttando un circuito dedicato: tale sistema oltre ad abbattere i costi di ospedalizzazione e permettere un più rapido turn-over dei pazienti nei reparti di degenza, permette un corretto timing del trattamento delle comorbidità associate a tale patologia.

Valutazione pre-operatoria

La valutazione della strategia chirurgica mediante bypass o con metodi che endovascolari nel management del piede diabetico non può prescindere dall'analisi del rischio operatorio in un contesto di bilancio tra costi e benefici. Il diabete è una patologia polidistrettuale e rappresenta un importante fattore predisponente per patologia aterosclerotica, delle coronarie, delle carotidi, nonché dei distretti vascolari degli arti inferiori. Per tale motivo viene considerato uno



dei parametri fondamentali nella valutazione del rischio operatorio. In termini di sopravvivenza a distanza dei pazienti diabetici, i dati riportati dall'esperienza di Lo Gerfo concordano con la letteratura disponibile, riconoscendo una ridotta aspettanza di vita in questo gruppo di pazienti, comunque superiore nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico di rivascularizzazione rispetto ai pazienti sottoposti ad amputazione (nei diabetici l'aspettativa di vita è in media 15 anni inferiore rispetto alla popolazione normale) (4, 9, 16, 19). Al contrario, in uno studio del 2005, è stato analizzato il ruolo svolto dal diabete nella morbilità e mortalità peri e postoperatoria di 6565 pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia vascolare maggiore (19). Da questo studio emerge che il diabete non modificherebbe in modo significativo il rischio di complicanze cardiologiche almeno per quanto riguarda la chirurgia arteriosa degli arti inferiori; questo potrebbe essere legato all'uso preferenziale dei β -bloccanti nei pazienti diabetici che sembrerebbero avere un ruolo protettivo nei confronti di eventi cardiologici peri-operatori.

La stratificazione del rischio cardiologico rappresenta un dato imprescindibile nella programmazione di un intervento chirurgico. In letteratura si riscontra un'incidenza di infarto del miocardio, in caso di interventi di chirurgia vascolare del 2-6,4%. Le caratteristiche intrinseche della patologia aterosclerotica ne giustificano come già riportato la polidistrettualità e spiegano la stretta correlazione tra claudicatio intermittens e coronaropatia: il rischio di mortalità per IMA risulta circa 6 volte maggiore in caso di patologia obliterante degli arti inferiori in stretta correlazione con la probabilità che le coronarie siano colpite dalla malattia aterosclerotica.

Il rischio di mortalità risulta direttamente proporzionale alla gravità della patologia coronarica, ma indipendente

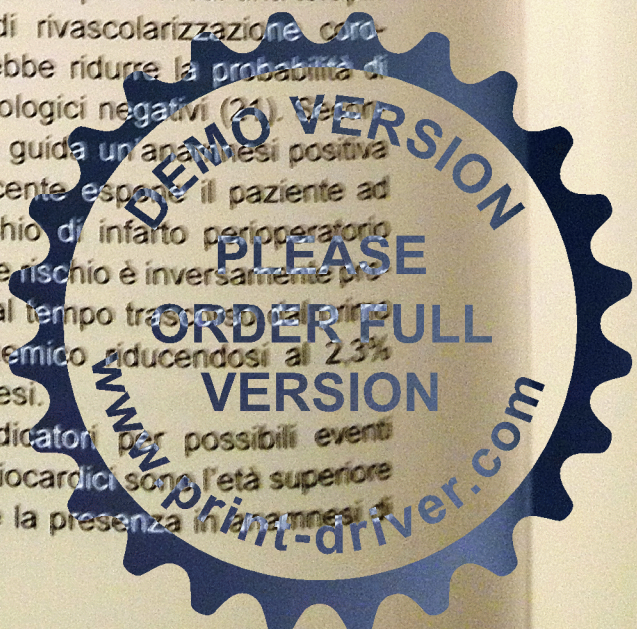
dalla presenza di sintomatologia cardiologica: l'elevata età del paziente, e la presenza di claudicatio intermittens, associandosi ad una limitata attività fisica, possono mascherare un'eventuale angina pectoris.

Quando sia presente un coinvolgimento dei vasi epiaortici, la presenza di una localizzazione della malattia ATS a livello carotideo sembrerebbe comportare essenzialmente una peculiarità morfologica della lesione caratterizzata da un'estensione distale maggiore nei diabetici rispetto ai pazienti non diabetici, ma non differenze statisticamente significative in termini di mortalità e morbilità cardiologica (20).

Lo screening strumentale per cardiopatia si avvale di esami quali l'ECG basale e da sforzo, l'ECG dinamico secondo Holter, l'ecocardiogramma e la scintigrafia miocardica che, permettendo di valutare il tempo di comparsa di un'ischemia inducibile, la sua estensione e la sua gravità, consentono di identificare i pazienti ad alto rischio di complicanze cardiologiche che potrebbero giovare di una coronarografia ed eventualmente di una rivascularizzazione miocardica preoperatoria.

L'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ha pubblicato le linee guida atte all'identificazione dei pazienti ad alto rischio cardiologico e di quelli in cui una terapia medica o di rivascularizzazione coronarica potrebbe ridurre la probabilità di eventi cardiologici negativi (21). Secondo tali linee guida un'anamnesi positiva per IMA recente espone il paziente ad elevato rischio di infarto perioperatorio (5-8%) e tale rischio è inversamente proporzionale al tempo trascorso dal primo evento ischemico riducendosi al 2,3% oltre i sei mesi.

Altri indicatori per possibili eventi ischemici miocardici sono l'età superiore ai 65 anni e la presenza in anamnesi di



fattori di rischio per patologia aterosclerotica. Comunque non è raccomandata attualmente una valutazione cardiologica strumentale di screening preoperatorio in caso di pazienti a basso rischio cardiologico, di pazienti già sottoposti a valutazione cardiologica negativa per deficit miocardici negli ultimi due anni, in assenza di modificazioni del quadro clinico, o già sottoposti a rivascolarizzazione coronarica. La rivascolarizzazione miocardica è associata ad una riduzione significativa del rischio di complicanze cardiologiche in caso di interventi dell'aorta addominale, ma non modifica il rischio cardiologico in caso di chirurgia degli arti inferiori. Nel caso di pazienti diabetici, asintomatici per patologia cardiologica, gli studi di Pomposelli, Lo Gerfo e coll., in contrasto con le attuali linee guida della ACC/AHA, hanno dimostrato che nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione degli arti inferiori gli algoritmi di screening oggi in uso, non sono predittivi per morbilità e mortalità cardiologica intra-perioperatoria e a 36 mesi, e risultano altresì impegnativi in termini di tempo e di spesa (il 50% dei pazienti sarebbe indirizzato a test cardiologici di secondo livello, ma i 2/3 di questi esami risulterebbero negativi) (19, 21, 22).

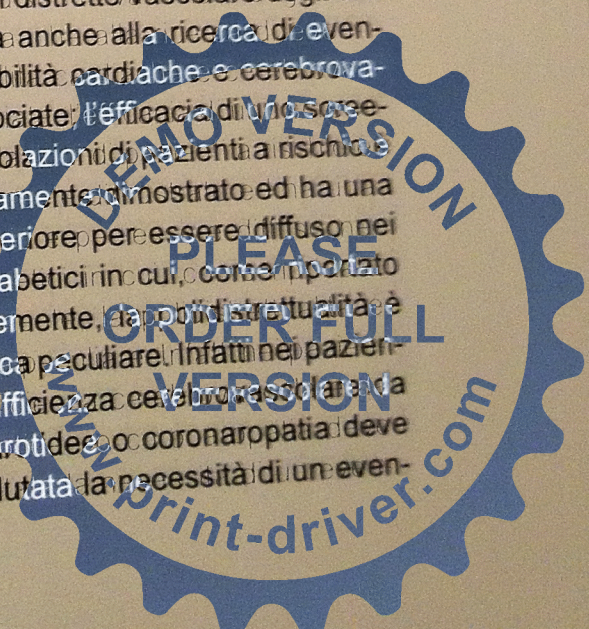
Nel caso sia presente un'insufficienza renale cronica più avanzata o terminale (ESRD) è presente un rischio aggiuntivo ad affrontare un intervento chirurgico di rivascolarizzazione. Nonostante il rapporto rischio/beneficio della rivascolarizzazione nei pazienti dializzati non sia stato ancora definito, i risultati oggi disponibili dimostrano un tasso di mortalità immediata ed a distanza maggiore nelle procedure demolitive rispetto agli interventi ricostruttivi (23). Molti autori, considerato che in caso di ESRD la percentuale di salvataggio d'arto a 3 anni è dell'80%, ritengono che le indicazioni all'intervento di rivascolarizzazione in questa categoria di pazienti debbano

essere le stesse adottate per qualunque paziente affetto da ischemia critica: autonomia di marcia, outflow adeguato, possibilità di conservare l'appoggio prossimale del piede, status cardiologico. Ad oggi l'insufficienza renale di per sé non è considerata una controindicazione assoluta all'intervento, ciononostante l'IRC e il diabete influenzano negativamente i risultati a distanza sia in termini di sopravvivenza che di pervietà del bypass.

Sanchez mette in luce che esiste una percentuale di insuccessi in cui la presenza di infezioni incontrollabili o di gangrene estese rende necessaria l'amputazione di coscia nonostante la riuscita tecnica dell'intervento e la pervietà del bypass. In relazione al tasso di morbilità e mortalità correlati con l'intervento di rivascolarizzazione in questa categoria di pazienti, l'orientamento attuale è l'indicazione all'intervento di rivascolarizzazione escludendo i casi in cui vi sia gangrena in evoluzione o infezioni estese del piede. Da quanto detto si evince che l'ESRD, come la presenza di gangrena o estese perdite di sostanza rappresentano fattori prognostici negativi negli interventi di rivascolarizzazione estrema (9, 116-18, 223-28).

Diagnostica

Il protocollo di studio diagnostico deve essere orientato alla valutazione non solo del distretto vascolare degli arti inferiori, ma anche alla ricerca di eventuali comorbilità cardiache e cerebrovascolari associate. L'efficacia di uno screening in popolazioni di pazienti a rischio è stato ampiamente dimostrato ed ha una ragione ulteriore per essere diffuso nei pazienti diabetici in cui, come riportato precedentemente, la polidistrettualità è caratteristica peculiare. Infatti nei pazienti con insufficienza cerebrovascolare da stenosi carotidea o coronaropatia deve essere valutata la necessità di un even-



tuale trattamento prioritario della patologia associata al fine di ridurre il rischio generale e migliorare i risultati a distanza del trattamento nel distretto periferico.

In tutti i pazienti devono essere eseguite indagini atte ad esaminare l'esistenza o meno di una patologia cardiaca (visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma, ed ove necessario scintigrafia ed eventualmente coronarografia), e carotidea (Eco-color-doppler vasi epiaortici).

È necessario eseguire un esame obiettivo dei polsi periferici e la valutazione della tensione transcutanea d'ossigeno (TCPO₂) valutata sul dorso del piede, per documentare la gravità dell'ischemia critica e fornire un dato emodinamico oggettivo per il follow-up.

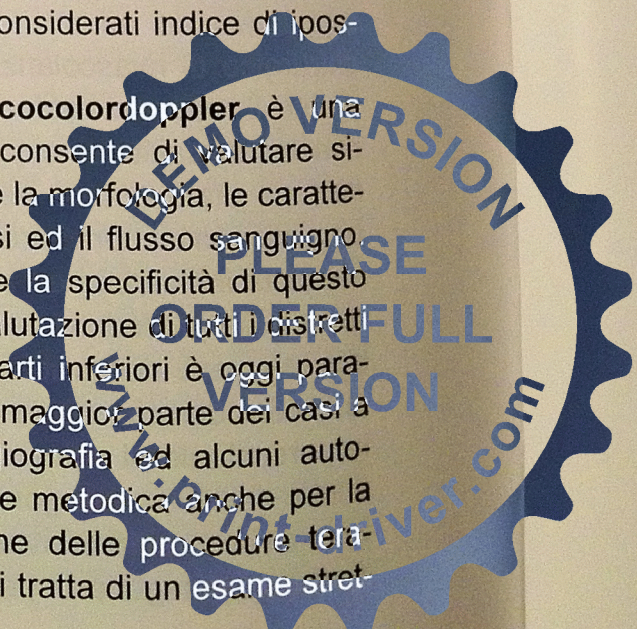
Riguardo il distretto vascolare sia aorto-iliaco che femoro-popliteo o distale degli arti inferiori, i pazienti possono essere sottoposti ad Ecocolordoppler, AngioTC o Angio-RM ed in casi selezionati ad Angiografia Digitale. Le indagini diagnostiche devono essere mirate alla valutazione della sede e dell'estensione delle lesioni che coinvolgono i distretti vascolari degli arti inferiori, fornendo informazioni sulla lunghezza dei segmenti coinvolti e dimostrando la presenza della pervietà dell'arcata plantare. Questa rappresenta l'elemento principale per l'indicazione all'intervento sia per la chirurgia mediante bypass che per la rivascolarizzazione endoluminale.

Ossimetria transcutanea (TCPO₂)

Tra gli accertamenti da eseguire vi è l'ossimetria transcutanea (TCPO₂). La TCPO₂ è una tecnica non invasiva che permette di valutare l'effetto emodinamico delle lesioni delle principali arterie sulla vascolarizzazione tessutale, e permette una misurazione dell'ossigenazione tissutale, considerando in questo modo entrambi i fattori macro e microcircolatori. La pressione transcutanea del-

l'ossigeno diminuisce significativamente a riposo negli stadi avanzati dell'arteriopatia (Stadi III e IV della Classificazione di Fontaine). Nei soggetti arteriopatici la TCPO₂ rilevata sul dorso del piede, in corrispondenza del 1° spazio intermetatarsale subisce un decremento proporzionale alla gravità della malattia; per contro, si assiste ad un incremento dei valori di TCPCO₂, che indica una prevalenza di metabolismo anaerobico. Valori di TCPO₂ nel range di normalità di circa 60 mmHg possono scendere anche al di sotto dei 20 mmHg: valori inferiori ai 30 mmHg nell'area di cute attorno all'ulcera sono un indice prognostico altamente sfavorevole alla guarigione. Livelli ossimetrici inferiori ai 30 mmHg rappresentano il livello di ischemia critica nel quale si deve tentare il salvataggio dell'arto. Un livello superiore a 30 mmHg è indice di possibile guarigione dell'ulcera e di scelta del livello di amputazione con ottime probabilità di guarigione del moncone. Generalmente valori superiori a 40 mmHg sono considerati come la soglia di sicurezza per la guarigione del moncone per prima intenzione. L'ossimetria è anche considerata una "misurazione obiettiva" dell'efficacia di trattamento terapeutico sia farmacologico che ricostruttivo. Deve essere considerata normale la pressione dell'O₂ superiore a 40 mmHg mentre valori inferiori ai 30 mmHg, sono considerati indice di ipossia critica.

L'esame ecocolordoppler è una metodica che consente di valutare simultaneamente la morfologia, le caratteristiche dei vasi ed il flusso sanguigno. La sensibilità e la specificità di questo esame nella valutazione di tutti i distretti arteriosi degli arti inferiori è oggi paragonabile nella maggior parte dei casi a quella dell'angiografia ed alcuni autori utilizzano tale metodica anche per la programmazione delle procedure terapeutiche, ma si tratta di un esame stret-



tamente operatore dipendente che richiede un'esperienza particolare. Come riportato in precedenza, questo esame ha anche il vantaggio di poter evidenziare localizzazioni in altri distretti della malattia aterosclerotica e consentire quindi la pianificazione di una strategia chirurgica più idonea.

L'angio-RM a livello dei vasi periferici riesce ad identificare la distribuzione e la lunghezza delle lesioni, la pervietà dei vasi di *in-flow* ed *out-flow*, nonché permette di visualizzare con elevata accuratezza la presenza di eventuali circoli collaterali. Le sequenze *Gradient-Echo* volumetriche veloci, permettono acquisizioni nell'ordine di pochi secondi. Le cosiddette "*spoiled*" determinano una maggiore pesatura con soppressione maggiore dei tessuti circostanti, in particolare modo di quello adiposo. Lo studio con Angio-RM deve essere effettuato con la tecnica del MoBI-Track che utilizza il principio di seguire il m.d.c. (Gadolinio) nella sua progressione all'interno dei vasi, iniziando l'acquisizione quando il m.d.c. giunge a livello della struttura anatomica d'interesse, mediante la traslazione automatica del tavolo portapaziente (MoBI-Track). La valutazione pre-procedurale deve comprendere le arterie renali, l'aorta addominale, gli assi iliaco femorali e i vasi della gamba in modo da ottenere una visione sia della patologia iliaca che dell'intero distretto vascolare periferico, in un unico esame, con particolare attenzione alla valutazione dell'arteria pedidia e dell'arcata plantare. Nella pianificazione dell'intervento di rivascolarizzazione è fondamentale identificare il livello dell'ostruzione, ma soprattutto valutare il livello di riabilitazione e l'esistenza di circoli collaterali, e non ultimo, l'estensione della stessa lesione. Il principale vantaggio di questo esame è la possibilità di non somministrare mdc nefrotossico, particolarmente utile nei pazienti

affetti da IRC ed evitare l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Lo svantaggio dell'Angio-RM come tecnica di scelta nella pianificazione di interventi di ricanalizzazione, emerso nell'esperienza nostra e della Letteratura, è tuttavia legato all'impossibilità di valutare il grado di calcificazione dell'ostruzione.

L'angioTC è un esame che per le nuove possibilità offerte dalle ricostruzioni MPR, MIP e VR consente di avere informazioni sovrapponibili all'angiografia e permette di visualizzare con estrema precisione la presenza di una componente calcifica della placca eventualmente presente. I vantaggi più evidenti sono la minore invasività rispetto all'angiografia, il costo inferiore e la minore esposizione alle radiazioni. La presenza di una nefropatia, spesso presente nei pazienti diabetici, impone un'adeguata preparazione all'esame TC che necessita la somministrazione di un mezzo di contrasto potenzialmente nefrotossico.

L'angiografia digitale è un esame che viene eseguito con fini diagnostici solo in rari casi, poiché le informazioni che possono essere ottenute con altre metodiche come l'angioTC e l'AngioRM, sono ormai sufficienti, nei centri di riferimento, per una valutazione chirurgica. È così possibile evitare l'esposizione a radiazioni e la somministrazione di mdc potenzialmente nefrotossico per fini diagnostici. Tuttavia per la pianificazione di un intervento di rivascolarizzazione è necessaria un'esatta valutazione dell'arcata plantare, che deve essere comunque documentata dall'accertamento diagnostico eseguito. Inoltre, dopo l'intervento chirurgico l'angiografia è impiegata anche per la valutazione del risultato. Nel caso in cui sia stata posta un'indicazione ad una procedura di tipo endovascolare, l'angiografia digitale consente di verificare lo stato della circolazione durante l'esame, di effettuare la procedura e di verificare il controllo postprocedurale.

Indicazioni alla rivascolarizzazione

Il trattamento della patologia obliterante degli arti inferiori trova indicazione ogni qualvolta sia presente una claudicatio intermittens con breve autonomia di marcia (stadio IIB secondo la classificazione clinica di Leriche-Fontaine) e ancor più in caso di dolore a riposo (stadio III) o di lesioni trofiche dell'arto (stadio IV) (29). Per quanto detto in precedenza nel paziente diabetico l'ischemia critica di un arto, con o senza lesioni trofiche, rappresenta un'indicazione assoluta all'intervento di rivascolarizzazione (30, 31).

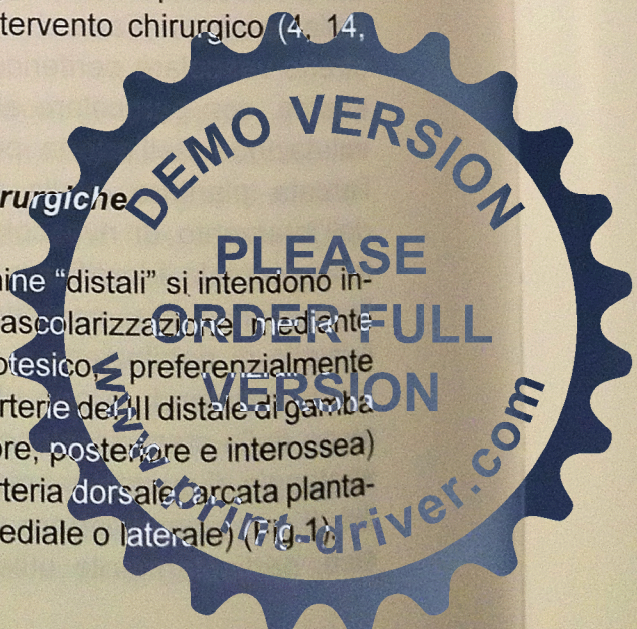
I progressi nelle tecniche chirurgiche dei bypass distali hanno consentito di ottenere ottimi risultati anche nelle rivascolarizzazioni di questi pazienti, con ricostruzioni arteriose che hanno significativamente aumentato la possibilità di salvataggio d'arto. L'indicazione è rappresentata essenzialmente dalla rivascolarizzazione della prima arteria in continuità con l'arcata plantare. Quando non sia possibile una riabilitazione di un'arteria al III prossimale di gamba ed in caso di ostruzioni estese, spesso è la dorsale del piede ad assicurare il mantenimento del flusso ematico. Interventi a tale livello trovano indicazione assoluta in caso di ostruzione estesa (> 3 cm) delle tre arterie di gamba con rivascolarizzazione delle arterie del piede oppure in caso di ostruzioni prossimali estese dell'arteria tibiale anteriore e posteriore e ostruzione distale dell'interossea. In tal caso l'indicazione all'intervento chirurgico potrebbe essere sostenuta dalla presenza di lesioni trofiche estese (grado 3, 4 e 5 della classificazione di Wagner) che necessitano di un notevole flusso ematico per la guarigione (30).

Lo sviluppo delle tecniche endovascolari nei distretti periferici degli arti inferiori

ha consentito di ampliare le indicazioni già acquisite nell'area aorto-iliaca, al distretto femoro popliteo ed alle arterie di gamba. Il trattamento delle arterie tibiali, frequentemente coinvolte nei pazienti con piede diabetico, si è avvalso delle tecniche adottate per le arterie coronarie ed ha come principale vantaggio la minima invasività del trattamento. Le indicazioni ideali sono rappresentate dalle lesioni ostruttive segmentarie minori di 3 cm e dalle stenosi singole o multiple delle arterie tibiali. Alcuni autori propongono il trattamento delle ostruzioni maggiori di 3 cm mediante ricanalizzazione, ma in tal caso vi è l'eventualità di dover ripetere il trattamento per la maggiore incidenza di riocclusione. In presenza di lesioni infette o molto estese o con scarsa riabilitazione distale vi è comunque la possibilità di trattare con un solo accesso endoluminale più vasi, riducendo in tal modo le complicanze derivanti dalla possibile contaminazione del materiale protesico, necessario nella chirurgia mediante bypass. Comunque l'indicazione deve essere posta non solo in base all'aspetto morfologico delle lesioni ostruttive, ma anche dopo un'accurata valutazione clinica delle condizioni generali del paziente, dell'estensione della lesione trofica del piede, dalla possibilità di conservare l'appoggio plantare e soprattutto non deve pregiudicare la possibilità di un successivo intervento chirurgico (4, 14, 32).

Tecniche chirurgiche

Con il termine "distali" si intendono interventi di rivascolarizzazione mediante materiale protesico, preferenzialmente autologo, su arterie del III distale di gamba (tibiale anteriore, posteriore e interossea) o del piede (arteria dorsale, arcata plantare comune, mediale o laterale) (Fig. 1).



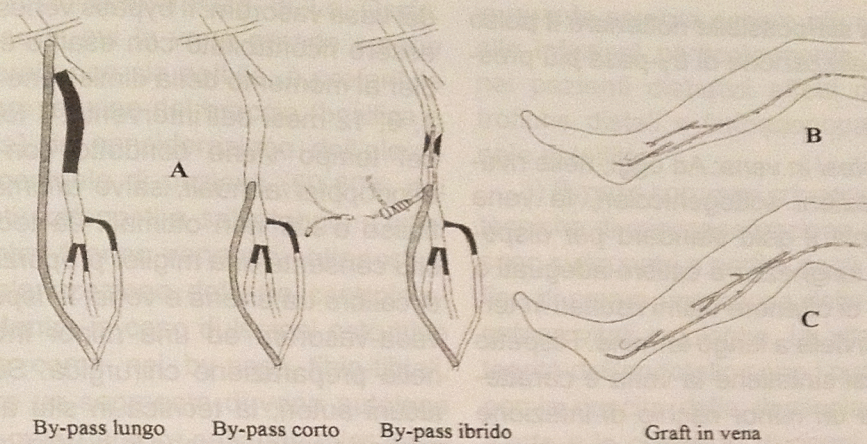


Fig. 1 - A) by-pass distali ; B) graft venoso con biforcazione per rivascolarizzare due segmenti distali; C) graft venoso con rivascolarizzazione di un solo segmento distale .

In sala operatoria è requisito fondamentale la disponibilità di un angiografo digitale necessario nella realizzazione degli interventi per valutare il risultato della rivascolarizzazione.

La sede dell'inflow per il by-pass dipende dall'estensione della patologia aterosclerotica: in caso di ostruzioni localizzate solo a livello tibiale, è preferibile l'uso di un by-pass corto con anastomosi prossimale al III distale della femorale superficiale o a livello popliteo. Il gruppo di Andros già nel 1988 sottolineava come la lunghezza del by-pass fosse inversamente proporzionale alla pervietà dello stesso nel tempo. Ascher mette in risalto come questa proporzione risulta ancora più evidente nei pazienti diabetici caratterizzati da uno limitato run-off: nel suo studio la pervietà a 3 anni dei by-pass corti è risultata pari al 53% contro il 22% dei bypass lunghi (33, 34).

La scelta di effettuare l'anastomosi prossimale a livello della femorale comune, al III prossimale dell'a. femorale superficiale o dell'a. femorale profonda deve essere giustificato dalla presenza di lesioni ostruttive dell'asse femoro-popliteo o stenosi maggiori del 40% della femorale superficiale. Dopo aver accer-

tato la pervietà dei vasi di gamba alla caviglia, la scelta del sito di anastomosi distale (Fig. 2) è condizionata dalla disponibilità di vasi con calibro adeguato a garantire un buon out-flow e dallo studio delle resistenze periferiche. In caso di anastomosi distale sull'arteria tibiale anteriore o sull'arcata dorsale è fondamentale prestare particolare attenzione ai rapporti anatomici tra il bypass ed il tendine estensore lungo dell'alluce che ne potrebbe determinare la compressione; inoltre il by-pass della dorsale del piede è controindicato in caso di estese ulcere infette del dorso del piede ed ogni



Fig. 2 - Foto intraoperatoria. Bypass popliteo-tibiale posteriore: particolare dell'anastomosi distale

qualvolta sia possibile ridurre il peso con la realizzazione di tre passi più piccoli.

1) *Flusso in vena.* Al rigo, nelle microangiopatie sottoposteriori, la vena rappresenta il galeo standard per diagnosi di lunghezza e calibro adeguati e consente di ottenere ottimi risultati in termini di guarigione a lungo termine. Rispetto alle grette arteriali la vena è caratterizzata da un minor rischio di infezione e da una maggior elasticità. Queste caratteristiche sono tali da rendere la vena il materiale più idoneo per la rivascolarizzazione distale. La prima scelta ricade sulla vena grande safena, ma la vena piccola safena, e la vena del braccio possono rappresentare valide alternative. La vena safena può essere utilizzata con tecnica in situ mediante utilizzo della vena safena omolaterale, o invertita che può essere prelevata anche dall'arto contralaterale. La tecnica in situ prevede la preparazione della vena galienale che viene lasciata nella sua sede anatomica, riducendo in tal modo il trauma e la vascolarizzazione patologica ad opera

del vaso vasorum. Il bypass venoso deve essere ricostruito con esatte anastomosi per il momento della dissezione e dopo 1, 6, 12 mesi dall'intervento. Il follow-up nel tempo viene condotto con esami ecodoppler annuali, salvo anomalie nel flusso o IRI non ottimali. La tecnica in situ consente una miglior proporzionalità di calibro tra arteria e vena, il rispetto del vaso vasorum ed una minor morbilità nella preparazione chirurgica. Secondo alcuni autori, la tecnica in situ consente migliori risultati perché la distruzione del le calcio mediante valvulotomia (Fig. 3) consentirà un emodinamica più efficiente rispetto alla procedura con vena invertita. Questa tecnica prevede tempi chirurgici maggiori, un'estesa incisione cutanea per la preparazione della vena e un minor rispetto della proporzione dei calibri vasali, inoltre l'isolamento della stessa implica l'interruzione della vascolarizzazione patologica del vaso ed una prolungata ischemia con eventuale danno endoteliale. Nonostante tali considerazioni, in letteratura tra le due tecniche non sono riportate differenze significative in termini di risultati a distanza. (28, 29-42).

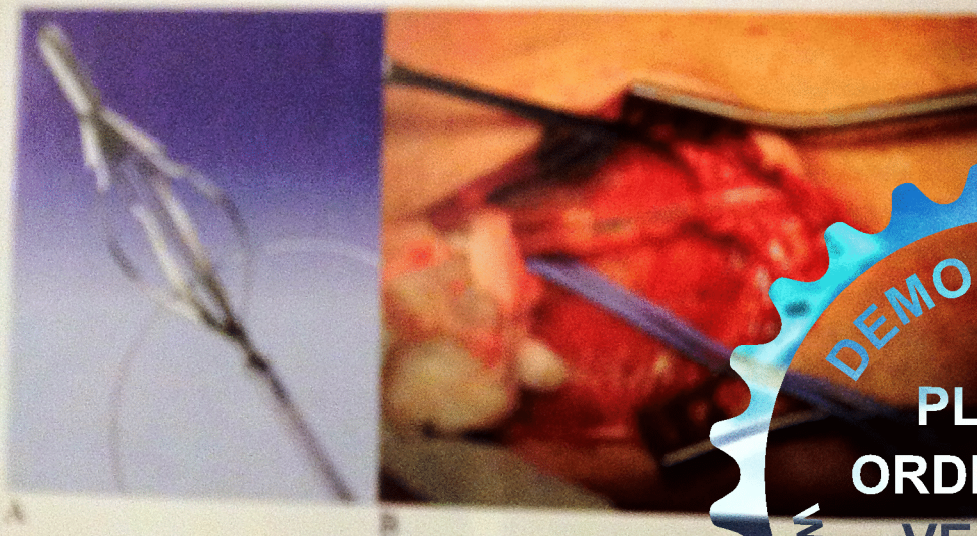


Fig. 3 - I valvulotomie necessarie per la realizzazione del bypass in vena in situ. A) preparazione dell'estremità distale; B) all'interno della vena, prima della valvulotomia



Secondo l'esperienza di La Gerba, nel caso di cui la vena grande safena polverale non sia agiata, è preferibile utilizzare le vene del braccio (brachiale e cubitale), in considerazione del elevato percentuale di pazienti (55-60% dei pazienti sottoposti a salvataggio d'arto) che entro 5 anni vengono sottoposti a rivascolarizzazione dell'arto controlaterale. Mentre in caso di lesioni vascolari bilaterali come nei by-pass ilio-femorali, rispetto un segmento di vena autologa risulta meno arduo, nella maggior parte dei casi il tratto di arteria da sostituire è esteso e si deve ricorrere a by-pass venoso compositi. Numerosi studi dimostrano ottimi risultati a distanza in caso di vene del braccio con una percentuale di salvataggi d'arto a 5 anni del 71,5%. Alcuni autori hanno rilevato che l'associazione tra gli segmenti venosi aumenta il rischio di periploia ricorrente del graft e suggeriscono perciò l'uso di by-pass anastomi associati a patch venosi sull'arteriosclerosi distale. Ciò nonostante i risultati riportati da La Gerba mettono in luce che i by-pass in vena, anche quando compositi, consentono di ottenere risultati migliori in termini di sopravvivenza primaria e secondaria rispetto alle protesi sintetiche (8).

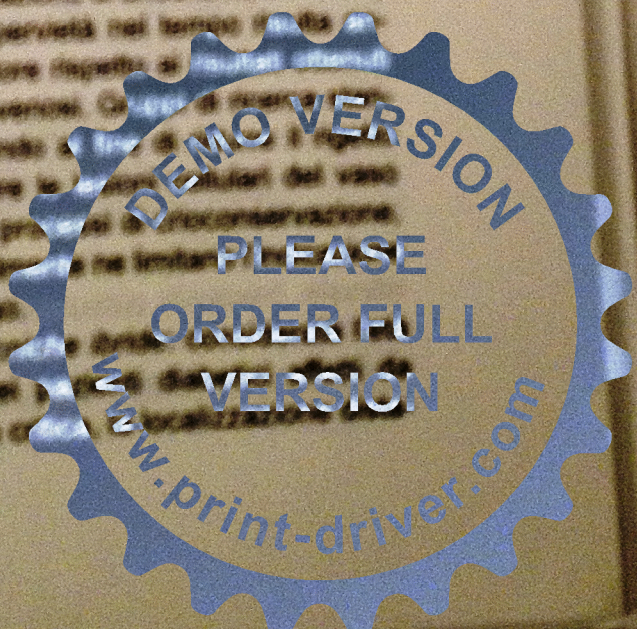
2) *Protesi sintetiche*: l'uso di protesi sintetiche, nonostante ottimi risultati meno soddisfacenti rispetto alle protesi in vena è giustificato dalla constatazione che oltre il 20% dei pazienti sottoposti a salvataggio di un arto presentano ischemia critica dell'arto controlaterale entro 2 anni dal primo intervento e dalla frequente indisponibilità della vena grande safena perché già utilizzata per un by-pass arto-controlaterale o perché varicosa o di calibro inadeguato (19, 42). Benché non siano state dimostrate significative differenze in termini di risultati a distanza tra Dacron e PTFE, nelle rivascolarizzazioni distali la scelta ricade preferenzialmente sul PTFE

in quanto sembra essere più resistente alle infezioni particolarmente frequenti nei pazienti diabetici affetti da lesioni trofiche distali e tromboflebite inguinale satelite.

3) *By-pass con vena rivascolarizzata* le tecniche di rivascolarizzazione dei vasi si sono sviluppate a partire dagli anni 70 al fine di creare una banca delle vene con vena che omologhe. La scelta e l'integrità dell'arteria sono i punti cardine per la riuscita della rivascolarizzazione d'arto e la presenza di danni dell'arteria provoca l'esposizione del collagene altamente immunogeno e trombogeno. I migliori risultati di sopravvivenza sono compresi tra il 50% e l'87% a 1 anno. Nonostante questo, il rispetto cronico del trapianto è gravato da un precoce mascheramento della protesi e la necessità di effettuare procedure secondarie, ed oggi l'uso del trapianto di vena rivascolarizzata non trova ampio spettro di applicazione, se non come condito temporaneo in distretti infetti o nei salvataggi d'arto estesi quando non siano possibili altre soluzioni (7, 43).

4) *Conduzioni arteriali*: dal 1990 si sono sviluppati studi sperimentali per valutare la possibilità di utilizzare trapianti arteriali nella rivascolarizzazione degli arti. Sebbene i primi risultati siano stati incoraggianti, ad oggi gli interventi di salvataggio d'arto con conduzioni arteriali sono gravati da un tasso di morbilità e mortalità estremamente alto (rotture del graft, formazione di aneurismi, trombose) e la loro sopravvivenza nel tempo risulta ancora inferiore rispetto ai risultati ottenuti con graft venosi. Questo è dovuto al loro lavoro e al fatto che i legami e prevenire le lesioni distali del vaso durante i procedimenti di rivascolarizzazione, che attualmente ne limitano l'impiego e l'impiego.

5) *Tecniche di by-pass* da vena a vena, nella rivascolarizzazione distale, lo schema di

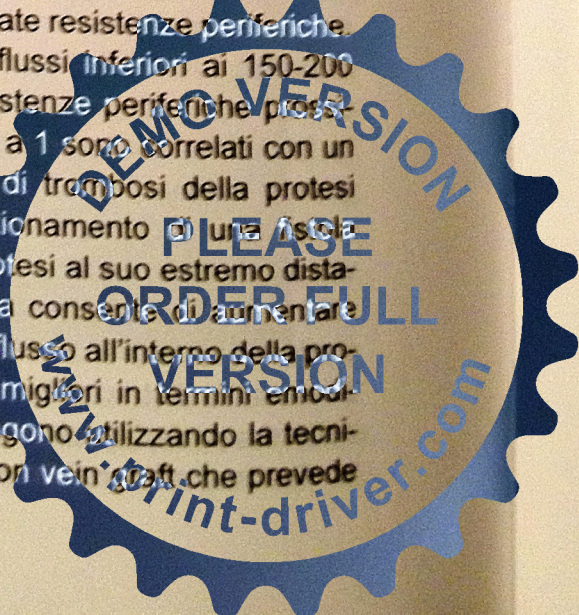


le e bilaterale della patologia obliterante e l'elevata incidenza di comorbidità cardiologiche, spesso non sussiste la possibilità di utilizzare la vena safena come graft ed in caso di IRC anche le vene del braccio risultano inagibili. La presenza di lesioni emodinamiche dell'asse femorale impone l'uso di bypass lunghi al fine di avere un adeguato inflow che d'altro canto sono gravati da una maggior incidenza di occlusione a distanza rispetto ai grafts corti, come già riportato in precedenza. In tale contesto l'associazione di procedure endovascolari di angioplastica e stenting della femorale superficiale con graft sintetici consente di effettuare bypass corti anche in caso di lesioni segmentarie dell'asse femorale. Gli studi mettono in luce la correlazione che sussiste tra l'efficacia dell'angioplastica e l'estensione delle lesioni a livello femorale (< 2 cm) della femorale superficiale con pervietà a 5 anni del 76% in caso di lesioni < 2 cm rispetto ad una pervietà a 5 anni del 54% per stenosi > 2 cm (46). Il gruppo di Schneider conferma questi risultati e sottolinea l'importanza di un accurato follow-up post-operatorio mediante ecodoppler al fine di identificare e trattare eventuali restenosi femorali che, se misconosciute, possono portare all'occlusione a distanza del graft. In tale ottica una tecnica ibrida di rivascularizzazione chirurgica associata ad angioplastica dell'asse femorale trova indicazione, presso centri di riferimento, in pazienti selezionati ove non sia disponibile un graft venoso. Sebbene alcuni autori associno al tempo chirurgico la sola angioplastica, Schneider sottolinea che il posizionamento di uno stent richiede un tempo minimo, è facilmente attuabile in sala operatoria e garantisce un'efficacia ottimale, lasciando comunque aperta la possibilità di effettuare eventuali procedure percutanee secondarie in caso di restenosi (44).

Tecniche adiuvanti nella realizzazione dei bypass distali

1) Patch in vena nei bypass distali: nella pervietà a lungo dei termine dei bypass distali gioca un ruolo fondamentale l'emodinamica dell'anastomosi distale. L'uso di patch in vena interposti tra la protesi e l'arteria rappresentano un artificio in grado di migliorare l'out-flow con risultati a lungo termine più soddisfacenti rispetto alle anastomosi dirette tra protesi e arteria. Tra questi ricordiamo il patch di Linton che prevede l'interposizione di tessuto venoso tra la protesi e l'arteria ricevente così da evitare un contatto diretto tra i due tessuti; la cuffia di Miller, di forma circolare suturata alla protesi con anastomosi termino-terminale ed all'arteria con anastomosi termino-laterale e il patch di Taylor costituito da una losanga di tessuto venoso che, suturato tra l'estremo della protesi e l'arteria, permette un graduale aumento del calibro protesico in corrispondenza dell'anastomosi. Tali tecniche trovano indicazione in pazienti già sottoposti a tentativi di rivascularizzazione, in cui non è disponibile la VGS e che non possono avere beneficio da un trattamento endovascolare.

2) Fistola artero-venosa: l'uso di protesi alloplastiche nel confezionamento dei by-pass distali è gravato da un elevato rischio di trombosi immediata postoperatoria in relazione ad una ridotta velocità del flusso ematico all'interno della protesi ed elevate resistenze periferiche. In particolare flussi inferiori ai 150-200 mm/min e resistenze periferiche prossime o superiori a 1 sono correlati con un tasso elevato di trombosi della protesi (26). Il confezionamento di una fistola (FAV) tra la protesi al suo estremo distale ed una vena consente di aumentare la velocità del flusso all'interno della protesi; i risultati migliori in termini emodinamici si ottengono utilizzando la tecnica del pantaloone vein graft che prevede



l'interposizione di un segmento venoso tra il versante arterioso e quello venoso della fistola. Tale tecnica trova indicazione in caso di pazienti con ischemia critica dell'arto nei quali non è possibile ricorrere alla vena grande safena o in interventi "redo" in pazienti già sottoposti a by-pass distali. Controindicazioni all'uso delle FAV nei by-pass distali sono rappresentate dalla presenza di stenosi emodinamiche a monte del sito della fistola e l'incontinenza severa del sistema venoso profondo (45) (Fig. 4).

Risultati delle rivascolarizzazioni distali mediante bypass

Solo nei centri in cui viene correntemente praticata la chirurgia di rivascolarizzazione degli arti inferiori nei pazienti diabetici si possono ottenere buoni risultati di pervietà del by-pass femoro-tibiale: 78-94% ad un anno, 78-87.3% a due anni e 80% a 5 anni; come anche del by-pass sull'arteria dorsale del piede in pazienti diabetici dove è risultata una pervietà primaria del 68% a 5 anni; una pervietà secondaria dell'82% a 5 anni

con salvataggio d'arto pari all'87% (46) (Tab.1). Tali risultati sono oggi sovrapponibili a quelli ottenuti nei pazienti non diabetici: Albers in una recente ed ampia metanalisi a 5 anni riporta una pervietà primaria e secondaria rispettivamente del 68% e 79% senza differenze statisticamente significative tra diabetici e non diabetici (47); questi dati dimostrano un'alta efficacia delle rivascolarizzazioni distali paragonabile ai by-pass più prossimali, giustificando un atteggiamento aggressivo nei confronti dell'arteriopatia ostruttiva nel paziente diabetico.

Risultati eccellenti possono essere conseguiti solo con un'attenta valutazione del quadro clinico, morfologico ed emodinamico dei vasi di gamba e del piede, nonché con una corretta valutazione della tecnica chirurgica (scelta del materiale protesico, del sito di anastomosi, della tunnellizzazione della protesi e del prelievo della vena) ed un follow-up particolarmente accurato, atto a identificare precocemente eventuali complicanze. Il risultato della rivascolarizzazione nel tempo è direttamente proporzionale all'inflow ed al run-off del by-pass, a prescindere dal materiale adoperato per il graft.

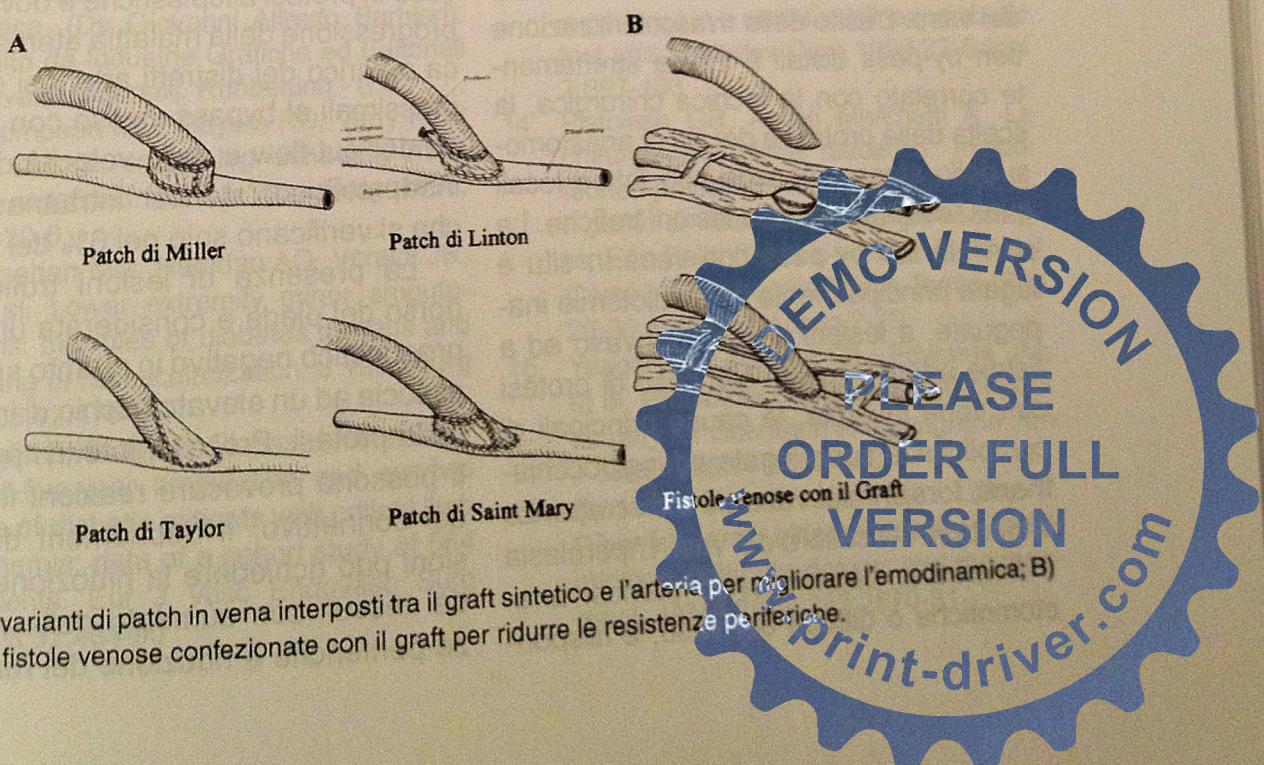


Fig. 4 - A) varianti di patch in vena interposti tra il graft sintetico e l'arteria per migliorare l'emodinamica; B) varianti di fistole venose confezionate con il graft per ridurre le resistenze periferiche.

Tabella 1 - Risultati delle rivascolarizzazioni nei pazienti diabetici (AMD Infomedica 2008©)

I risultati delle rivascolarizzazioni mediante bypass										
Autore	Anno	N. casi	Primaria 1 anno	Secondaria 1 anno	Primaria 2 anni	Secondaria 2 anni	Primaria 3 anni	Secondaria 3 anni	Primaria 5 anni	Secondaria 5 anni
				90		86		84		76
Leather	88	1000		90		86	78	81	75	80
Taylor	90	516	86	90	82		77			71
Harris	93	451 (m)	86				74			67
		341 (f)	87							
Plecha	93	77	75	92	71	92	71	92	61	92
Donaldson	93	585	80	83	75	80	69	75	63	72
Pomposelli	95	384							68	82
Belkin	96	189 (f)							65	74
		568 (m)							72	82
Kalra	01	280	66	78			59	72	58	71
Pomposelli	03	1032							57	63

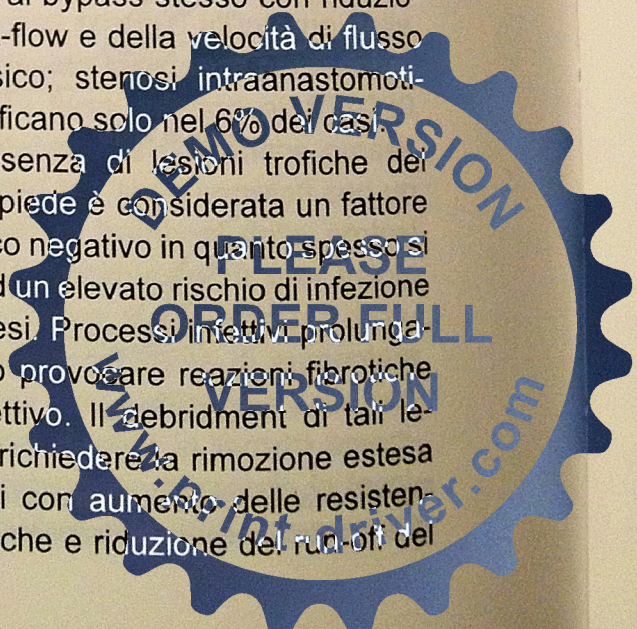
La pervietà primaria è quella ottenuta senza ulteriori procedure chirurgiche sul bypass, mentre quella secondaria è quella che si ottiene comprendendo anche i casi sottoposti a successivi interventi di correzione chirurgica.

(47,48). L'in-flow è correlato con la morfologia dei distretti a monte del bypass: questi possono essere interessati da un progressivo coinvolgimento della malattia aterosclerotica con la comparsa di lesioni steno-ostruttive nel 13% dei casi. Il run-off è determinato dalle resistenze a valle del by-pass e viene calcolato attribuendo un punteggio da 0 a 3 rispettivamente alle arterie sane, a quelle con stenosi < al 50%, con stenosi > al 50% e con ostruzione del vaso. L'esito delle rivascolarizzazione con by-pass distali è inoltre strettamente correlato con la tecnica chirurgica, la scelta della protesi e dei siti di anastomosi dello stesso, nonché con fattori locali quali l'estensione delle lesioni trofiche. La pervietà dei by-pass con vena in situ è legata principalmente a valvulotomie inadeguate, a lesioni intimali del vaso ed a fistole artero-venose. Nel caso di protesi con vena invertita, le cause principali di complicanze sono legate ad inginocchiamenti, torsioni del vaso ed a discrepanze importanti del calibro dei vasi. L'iperplasia miointimale, determinando stenosi anastomotiche o diffuse del vaso, è respon-

sabile del 60% delle occlusioni a distanza; tale fenomeno sembra essere correlato con la tecnica chirurgica di isolamento della vena e di confezionamento dell'anastomosi, nonché con l'interazione di due tessuti con caratteristiche emodinamiche profondamente diverse tra loro.

In caso di materiale protesico in vena, l'occlusione del vaso è localizzata all'interno del tratto venoso, mentre nel caso di protesi alloplastiche è dovuta alla progressione della malattia aterosclerotica a carico dei distretti arteriosi distali o prossimali al bypass stesso con riduzione dell'out-flow e della velocità di flusso intrapotesico; stenosi intraanastomotiche si verificano solo nel 6% dei casi.

La presenza di lesioni trofiche del dorso del piede è considerata un fattore prognostico negativo in quanto spesso si associa ad un elevato rischio di infezione della protesi. Processi infettivi prolungati possono provocare reazioni fibrotiche del connettivo. Il debridement di tali lesioni può richiedere la rimozione estesa dei tessuti con aumento delle resistenze periferiche e riduzione del run-off del

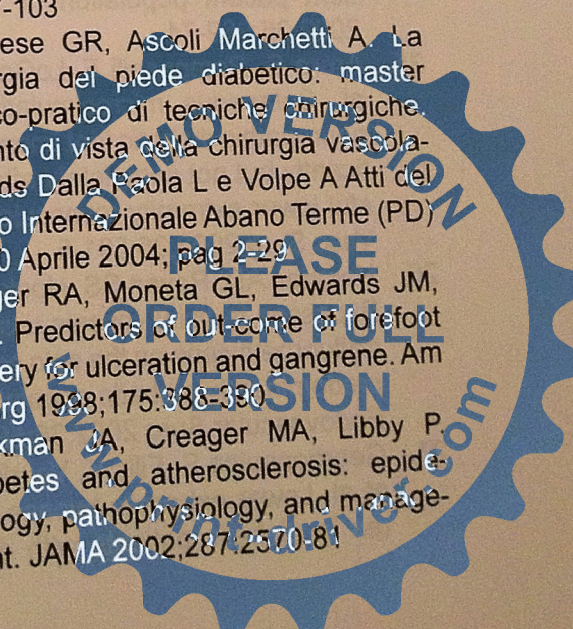


by-pass e conseguente occlusione dello stress. Oltre ai fattori locali appena descritti, nella valutazione dell'out-come dei by-pass estremi si deve tener conto anche del quadro clinico generale del paziente. In letteratura è descritta una relazione tra la presenza di creatinemia superiore a 2 mg, alterazioni dell'assetto emocoagulativo e valori elevati dei fattori dell'infiammazione (PCR > 100 mg/l) con un elevato rischio di occlusione a distanza della protesi (13, 5, 17, 23, 34, 49, 50).

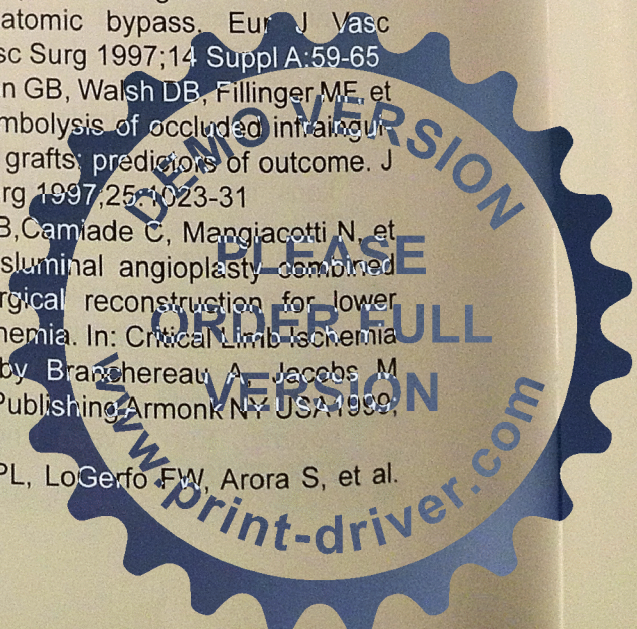
In conclusione, nei pazienti con piede diabetico ed insufficienza vascolare arteriosa, la rivascolarizzazione è fondamentale nel successo della terapia. Solo in tal modo è possibile ottenere la guarigione e prevenire l'eventualità di interventi demolitivi. Nell'ambito delle possibili opzioni terapeutiche, i bypass distali rappresentano tuttora una valida scelta chirurgica.

Bibliografia

1. O'Rourke I, Heard S, Treacy J, et al. Risks to feet in the top end: outcomes of diabetic foot complications. *ANZ J Surg* 2002;72:282-6
2. ISTAT. Annuario statistico 2006. pag 83-84. A cura dell'Istituto Nazionale di Statistica. (Dir.:Giovanni Alfredo Barbieri). Edito da Industrie Grafiche ed Editoriali Soveria Mannelli. Rubbettino - (CZ)
3. Thompson MM, Sayers RD, Varty K, et al. Chronic critical leg ischaemia must be redefined. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:420-6
4. Sheahan MG, Hamdan AD, Veraldi JR, et al. Lower extremity minor amputations: the roles of diabetes mellitus and timing of revascularization. *J Vasc Surg* 2005;42:476-80
5. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:484-90
6. Faries PL, Teodorescu VJ, Morrissey NJ, et al. The role of surgical revascularization in the management of diabetic foot wounds. *Am J Surg* 2004;187:34S-37S
7. Martin RS 3rd, Edwards WH, Mulherin JL Jr, et al. Cryopreserved saphenous vein allografts for below-knee lower extremity revascularization. *Ann Surg* 1994;219:664-70
8. Faglia E, Clerici G, Mantero M, et al. Incidence of critical limb ischemia and amputation outcome in contralateral limb in diabetic patients hospitalized for unilateral critical limb ischemia during 1999-2003 and followed-up until 2005. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:445-50
9. Ciavarella A, Silletti A, Mustacchio A, et al. Angiographic evaluation of the anatomic pattern of arterial obstructions in diabetic patients with critical limb ischaemia. *DiabeteMetab* 1993;19:58-69
10. Eckardt A, Kraus O, Kustner E, et al. Interdisciplinary treatment of diabetic foot syndrome. *Orthopade* 2003;32:190-8
11. Hoffmann U, Schulte KL, Heidrich H, et al. Complete ulcer healing as primary endpoint in studies on critical limb ischemia? A critical reappraisal. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:311-6
12. Malikov S, Magnan PE, Champsaur P, et al. Subscapular artery y-shaped flow-through muscle flap: A novel one-stage limb salvage procedure. *J Vasc Surg* 2008; (in stampa)
13. Holstein PE, Sorensen S. Limb salvage experience in a multidisciplinary diabetic foot unit. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B97-103
14. Pistolese GR, Ascoli Marchetti A. La chirurgia del piede diabetico: master teorico-pratico di tecniche chirurgiche. Il punto di vista della chirurgia vascolare. Eds Dalla Paola L e Volpe A Atti del Corso Internazionale Abano Terme (PD) 29-30 Aprile 2004; pag 2-29
15. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, et al. Predictors of out-come of forefoot surgery for ulceration and gangrene. *Am J Surg* 1998;175:388-390
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81



17. Volaco A, Chantelau E, Richter B, et al. Outcome of critical foot ischaemia in longstanding diabetic patients: a retrospective cohort study in a specialised tertiary care centre. *Vasa* 2004;33:36-41
18. Muhs BE, Gagne P, Sheehan P. Peripheral arterial disease: clinical assessment and indications for revascularization in the patient with diabetes. *Curr Diab Rep* 2005;5:24-29
19. Hamdan AD, Saltzberg SS, Sheahan M, Fet al. Lack of association of diabetes with increased postoperative mortality and cardiac morbidity: results of 6565 major vascular operations. *Arch Surg* 2002;137:417-21
20. Pistolese GR, Appolloni A, Ronchey S, et al. Carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2001;33:148-54
21. Monahan TS, Shrikhande GV, Pomposelli FB, et al. Preoperative cardiac evaluation does not improve or predict perioperative or late survival in asymptomatic diabetic patients undergoing elective infrainguinal arterial reconstruction. *J Vasc Surg* 2005;41:38-45
22. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, et al. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006;29:575-80
23. Sigala F, Georgopoulos S, Langer S, et al. Outcome of infrainguinal revascularization for critical limb ischemia in diabetics with end stage renal disease. *Vasa* 2006;35:15-20
24. Ramdev P, Rayan SS, Sheahan M, et al. A decade experience with infrainguinal revascularization in a dialysis-dependent patient population. *J Vasc Surg* 2002;36:969-74
25. Arora S, Pomposelli F, LoGerfo FW, et al. Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 2002;35:501-5
26. Hamdan AD, Rayan SS, Hook SC, et al. Bypasses to tibial vessels using polytetrafluoroethylene as the solo conduit in a predominantly diabetic population. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:59-63
27. Georgopoulos S, Filis K, Vourliotakis G, et al. Lower extremity bypass procedures in diabetic patients with end-stage renal disease: is it worthwhile? *Nephron Clin Pract* 2005;99:c37-41
28. Aulivola B, Gargiulo M, Bessoni M, et al. Infrapopliteal angioplasty for limb salvage in the setting of renal failure: do results justify its use? *Ann Vasc Surg* 2005;19:762-8
29. Pistolese G., Ippoliti A, Di Giulio L, et al. Indicazioni Stadio III E IV: Intervento Ricostruttivo. In: Aopc degli assi aortoiliaco femorale e crurale. Edito da H. Ebner, Bolzano 2004; 67-70
30. Hughes K, Domenig CM, Hamdan AD, et al. Bypass to plantar and tarsal arteries: an acceptable approach to limb salvage. *J Vasc Surg* 2004;40:1149-57
31. Faries PL, Rohan DI, Wyers MC, et al. Vascular smooth muscle cells derived from atherosclerotic human arteries exhibit greater adhesion, migration, and proliferation than venous cells. *J Surg Res* 2002;104:22-8
32. Stella A, Gargiulo M, Rumolo A, et al. Angioplastica delle arterie tibiali nell'ischemia critica del paziente diabetico. In "Arteriopatia diabetica degli arti inferiori" di Stella A, Gargiulo M. Ed. Minerva Medica 2004
33. Lauterbach SR, Torres GA, Andros G, et al. Infragenicular polytetrafluoroethylene bypass with distal vein cuffs for limb salvage: a contemporary series. *Arch Surg* 2005;140:487-93
34. Ascher E, Marks NA, Hingorani AP, et al. Duplex-guided balloon angioplasty and subintimal dissection of infrapopliteal arteries: Early results with a new approach to avoid radiation exposure and contrast material. *J Vasc Surg* 2005;42:1114-21
35. Jausseran JM, Stella N, Courbier R, et al. Total prosthetic graft excision and extra-anatomic bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14 Suppl A:59-65
36. Nackman GB, Walsh DB, Fillinger ME, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal vein grafts: predictors of outcome. *J Vasc Surg* 1997;25:1023-31
37. Ricco JB, Camiade C, Mangiacotti N, et al. Transluminal angioplasty combined with surgical reconstruction for lower limb ischemia. In: *Critical Limb Ischemia* Edited by Branchereau A, Jacobs M Futura Publishing Armonk NY USA 1999; 119-34
38. Faries PL, LoGerfo FW, Arora S, et al.



- Arm vein conduit is superior to composite prosthetic-autogenous grafts in lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 2000;31:1119-27
39. Hamdy O, Abou-Elenin K, LoGerfo FW, et al. Contribution of nerve-axon reflex-related vasodilation to the total skin vasodilation in diabetic patients with and without neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:344-9
 40. Engelhardt M, Bruijnen H, Scharmer C, et al. Improvement of quality of life six months after infrageniculate bypass surgery: diabetic patients benefit less than non-diabetic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:182-7
 41. Faries PL, LoGerfo FW, Hook SC, et al. The impact of diabetes on arterial reconstructions for multilevel arterial occlusive disease. *Am J Surg* 2001;181:251-5
 42. Toursarkissian B, Hagino RT, Khan K, et al. Healing of transmetatarsal amputation in the diabetic patient: is angiography predictive? *Ann Vasc Surg* 2005;19:769-73
 43. Solanes N, Rigol M, Khabiri E, et al. Effects of cryopreservation on the immunogenicity of porcine arterial allografts in early stages of transplant vasculopathy. *Cryobiology* 2005;51:130-41
 44. Schneider PA, Caps MT, Ogawa DY, et al. Intraoperative superficial femoral artery balloon angioplasty and popliteal to distal bypass graft: an option for combined open and endovascular treatment of diabetic gangrene. *J Vasc Surg* 2001;33:955-62
 45. Hingorani AP, Ascher E, Marks NA, et al. A 10-year experience with complementary distal arteriovenous fistula and deep vein interposition for infrapopliteal prosthetic bypasses. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39:401-9
 46. Sheahan MG, Hamdan AD, Veraldi JR, et al. Lower extremity minor amputations: the roles of diabetes mellitus and timing of revascularization. *J Vasc Surg* 2005;42:476-80
 47. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg* 2006;43:498-503
 48. Feiring AJ, Wesolowski AA, Lade S. Primary stent-supported angioplasty for treatment of below-knee critical limb ischemia and severe claudication: early and one-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2307-14
 49. Faries PL, Rohan DI, Takahara H, et al. Human vascular smooth muscle cells of diabetic origin exhibit increased proliferation, adhesion, and migration. *J Vasc Surg* 2001;33:601-7
 50. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, et al. Decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003;37:307-15

