

## Focus on

# Angioplastica nel paziente diabetico

## L. Graziani

Cardiologia e Servizio di Emodinamica, Istituto Clinico "Città di Brescia", Brescia

Corrispondenza: dott. Lanfroi Graziani, Servizio di Emodinamica, Istituto Clinico "Città di Brescia", via B. Gualla 15, 25128 Brescia  
e-mail: langrazi@tin.it

G It Diabetol Metab 2008;28:147-153

*Pervenuto in Redazione il 03-02-2008*

*Accettato per la pubblicazione il 24-06-2008*

Parole chiave: diabete mellito, ischemia critica periferica, arteriopatia periferica, piede diabetico

Keywords: diabetes mellitus, critical limb ischemia, peripheral artery disease, diabetic foot

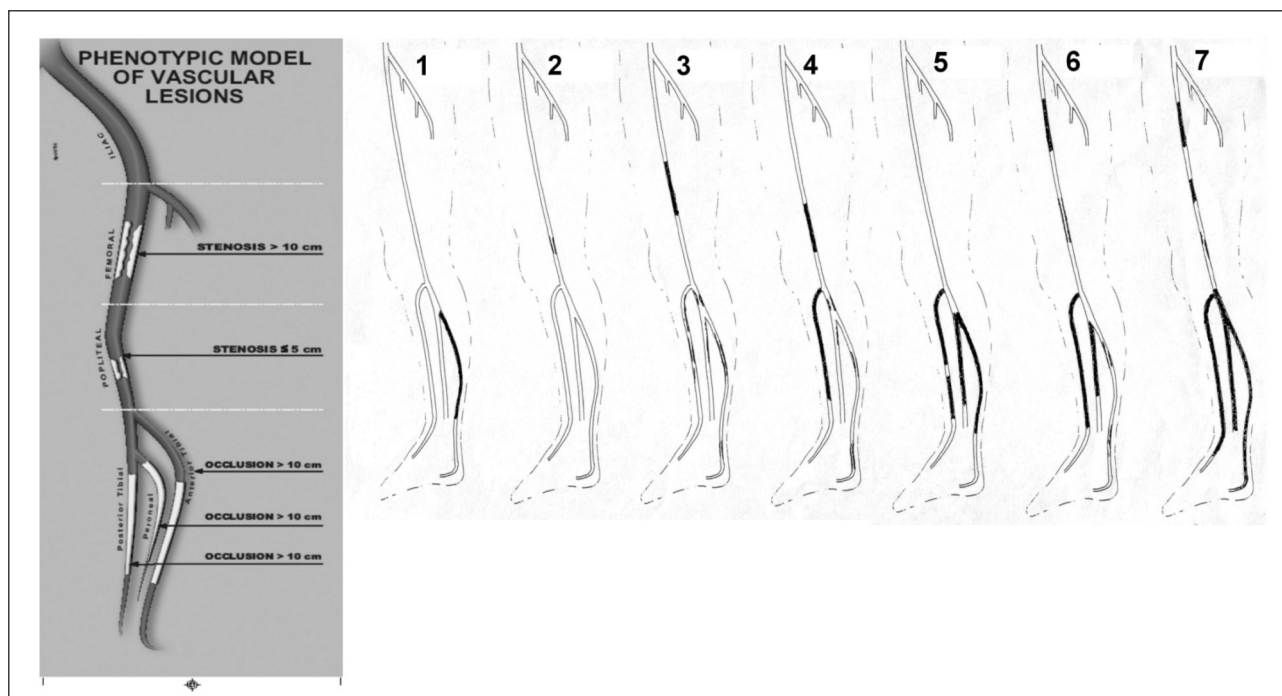
## RIASSUNTO

Anche oggi, in presenza delle più sofisticate e recenti tecniche di rivascolarizzazione, il termine angioplastica mantiene ancora il suo pieno significato, in particolare per il trattamento di arteriopatia obliterante periferica nei diabetici. La più classica presentazione della malattia arteriosa nel diabete, nota come "macroangiopatia diabetica", differisce in modo sostanziale dalla comune aterosclerosi, che in questa popolazione è prevalentemente riscontrabile nelle coronarie, carotidi e arterie iliaco-femorali. Inoltre, se nelle arterie coronariche le localizzazioni ateromatiche ostruttive sono per lo più focali e spesso interessanti un singolo vaso arterioso, nella classica presentazione della macroangiopatia diabetica responsabile di ischemia critica e ulcera ischemica, le lesioni sono per lo più diffuse, occlusive e con lunghezza frequentemente maggiore di 10 cm. La seconda caratteristica è la depressione dello sviluppo e formazione dei collaterali che richiede, nella maggior parte dei casi, il ristabilimento di flusso diretto al piede.

I risultati del trattamento mediante angioplastica in diabetici portatori di ischemia critica e lesioni ulcerative, hanno dimostrato che il salvataggio d'arto a 5 anni è dell'88% con un'incidenza di amputazione maggiore che varia dall'1,6 al 4% considerando tutti i soggetti reclutati per lo studio<sup>14</sup>. Il processo decisionale circa la rivascolarizzazione del piede diabetico ischemico assume particolare importanza alla luce di risultati clinici sull'uso dell'angioplastica, allo scopo di evitare la perdita degli arti.

## SUMMARY

*Transluminal angioplasty in the diabetic patient*  
*In the Stent age and particularly in its most evolved form, such as "drug-eluting", it is always appropriate to talk about transluminal angioplasty. Indeed, even in presence of the most sophisticated and the newer revascularization techniques, the term angioplasty still maintains its full meaning, especially in the treatment of peripheral arterial disease in diabetics. And it is barely known by interventionalists of different extraction, but not by diabetologists, the most classic presentation of arterial disease in diabetics, known as "diabetic macroangiopathy"*



**Figura 1** Comune quadro angiografico di presentazione (fenotipo) in 417 diabetici consecutivi con ulcera ischemica. La classe 4 (due arterie occluse e stenosi multiple tibiali/peroneali e/o femoro/poplitee) e la classe 6 (tre arterie occluse e stenosi multiple tibiali/peroneali e/o femoro/poplitee) erano le condizioni più comuni, totalizzando il 63% del totale<sup>3</sup>.

which differs substantially from the common atherosclerosis that in this population is mainly found in coronary carotid and iliac-femoral arteries. Furthermore, if in the coronary arteries the obstructions are mainly focal and often affecting a single artery, in case of diabetes with peripheral ischemia and foot ulcers, lesions are mostly diffuse, occlusive and frequently longer than 10 cm. The second characteristic of the diabetic population is the depressed development of collaterals formation therefore direct flow along the tibial and foot arteries is required. The results of the angioplasty treatment in diabetics with ischemic foot ulcers showed a 5-years limb-salvage rate of 88% with the major amputation rate varying from 1.6 to 4.0% considering all subjects included in the study<sup>4</sup>.

The decision process about the ischemic diabetic foot revascularization is discussed, focusing on the possibility and clinical results of transluminal angioplasty and associated techniques in avoiding limb loss.

Nell'era dello stent e in particolare nell'era della sua forma più evoluta, quale quella *drug-eluting* a rilascio di farmaco anti-proliferativo, può sembrare superato o fuori luogo parlare di angioplastica; quasi che usando questo termine si voglia semplificare il problema, sempre attuale, della rivascularizzazione periferica nei diabetici.

In realtà anche nell'era degli strumenti più sofisticati e delle nuove tecniche di rivascularizzazione, il termine angioplastica mantiene ancora tutto il suo pieno significato, specie nella terapia della malattia arteriosa periferica nei diabetici.

È poco noto agli operatori interventisti di varia estrazione, ma non ai diabetologi, che la forma più classica di presentazione della malattia arteriosa nei diabetici, denominata "macroangiopatia diabetica" differisce sostanzialmente dalla comune aterosclerosi. Non che i diabetici non ne siano affetti, ma le localizzazioni classicamente di tipo aterosclerotico in questa popolazione si trovano prevalentemente nelle arterie coronariche, nelle arterie carotidi e, seppur meno frequentemente, nelle arterie iliache e femorali.

Nelle arterie della gamba e del piede, quella che definiamo macroangiopatia diabetica è la forma più comune ed è rappresentata dall'abbondante deposizione nella tunica media di tessuto connettivo quale fibronectina, collagene e glicoproteine, oltre che da uno strato circonferenziale di deposizione calcica denominato sclerosi di Mönckeberg<sup>1,2</sup>.

Altre caratteristiche salienti di questa forma di arteriopatia sono la completa assenza di macrofagi all'interno delle componenti arteriose affette e la sua estensione tipicamente circonferenziale, ben diversa da quella irregolare ed eccentrica della comune aterosclerosi. I macrofagi, è noto, rappresentano invece una peculiare caratteristica della classica placca aterosclerotica, che li vede responsabili della sua eventuale ulcerazione, successiva formazione di trombo e improvvisa occlusione del vaso, così come descritto nella più probabile teoria della genesi dell'infarto miocardico.

Il significato della loro assenza nella macroangiopatia diabetica, seppur in teoria prognosticamente favorevole, non è del tutto chiaro. Pertanto equiparare le arterie coronariche,

anche se molto simili per calibro, alle arterie tibiali, è concettualmente errato dato che si tratta di patologia arteriosa sostanzialmente diversa. Inoltre, se nelle coronarie le localizzazioni ateromasiche ostruttive sono per lo più focali e spesso interessanti un singolo vaso arterioso, nella classica presentazione della macroangiopatia diabetica, responsabile di ischemia critica e ulcera ischemica (Fig. 1), le lesioni sono per lo più diffuse, occlusive e con lunghezza frequentemente maggiore di 10 centimetri<sup>3</sup>. Questo quadro di diffusa e calcifica alterazione ostruttiva, che clinicamente non si manifesta in pieno solo per la concomitante neuropatia diabetica, ha rappresentato per anni il limite invalicabile delle possibilità della rivascolarizzazione estrema.

A questa visione spesso scoraggiante del quadro morfologico, si contrappone paradossalmente la non rara osservazione di come esami strumentali quali Doppler e misurazione dell'indice caviglia-brachiale (*ankle-brachial indices*, ABI) e clinici, rilevino frequentemente solo quadri di interessamento lieve o moderato del circolo arterioso periferico. Ovviamente in questi casi l'interpretazione del dato strumentale spesso non tiene conto della rigidità e della scarsa compressibilità dei vasi tibiali a causa delle diffuse calcificazioni, ma questo paradosso trova una possibile spiegazione anche nell'incapacità dei diabetici, già dimostrata nel distretto coronarico, di formare circoli collaterali in risposta all'ischemia<sup>4-7</sup>.

Diverse esperienze scientifiche hanno infatti già rilevato questo deficit, sostanzialmente riconducibile all'effetto tossico-ossidativo dell'iperglicemia sugli endoteli vasali neoformati che vanno quindi precocemente in apoptosi. Angiograficamente è comune rilevare lo scarso o nullo sviluppo di rami collaterali tra i vasi della gamba e del piede con quadri angiografici assolutamente tipici della popolazione diabetica (Fig. 2).

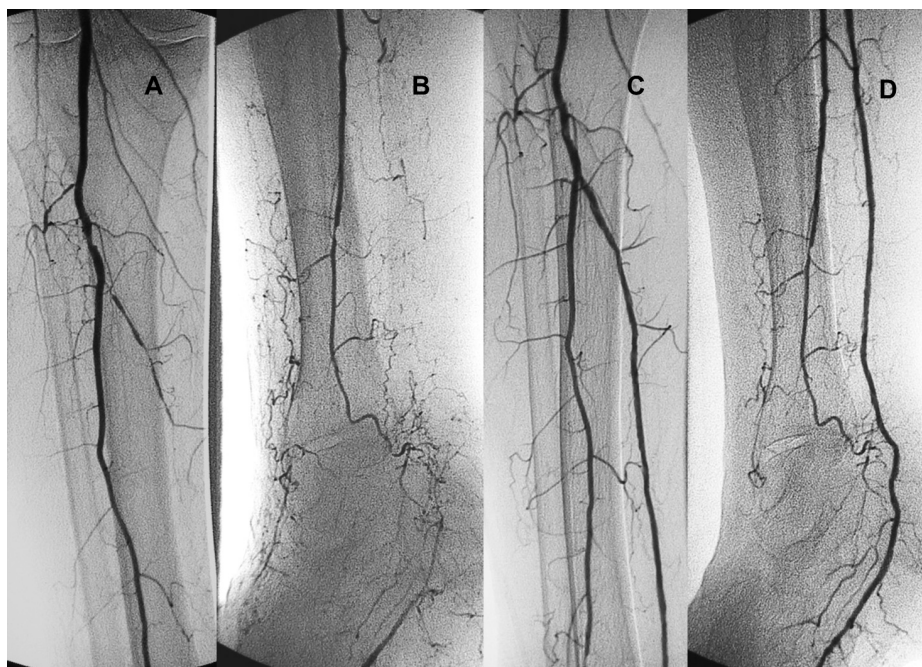
I diabetici, analogamente agli uremici, sono gli unici soggetti in grado di sviluppare una lesione ischemica al piede, anche in presenza di un singolo vaso tibiale occluso, ma fortunatamente questa evenienza è infrequente.

La lunghezza delle ostruzioni arteriose periferiche nei diabetici con ulcera ischemica ha rappresentato uno dei principali ostacoli all'uso delle tecniche endovascolari in questa popolazione. Questa caratteristica, unitamente alla necessità di utilizzare il più difficile e complesso approccio anterogrado invece del più classico metodo di puntura retrograda dell'arteria femorale, ha rallentato lo sviluppo e la diffusione delle tecniche endovascolari.

A fronte di queste difficoltà tecniche nel passato si è ricorso, alla maniera di Esopo, anche all'assunto che non valesse la pena il tentare di ricanalizzare occlusioni così lunghe, in quanto ricanalizzare le ostruzioni coronariche, solitamente ben più corte, dimostrava risultati poco incoraggianti con la sola angioplastica.

La chirurgia vascolare, dal canto suo, non ha mai considerato il by-pass estremo, comunemente chiamato anche femoro-distale, una procedura semplice e diffusamente applicabile, se non in quei casi selezionati nei quali il letto periferico sia in buone condizioni e non vi siano lesioni trofiche infette vicine all'anastomosi distale. Inoltre, la frequente coesistenza di diffuse compromissioni del circolo coronarico, spesso silenti, non ha favorito un approccio troppo invasivo alla soluzione del problema, ponendo il diabetico con lesioni ischemiche periferiche in prima fila tra i predestinati all'amputazione maggiore.

Già alla loro prima applicazione, negli anni '80 e '90, le tecniche endovascolari non si sono dimostrate sempre efficaci per il salvataggio d'arto nel paziente diabetico con ischemia critica periferica e lesione ulcerativa<sup>8,9</sup>. Fu chiaro che se la rivascolarizzazione si limitava ai segmenti arteriosi prossima-



**Figura 2** A, B Soggetto diabetico con ulcera ischemica all'avampiede resistente alla terapia conservativa. Ostruzione completa delle arterie tibiale anteriore, peronea e tibiale posteriore. Si nota lo scarso sviluppo di circolo collaterale dall'arteria peronea al ramo plantare, pervio. C, D Ricanalizzazione dell'arteria tibiale posteriore dopo angioplastica, con flusso diretto in arteria plantare.

**Tabella 1** Strategie di intervento in presenza di ischemia critica periferica: differenze tra diabetici e non diabetici.

	Diabetici	Non diabetici
Ostruzioni iliache	Rare	Comuni
Necessità di stent iliaco	Rara	Comune
Necessità di trombolisi trans-catetere	Rara	Frequente
Beneficio nel solo trattamento delle lesioni prossimali	Nessuno o basso	Elevato
Angioplastica femorale profonda	Mai decisiva	Beneficio frequente
<b>Ricanalizzazione distale</b>	<b>Sempre necessaria</b>	<b>Raramente necessaria</b>
Rischio di amputazione maggiore	Molto alto	Basso
Infezione e necrosi	Comuni	Non frequenti

li, il beneficio clinico sarebbe stato molto limitato e qualche volta addirittura inesistente (Tab. 1).

Già allora era pienamente apprezzabile l'esistenza di un handicap sul risultato della rivascolarizzazione "solo prossimale" nel soggetto diabetico, ma purtroppo le tecnologie disponibili a quel tempo non consentivano di spingere la procedura

oltre il livello popliteo, facendo ritenere la ricanalizzazione delle lunghe occlusioni tibiali non realizzabile.

A causa della loro scarsa propensione a sviluppare circolo collaterale di supplenza tra i vasi della gamba, la rivascolarizzazione ottimale nei diabetici deve prevedere la presenza di flusso diretto al piede attraverso l'arteria tibiale anteriore o posteriore e i loro rami pedidia o plantare.

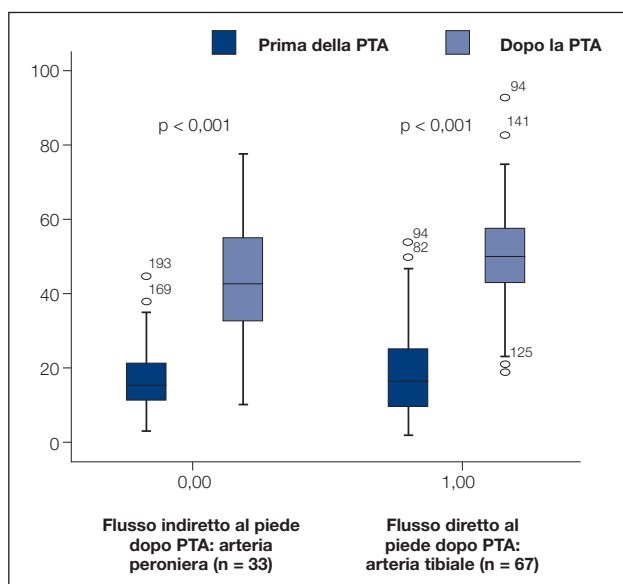
In ogni caso, se lo sviluppo di collaterali tra un'arteria peroniera normoperfusa e le arterie tibiali è presente, anche tenendo conto del valore iniziale della pressione transcutanea parziale di ossigeno (*transcutaneous oxygen tension measurements*, TcPO<sub>2</sub>), stabilire un flusso diretto in arteria peroniera può essere ritenuto sufficiente per il miglioramento della TcPO<sub>2</sub> e per la guarigione delle lesioni (Fig. 3).

Quando ancora non era stato dimostrato il deficit di formazione dei circoli collaterali, in quegli anni particolare enfasi fu ancora riservata alla responsabilità negativa della cosiddetta "microangiopatia diabetica"<sup>10</sup> alla quale si attribuiva erroneamente l'insuccesso nel garantire una sufficiente vascolarizzazione nei territori più periferici. In ogni caso, già negli anni '80 e '90 l'approccio chirurgico attraverso il by-pass femoro-distale, aveva dimostrato invece che, qualora si fosse riusciti a portare flusso diretto alle arterie del piede attraverso l'arteria pedidia o plantare, la guarigione diveniva un traguardo pienamente raggiungibile<sup>11,12</sup>.

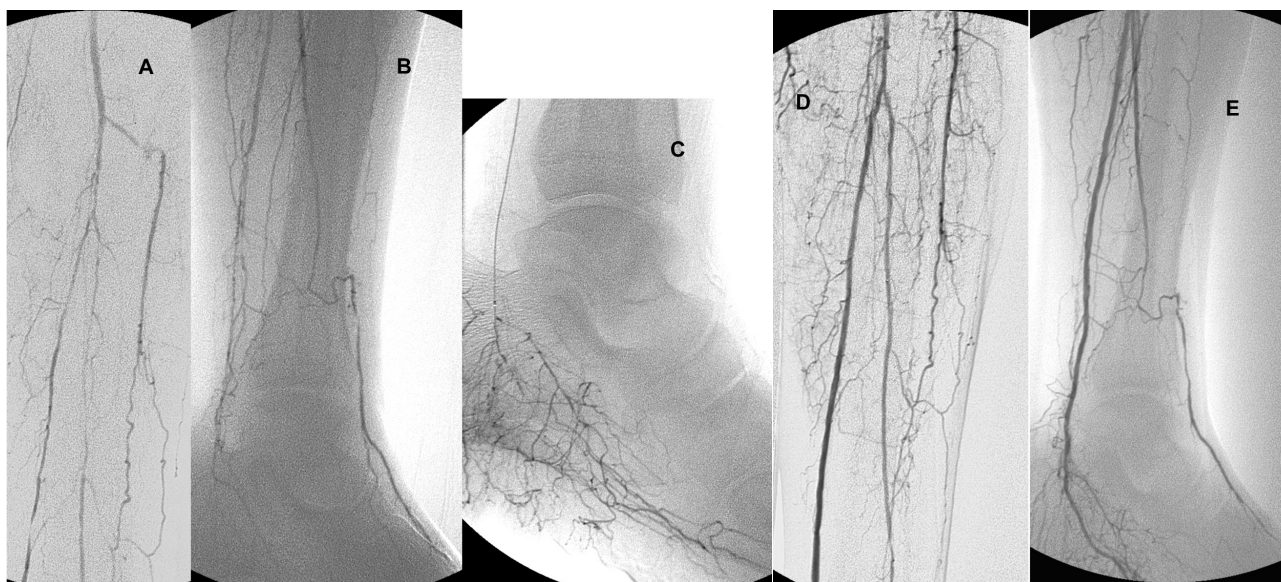
Solo alla fine di quegli anni e in particolare dal 2001 a oggi, nuovi strumenti si sono resi disponibili all'operatore interventista, con la conseguenza di una maggiore efficacia del trattamento nei territori arteriosi più distali fino alla possibilità di ricanalizzare le occlusioni delle arterie tibiali e del piede (Fig. 4).

Al raggiungimento di questo livello di efficienza del metodo endovascolare, palesi divennero anche i vantaggi in termini di ridotta morbilità e mortalità delle tecniche percutanee<sup>13</sup>.

I risultati del trattamento mediante angioplastica in 993 diabetici consecutivi portatori di ischemia critica e lesioni ulcerative, sono stati pubblicati alcuni anni fa e hanno dimostrato che il salvataggio d'arto a 5 anni è dell'88% con un'incidenza di amputazione maggiore che varia dall'1,6 al 4% considerando tutti i soggetti reclutati per lo studio<sup>14</sup>. In questa esperienza multicentrica, che costituisce a tutt'oggi la maggiore mai finora pubblicata, nei 157 pazienti (13,2% del totale) che furono invece sottoposti a by-pass chirurgico,



**Figura 3** Cento pazienti diabetici con ulcera ischemica e simile classe angiografica iniziale<sup>3</sup>, sottoposti a rivascolarizzazione percutanea con misurazione dell'ossimetria transcutanea (TcPO<sub>2</sub>) prima e dopo l'angioplastica. Confronto tra i soggetti nei quali si era ottenuto flusso diretto in arteria peroniera e quelli con flusso diretto in almeno una delle arterie tibiali (Graziani L. 2003, dati non pubblicati). Apparentemente non sembrerebbe significativo il vantaggio di una rivascolarizzazione diretta (tibiale) rispetto a quella indiretta (peroniera), ma in molti di questi ultimi l'evidenza di un sufficiente circolo collaterale al piede non ha fatto ritenere necessaria la ricanalizzazione anche di una delle arterie tibiali. PTA: percutaneous transluminal angioplasty, angioplastica percutanea transluminale.



**Figura 4 A-C** Soggetto diabetico con lesioni ischemiche ulcerativo-necrotiche all'avampiede. Ostruzione completa di gran parte dei vasi della gamba, inclusa l'arteria plantare, ma con conservata pervietà dell'arteria pedidia. Si nota lo scarso sviluppo di circolo collaterale. **D, E** Dopo angioplastica, completa ricanalizzazione delle arterie tibiale posteriore, plantare e peroniera.

l'incidenza dell'amputazione maggiore fu più del doppio e raggiunse l'8,3%. In una piccola percentuale di soggetti nei quali nessun tipo di trattamento di rivascularizzazione fu possibile, la percentuale di amputazione maggiore fu esattamente quella attesa e cioè del 34,0%<sup>15</sup>. In particolare l'angioplastica, rispetto al by-pass, fu responsabile di un maggior incremento medio del valore ossimetrico post-procedura (42,5 contro 30,1 mmHg) e con un'incidenza di complicazioni assolutamente accettabile.

Da sempre il trattamento mediante angioplastica è stato però considerato poco durevole e soggetto a una percentuale di ristenosi elevata. La letteratura disponibile sul distretto coronarico ha evidenziato, nel migliore dei casi, una percentuale media di ristenosi di circa il 20% nel caso di un posizionamento di stent non medicato e del 3-8% nel caso di uno stent coronarico del tipo *drug-eluting*<sup>16</sup>. Queste valutazioni si riferiscono in ogni caso a un dato morfologico misurato alla coronarografia, al quale solo in parte e non sempre si accompagna un dato clinico di ischemia. In effetti, nello studio prima citato, la valutazione fu unicamente di tipo clinico, misurata sulla recidiva dell'ulcera o dei sintomi oppure dell'ischemia critica.

La recidiva clinica fu però limitata al 12,5% con un'incidenza del 7,1% per anno ma, dato ancor più confortante, nell'85% dei casi di recidiva fu possibile praticare un secondo intervento di angioplastica.

In realtà la recidiva o ristenosi angiografica dopo angioplastica potrebbe realmente essere ben maggiore del 12%, ma per giustificare il beneficio clinico bastano due semplici considerazioni:

1) normalmente diverse arterie ostruite vengono ricanalizzate nello stesso soggetto e la possibile ristenosi di alcune di esse può non influenzare il beneficio clinico della avvenuta

rivascolarizzazione dovuto alla mantenuta pervietà delle altre;

2) una volta ottenuta la guarigione delle lesioni trofiche, l'eventuale recidiva delle ostruzioni arteriose non comporta necessariamente la recidiva delle ulcerazioni stesse.

L'angioplastica non fu però il solo presidio terapeutico utilizzato in quella esperienza multicentrica. Lo stent venne infatti posizionato a livello femorale o popliteo in un considerevole numero di casi, dimostrando come l'angioplastica associata all'uso di stent possa essere considerata il trattamento di elezione e del quale si dispone del maggior numero di dati clinici.

In ogni caso non si può non affrontare l'annoso dilemma: è meglio l'angioplastica (e tecniche associate) o il by-pass chirurgico?

Giudicare la validità assoluta di una terapia, specie nei confronti di un'altra, non è semplice, ma non possiamo non tener conto che i cinque requisiti solitamente necessari e sui quali basare la valutazione per una scelta dovrebbero essere:

- 1) fattibilità: possibilità concreta di attuare nella pratica un dato trattamento e in quale percentuale dei casi;
- 2) efficacia: capacità effettiva del dato trattamento di determinare il beneficio clinico atteso;
- 3) ripetibilità: possibilità di trattare le eventuali recidive con la stessa tecnica;
- 4) incidenza e gravità delle complicazioni;
- 5) costo.

Dall'insieme della valutazione comparativa di questi parametri scaturisce solitamente il giudizio finale di superiorità o meno di una terapia nei confronti di un'altra.

Nel 2005 è stato pubblicato lo studio BASIL<sup>17</sup>, il primo e finora unico, trial multicentrico, randomizzato sui risultati comparativi a 5,5 anni, tra l'angioplastica e il by-pass in soggetti con ischemia critica periferica.

Il trial, condotto in 27 ospedali inglesi su 452 pazienti dei quali 228 assegnati alla chirurgia e 224 all'angioplastica, ha dimostrato risultati clinici paragonabili, seppur con un lieve vantaggio dell'angioplastica in termini di costi e di una minore incidenza di complicazioni.

Una profonda selezione dei casi inizialmente candidabili fu però fatta sulla base del giudizio di fattibilità del trattamento assegnato. In particolare, considerando per esempio i sei principali centri ospedalieri di reclutamento, dei 585 soggetti con ischemia critica inizialmente selezionati, solo 456 furono giudicati possedere all'angiografia preliminare il giusto grado di coinvolgimento arterioso sottoinguinale. In 220 di questi fu però deciso il solo trattamento conservativo senza rivascolarizzazione, mentre nei rimanenti 236 pazienti si stabilì che solo 70 di loro potevano essere considerati idonei per il trial. Un terzo di questi soggetti però si rifiutò e pertanto soltanto 48 soggetti, l'8% del gruppo iniziale, fu randomizzato nel BASIL. Nell'intero trial, nel gruppo assegnato all'angioplastica e nonostante la selezione dei casi, l'insuccesso immediato fu del 20%. In generale i diabetici hanno rappresentato solo il 40% di tutti i casi randomizzati. L'eventuale giudizio di superiorità di una metodica sull'altra non può non tener conto del fatto che, seppur selezionando la popolazione, il by-pass è risultato efficace quanto l'angioplastica nella rivascolarizzazione nei soggetti con ischemia critica periferica.

Nel mondo reale l'angioplastica si dimostra però applicabile in quasi il 90% dei soggetti selezionati solo su base clinica, è molto meno invasiva, l'incidenza di complicazioni gravi è molto bassa, è ripetibile in caso di insuccesso o recidiva e lascia quasi sempre intatte le possibilità di eseguire una successiva rivascolarizzazione chirurgica in caso di insuccesso. Numerose altre esperienze<sup>18-23</sup> hanno dimostrato la validità dell'angioplastica, che ha presentato una percentuale di successo immediato variabile dall'86% al 96%, e una percentuale di salvataggio d'arto misurata da 2 e fino a 5 anni che variava dall'86% al 94%. La mortalità non era superiore allo 0,4%. Nuove tecniche diverse o complementari all'angioplastica si affacciano all'orizzonte, anche se le prime esperienze non hanno fornito dati eclatanti riguardo al miglioramento del risultato clinico.

L'aterectomia mediante asportazione di parte dell'ostruzione arteriosa, la ricanalizzazione mediante laser, l'angioplastica con palloncino a temperatura estremamente bassa, detta crioplastica e l'uso degli stent coronarici del tipo medicato, sono soltanto alcune di queste nuove applicazioni, che devono però ancora dimostrare tutta la loro efficacia.

Purtroppo, ancora oggi, persiste un certo scetticismo riguardo alla possibilità di rivascolarizzazione nel diabetico ischemico e molti pazienti giungono al trattamento di rivascolarizzazione quando ormai l'estensione delle lesioni trofiche e dell'infezione rendono impossibile il salvataggio dell'arto.

In particolare, il momento decisionale circa la rivascolarizzazione percutanea può essere fortemente ritardato da una diagnosi Doppler erroneamente ottimistica o troppo pessimistica, dall'indugio in trattamenti alternativi o solo locali assolutamente inidonei a migliorare la vascolarizzazione ovvero, ed è più grave, a causa di un pronunciamento specialistico che esclude ogni possibilità di intervento di rivascolarizzazione.

La ricerca del pronunciamento specialistico è ancora oggi un elemento critico che influenza nettamente i tempi e i modi della terapia di rivascolarizzazione.

Nonostante che il ricorso al trattamento chirurgico di by-pass rappresenti oggi una indicazione minoritaria nell'ischemia diabetica periferica, ancora oggi la richiesta del parere del chirurgo vascolare rimane invece una evenienza frequente e per certi versi ineludibile.

Un ulteriore elemento che può condizionare una ritardata terapia, è il ricorso a un inutile esame angiografico diagnostico preliminare. Tra l'esecuzione dello stesso e l'acquisizione di un parere specialistico può decorrere anche qualche settimana, tempo a volte inaccettabile al fine di una prognosi favorevole. Nonostante che oggi in mani esperte la fattibilità tecnica della procedura di angioplastica raggiunga, senza alcuna selezione, valori prossimi al 90% dei casi, un eccessivo peso e considerazione è purtroppo ancora riservato all'analisi preliminare dell'angiografia, eseguita sia con tecniche tradizionali sia con la risonanza magnetica. Comunemente, così come avviene per l'angioplastica coronarica, l'angiografia precede immediatamente la procedura di angioplastica periferica, la cui fattibilità è solitamente valutata direttamente dall'operatore sulla base della propria esperienza e dotazione strumentale.

Il ritardo che però condiziona maggiormente la reale efficacia del trattamento con angioplastica, è rappresentato dalla tardiva diagnosi di ischemia critica nella condizione di piede diabetico. Nella sanità reale, per l'accavallarsi delle competenze di medicina generale, chirurgia, dermatologia e ortopedia, ancora oggi una parte dei soggetti diabetici con ischemia critica e lesioni ulcerative sfugge o giunge in ritardo alla rivascolarizzazione.

In tutta onestà occorre ammettere che la situazione italiana è oggi nettamente migliore di quella di moltissimi Paesi europei e occidentali, dove l'evoluzione delle tecniche endovascolari non è stata così efficace e dove soprattutto la sinergia tra l'interventista e lo specialista del piede diabetico ha segnato il passo, rimanendo lontana dal modello di collaborazione presente da anni nel nostro Paese.

Il contributo di ricerca scientifica e clinica della diabetologia italiana è stato in questi ultimi anni notevole, suscitando alti livelli di considerazione nel panorama medico scientifico internazionale. In particolare, i risultati raggiunti dall'esperienza diabetologica italiana nella riduzione delle amputazioni maggiori, sono oggi parte integrante delle nuove linee guida internazionali per la cura del piede diabetico<sup>24</sup>.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. Shanahan CM, Cary NRB, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. *Medial localization of mineraliza-*

- tion-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: Evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification.* Circulation 1999;100:2168-76.
2. Alberti KG, Zimmet P, Defronzo RA, Keen H. *International textbook of diabetes mellitus.* Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd. 1992, pp. 1435-46.
  3. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A et al. *Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: A new morphologic categorization of disease severity.* Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33:453-60.
  4. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinç H et al. *Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels.* Circulation 1999;99:2239-42.
  5. Waltenberger J. *Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications.* Cardiovasc Res 2001;49(3):554-60.
  6. Weihrauch D, Lohr N L, Mraovic B, Ludwig LM, Chilian WM, Pagelet PS et al. *Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiostatin.* Circulation 2004;109:2343-8.
  7. Chung AW, Hsiang YN, Matzke LA, McManus BM, van Breemen C, Okon EB. *Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature.* Circ Res 2006;99:140-8.
  8. Brown KT, Schoenberg NY, Moore ED, Saddekni S. *Percutaneous transluminal angioplasty of infrapopliteal vessels: Preliminary results and technical considerations.* Radiology 1988;169:75-8.
  9. Graziani L. *Risultati dell'angioplastica delle arterie tibiali in 38 pazienti a rischio di amputazione.* 1988. Dati non pubblicati.
  10. Goldenberg SG, Alex M, Joshi RA, Blumenthal HT. *Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus.* Diabetes 1959;8:261-73.
  11. LoGerfo FW, Coffman JD. *Vascular and microvascular disease in the diabetic foot: Implications for foot care.* NEJM 1984;311:1615-9.
  12. LoGerfo FW, Gibbons GW, Pomposelli Jr FB, Campbell DR, Miller A, Freeman DV et al. *Trends in the care of the diabetic foot. Expanded role of arterial reconstruction.* Arch Surg 1992;127:617-20.
  13. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C et al. *Extensive use of peripheral angioplasty, especially infrapopliteal, in the treatment of ischemic foot ulcer: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects.* J Intern Med 2002;252:225-32.
  14. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M et al. *Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: Prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003.* Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;29:620-7.
  15. Dormandy JA, Rutherford RB; TASC Working Group. *Management of peripheral arterial disease.* J Vasc Surg 2000;31(suppl):S1-296.
  16. Elsässer A, Hamm CW. *Percutaneous coronary intervention guidelines: New aspects for the interventional treatment of acute coronary syndromes.* European Heart Journal Supplements 2005;7(suppl K), K5-K9.
  17. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF et al; BASIL trial participants. *Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): Multicentre, randomised controlled trial.* Lancet 2005;366(9501):1925-34.
  18. Dorros G, Jaff MR, Dorros AM, Mathiak LM, He T. *Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as a primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: Five-year follow-up.* Circulation 2001;104:2057-62.
  19. Lofberg AM, Lorelius LE, Karacagil S, Westman B, Almgren B, Berqqvist D. *The use of below-knee percutaneous transluminal angioplasty in arterial occlusive disease causing chronic critical limb ischemia.* Cardiovasc Intervent Radiol 1996;19:317-22.
  20. Jamsen T, Manninen HI, Tulla H, Matsi P. *The final outcome of primary infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty in 100 consecutive patients with chronic critical limb ischemia.* J Vasc Interv Radiol 2002;13:455-63.
  21. Söder HK, Manninen HI, Jaakkola P, Matsi PJ, Räsänen HT, Kaukanen E et al. *Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: Angiographic and clinical results.* J Vasc Interv Radiol 2000;11:1021-31.
  22. Brillu C, Picquet J, Villapadierna F, Papon X, L'Hoste P, Jousset Y, Enon B. *Percutaneous transluminal angioplasty for management of critical limb ischemia in arteries below the knee.* Ann Vasc Surg 2001;15:175-81.
  23. Kuo T, Chandra FA, Ahn SS. *The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: A 10-year experience.* J Vasc Surg 2005;41:423-35.
  24. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). *International Consensus on the Diabetic Foot. 2007 Practical Guidelines.* Brussels, International Diabetes Federation Ed.