

Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all'assistenza

Progetto Igea

Istituto Superiore di Sanità
Roma 18-19 febbraio 2010

Il piede diabetico come esempio di danno ad eziologia multipla

Luigi Uccioli
Università di Roma Tor Vergata



Il piede diabetico

E' un'affezione che interessa le strutture cutanee e muscolo-scheletriche del piede dei pazienti diabetici con neuropatia e/o vasculopatia periferica

IWGDF 2005



Il piede diabetico

Si caratterizza per il manifestarsi di **ULCERE CRONICHE** di difficile guarigione



IWGDF 2005

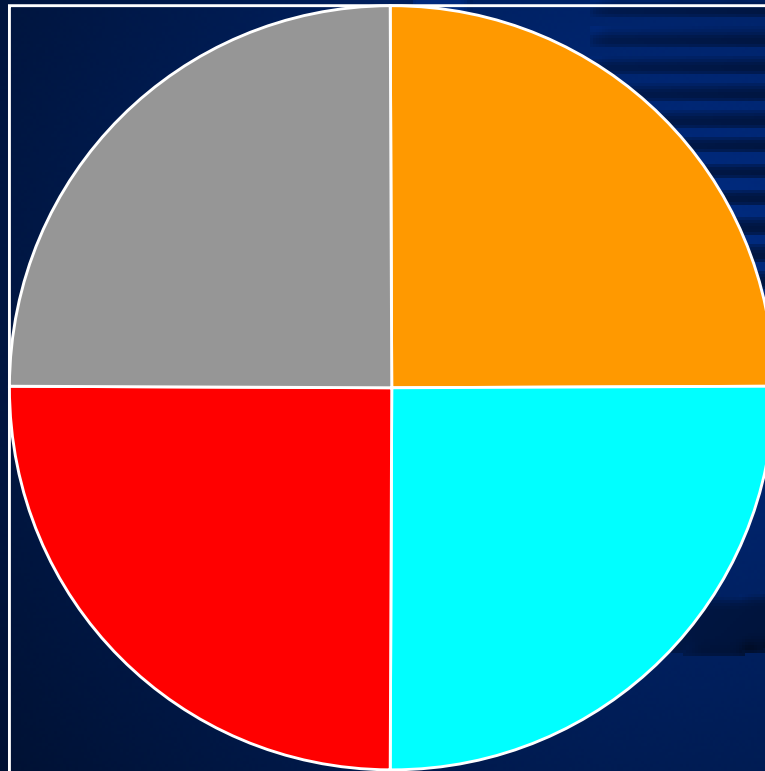
**Un piede neuropatico,
SE BEN CURATO, *DEVE GUARIRE***

**un piede ischemico è,
in base alla GRAVITÀ della AOP,
*A RISCHIO DI AMPUTAZIONE***

North West Diabetes Foot Care Study

- 9710 pazienti seguiti per 2 anni
- 291 ulcere sviluppate
- Il Neuropathy Disability Score
Sens. vibratoria + dolorifica + termica +
riflessi achillei = Max 10
- incidenza annuale di ulcere
NDS < 6: 1,1
NDS > 6: 6.3

Percorso causale che porta all'ulcerazione



+ Cause componenti

- neuropatia
- trauma
- vasculopatia
- deformità

= Causa sufficiente

Reiber et al 1999

Percorso causale che porta all'ulcerazione

- Neuropatia come causa componente più importante (78%)
- La triade critica: neuropatia, deformità e trauma è presente nel 63% dei casi
- Ischemia come causa componente nel 35%
- > 80% delle ulcere è potenzialmente prevenibile

Plantar Ulceration

**Plantar ulcers in people with DM
are primarily a result of
mechanical stress on insensitive
skin**

NEUROPATIA

```
graph TD; NP[NEUROPATIA] --- S(Sensitiva); NP --- M(Matoria); NP --- V(Vegetativa); M -- Sovraccarico --> U[ULCERA];
```

Sensitiva

Matoria

Vegetativa

Sovraccarico

ULCERA



La pressione plantare nei diabetici con neuropatia periferica

- Elevate pressioni plantari sono associate ad ulcere neuropatiche ricorrenti
- Anomalie della pressione plantare precedono la comparsa di neuropatia
- Elevate pressioni plantari predicono la comparsa di ulcere
- Le callosità sono associate ad elevate pressioni plantari e predicono le ulcerazioni

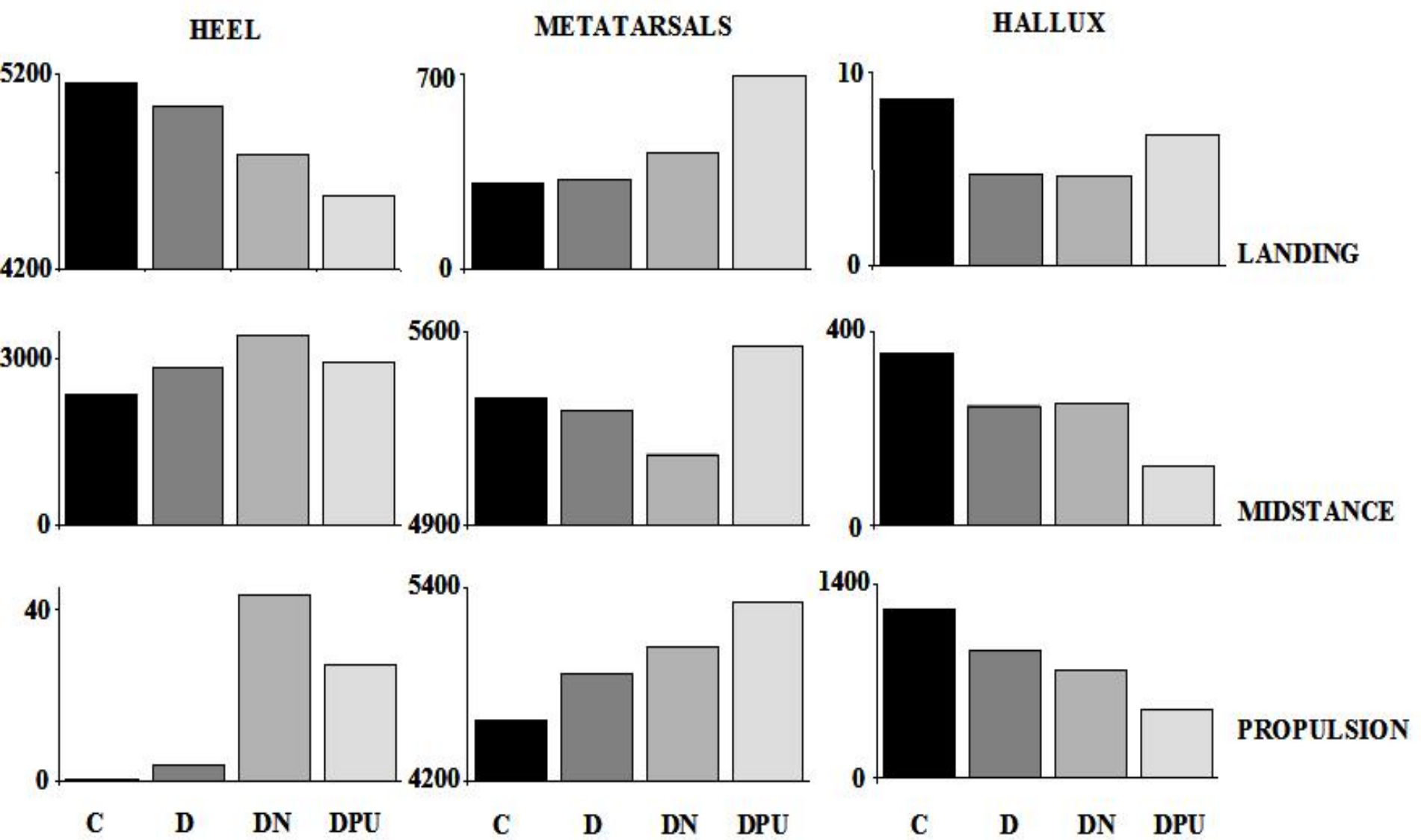
Boulton et al 1983,84,85,86

Veves et al 1992

Murray et al 1996

Pressure/time integrals of the GRF vertical component expressed during the stance phase of the walkin cycle

Giacomozzi et al Diab Med 2005





Riduzione della adattabilità del piede
al suolo

Iperpressione a livello dei metatarsi

Riduzione del carico all'alluce

[Uccioli L. et al., Clin. Biom. 16 (2001), 446-454]
[Giacomozzi et al., Clin. Biom. 2005]
[Giacomozzi et al Diabetes Care 2002]

Eventi biomeccanici

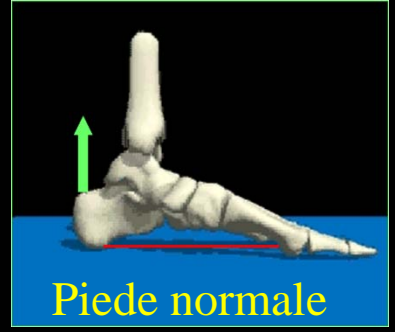
Trazione del
Tendine di Achille



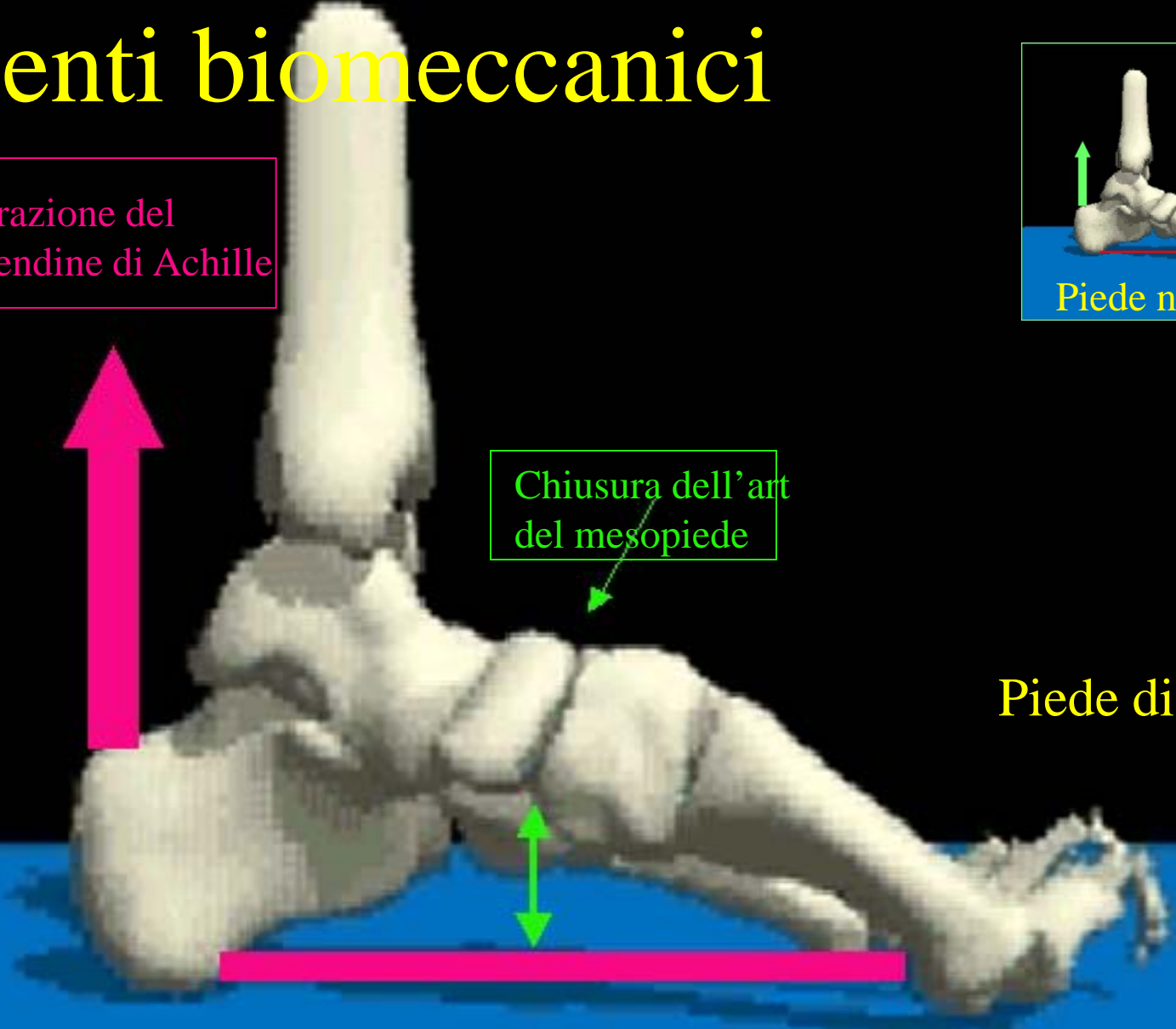
Chiusura dell'art
del mesopiede



Tensione della Fascia plantare
ed elevazione dell'arco longitudinale



Piede diabetico



- Ispessimento della fascia plantare e del tendine di achille
- Tensione della fascia plantare
- Windlass effect per tutto il ciclo del passo
- Sviluppo di un piede rigido poco adattabile al suolo

D'Ambrogi et al Diabetes Care 2003

D'Ambrogi et al Diabetic Medicine 2005

Giacomozzi et al Clin Biomech 2005

L'ulcera neuropatica

- si sviluppa in aree di elevate pressioni plantari
- è circondata a volte sovrastata da uno strato di ipercheratosi
- i bordi si presentano spesso frastagliati
- il fondo è rosso vivo tendente alla granulazione con una buona tendenza al sanguinamento.



Gold Standard dello scarico: *Total Contact Cast*



**Un piede neuropatico,
SE BEN CURATO, *DEVE GUARIRE***

**un piede ischemico è,
in base alla GRAVITÀ della AOP,
*A RISCHIO DI AMPUTAZIONE***

Identificazione del tipo di lesione



Ottimizzazione del piano terapeutico

Diagnosi precoce di vasculopatia
periferica



Salvataggio d'arto



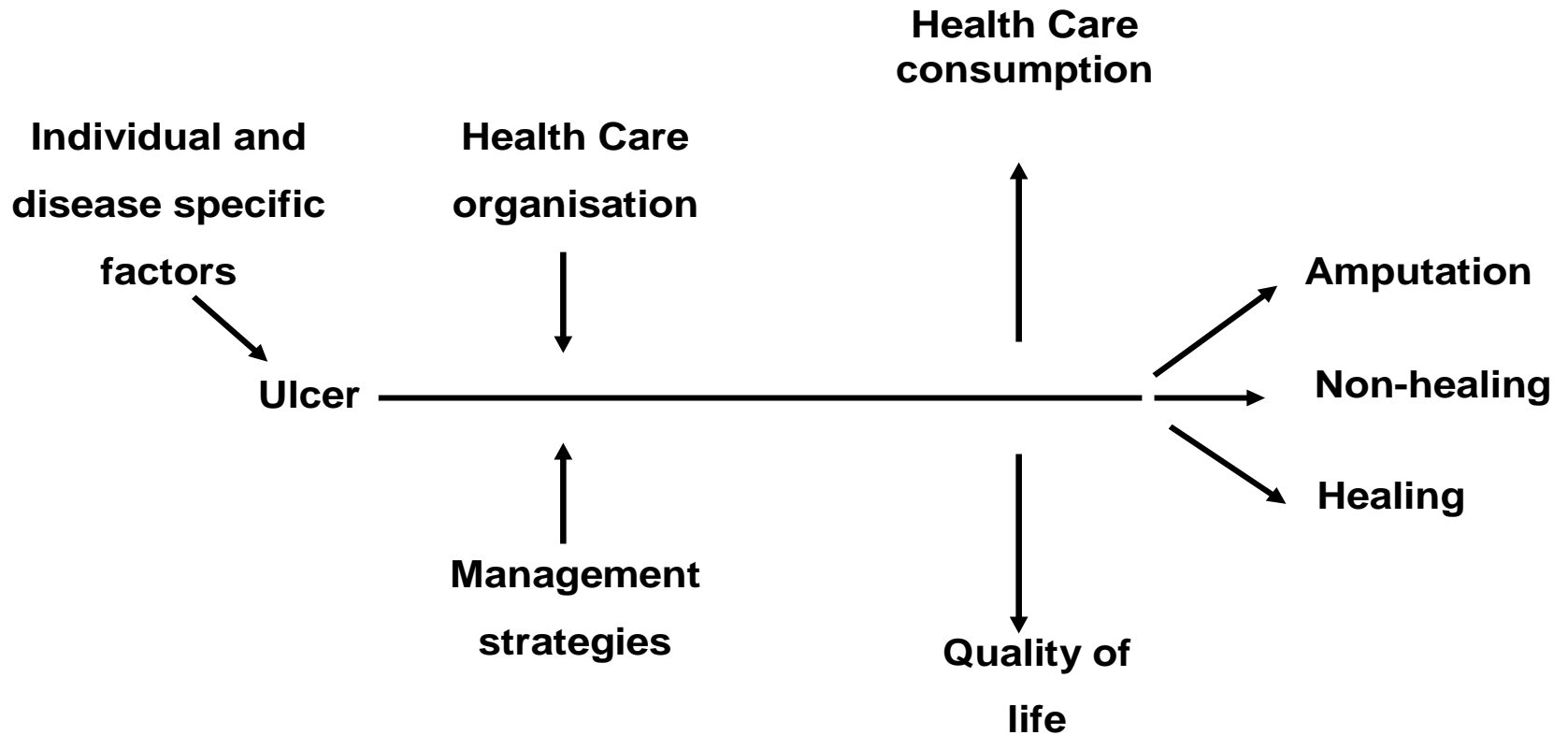
EURODIALE



Eurodiale project

- ★ Describe differences in individual and disease specific factors, management strategies and health care organisational aspects
- ★ Assess European differences in outcome, quality of life and health care consumption
- ★ Determine the major factors influencing outcome

Eurodiale Model



Diabetologia (2007) 50:18–25
DOI 10.1007/s00125-006-0491-1

ARTICLE

High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study

**L. Prompers • M. Huijberts • J. Apelqvist • E. Jude •
A. Piaggese • K. Bakker • M. Edmonds • P. Holstein •
A. Jirkovska • D. Mauricio • G. Ragnarson Tennvall •
H. Reike • M. Spraul • L. Uccioli • V. Urbancic •
K. Van Acker • J. van Baal • F. van Merode • N. Schaper**

Received: 22 July 2006 / Accepted: 14 August 2006 / Published online: 9 November 2006
© Springer-Verlag 2006

Patients and Methods

- ★ 1232 consecutive diabetic patients with a new ulcer
- ★ 14 hospitals in 10 European countries (mean number included: 88, range 40-126)
- ★ exclusion criteria: patients treated in the centre for a foot ulcer within the last 12 months, or life expectancy < one year
- ★ both in- and outpatients
- ★ inclusion period: September 1st 2003 – October 1st 2004

1232 patients included

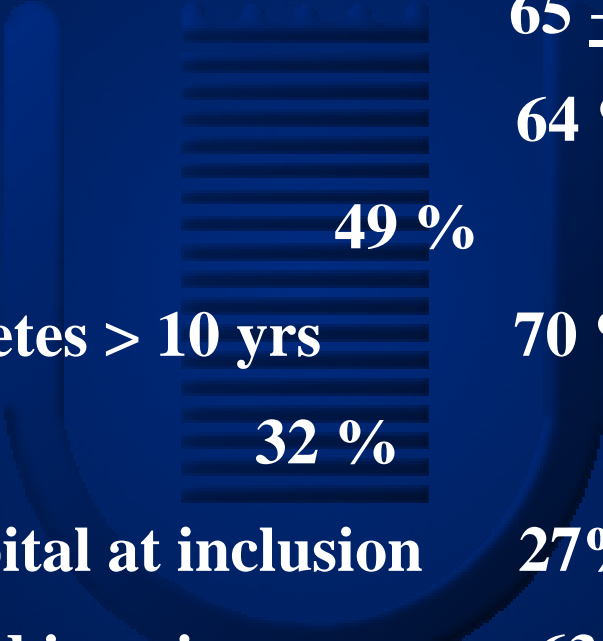
```
graph TD; A[1232 patients included] --> B[1088 patients followed until endpoint]; A --> C[144 drop-outs (11%)]
```

A flowchart with a dark blue background. At the top is a yellow rectangular box with a black border containing the text '1232 patients included'. Two black arrows point downwards from the bottom corners of this box to two separate yellow rectangular boxes with black borders. The left box contains the text '1088 patients followed until endpoint' and the right box contains '144 drop-outs (11%)'.

**1088 patients followed
until endpoint**

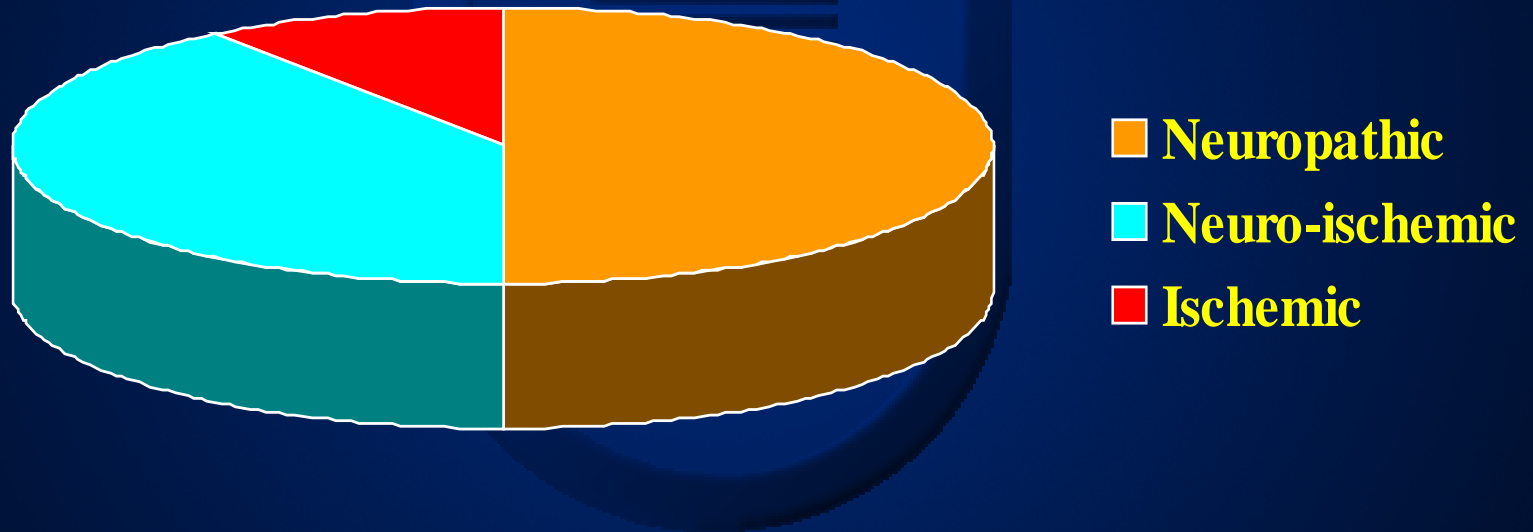
**144 drop-outs
(11%)**

Patient characteristics



Mean Age	65 ±12yrs	
Male Sex	64 %	HbA1c
> 8.4%	49 %	
Duration of diabetes > 10 yrs	70 %	Disabling
Co-morbidity	32 %	
Admitted to hospital at inclusion	27%	
Previously treated in primary care	63%	

Types of ulcers



Note: > 50% infected

Foot & ulcer characteristics

★ Neuropathy

86%

★ PAD

49%

★ Infection

58%

★ Deep ulcers

45%

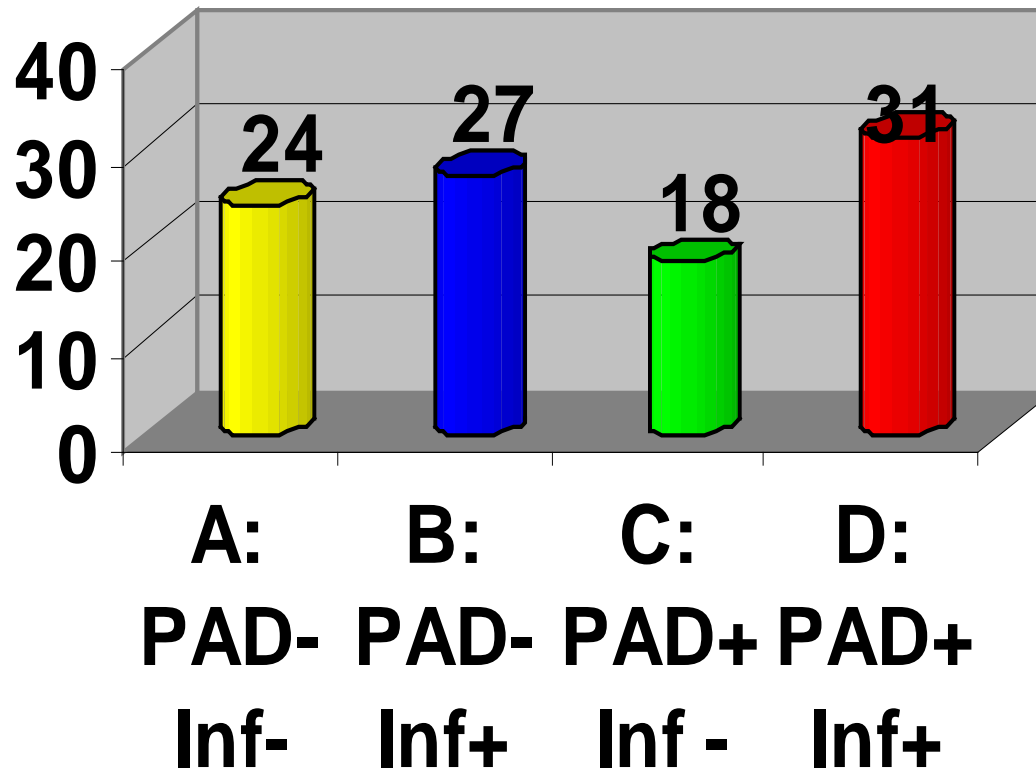
★ Ulcer size : < 1 cm²

37%

1-5 cm² 52%

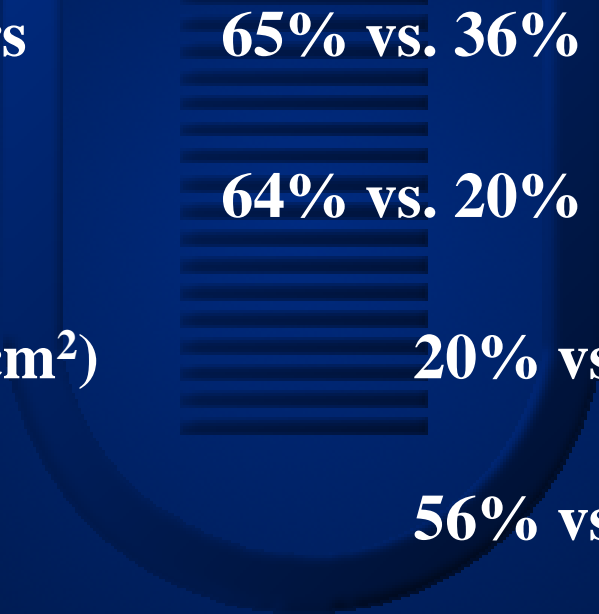
> 5 cm² 11%

Ulcer stages



Disease severity

PAD + infection + vs PAD- infection-



★ Non-plantar ulcers	65% vs. 36%
★ Deep ulcers	64% vs. 20%
★ Large ulcers (>5 cm ²)	20% vs. 4%
★ Age > 70 yrs	56% vs. 22%
★ Disabling co-morbidity	38% vs. 23%

all $p < 0.001$

Conclusions – baseline study

- ★ **The unfavourable combination of PAD and infection is frequently present in patients with diabetic foot disease in Europe**
- ★ **In contrast to the classic “neuropathic foot patient” patients with PAD and infection are old, have severe co-morbidity, and large, deep, non-plantar ulcers**

ARTICLE

**Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease.
The EURODIALE Study**

L. Prompers • N. Schaper • J. Apelqvist • M. Edmonds •
E. Jude • D. Mauricio • L. Uccioli • V. Urbancic •
K. Bakker • P. Holstein • A. Jirkovska • A. Piaggese •
G. Ragnarson-Tennvall • H. Reike • M. Spraul •
K. Van Acker • J. Van Baal • F. Van Merode •
I. Ferreira • M. Huijberts

Results

1232 patients included

```
graph TD; A[1232 patients included] --> B[1078 patients followed until endpoint]; A --> C[154 drop-outs (12%)];
```

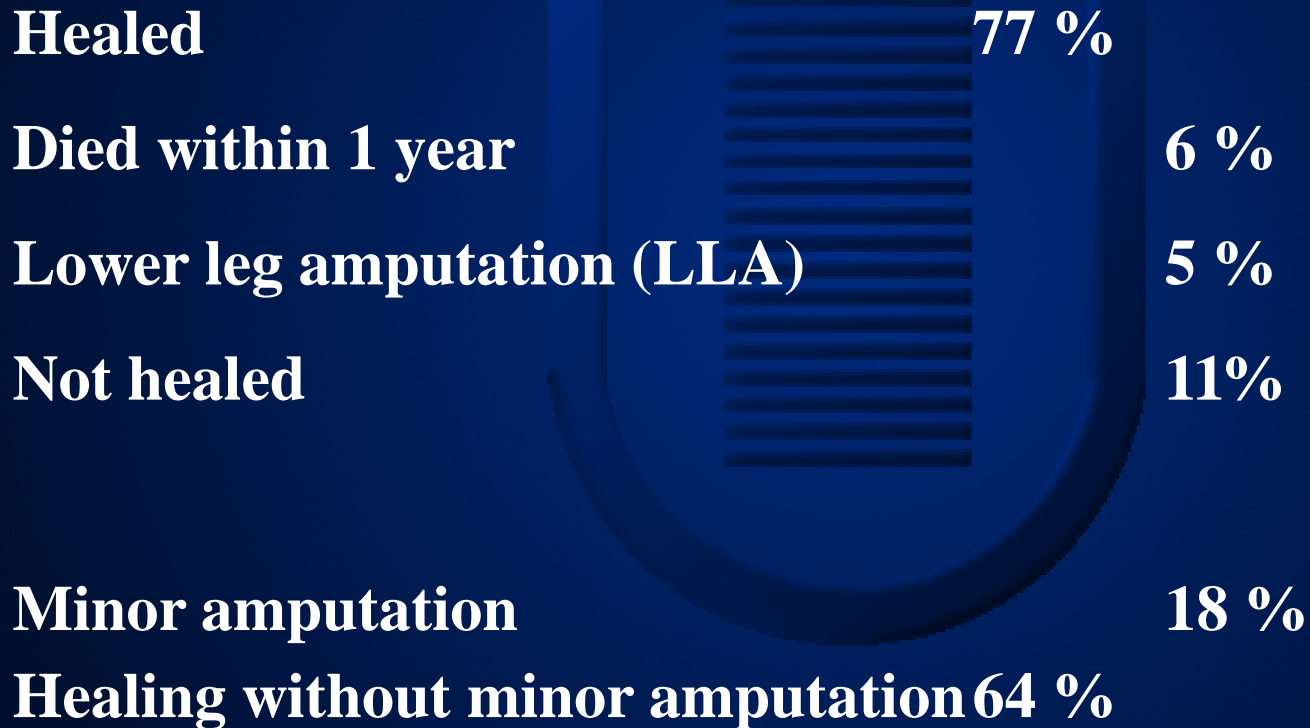
**1078 patients followed
until endpoint**

**154 drop-outs
(12%)**

Clinical outcome



Clinical outcome



PAD & outcome

	healing	death	major amputation
no	83%	3%	2%
yes	70%*	9%*	8%*

* P < 0.02

Co-morbidity & outcome

	healing	death	major amputation
no	80%	3%	4%
yes	67%*	14%*	7%

* P < 0.001

Clinical outcome per stage

Healed LLamp Death Minor Amp

PAD – Inf –	85	2	2	8 %
PAD – Inf +	85	1	4	14 %
PAD + Inf –	77	5	6	16 %
PAD + Inf +	64	10	12	31 %

Multivariate analyses

Variables in model:

Patient Characteristics:

Age
Gender
Duration Diabetes
BMI
Heart Failure
Inability to stand/walk
Severe visual impairment
ESRD

Foot Characteristics:


PAD
Infection
PNP
Depth
Size
Plantar vs. non-plantar

Determinants of outcome

- ★ Age
- ★ Male sex
- ★ Ulcer size
- ★ PAD
- ★ Co-morbidities



Determinants of outcome

- ★ Age
 - ★ Male sex
 - ★ Ulcer size
 - ★ PAD
 - ★ Co-morbidities
- 
- ★ Infection only risk factor in ischemic ulcers

Conclusion

- ★ Outcome in this large cohort of European patients with diabetic foot ulcers is relatively favourable
- ★ However, in patients with both PAD and infection outcome is worse as compared to the other three stages
- ★ Age, gender, heart failure, ESRD, PAD, and ulcer size at baseline are the most important predictors of non-healing

Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study

L. Prompers, M. Huijberts, J. Apelqvist, E. Jude, A. Piaggese, K. Bakker, M. Edmonds, P. Holstein, A. Jirkovska D. Mauricio, G. R. Tennvall, H. Reike, M. Spraul, L. Uccioli, V. Urbancic, K. Van Acker, J. Van Baal F. Van Merode and N. Schaper

Diabetic Medicine Volume 25 (6), 700 - 707, 2008

Center differences

- ★ **Large differences in outcome**
- ★ **In some centers no amputations**
- ★ **Differences partially explained by patient characteristics**
- ★ **Most effective (?): aggressive approach in diagnostics and invasive treatment in center with small multidisciplinary team**

Referral

- ★ Treated > 3 months before referral: 27%
ranging from 6 to 55%
- ★ 50% of these treated in primary care
- ★ Majority neuro-ischemic ulcers
- ★ Late referral = larger ulcers

Diagnosis & treatment of PAD



Non-invasive assessment

★ Ankle-Brachial Doppler index

non-compressible leg arteries in 32%

Doppler pressures poor predictor of outcome

Use of diagnostic procedures in PAD

- ★ In late referrals 45 % had *not* undergone a previous vascular work-up
- ★ In non-healed patients at 12 months or patients with major amputation angiography was *not* performed in 54 %
- ★ In patients with ABPI < 0.5 angiography was *not* performed in 50 %

Vascular procedures

In ± 50% ischemic legs *no* revascularisation procedure was performed. This was related to:

- ★ Non-functional leg
- ★ Spontaneous healing
- ★ Very poor health status
- ★ Professional beliefs

CRITICAL LIMB ISCHEMIA (CLI)

- *90% of the lower limb major amputations are associated with peripheral arterial disease*
- *ischemia is the only factor able by itself of inducing lower limb amputation*

Lower limb amputation

There is increasing evidence that distal arterial revascularization offers the best chance for limb salvage

- Ebskow LB et al. Epidemiology of leg amputation: the influence of vascular surgery

Br J Surg 81:1600-1603, 2003

- Holstein P et al. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes

Diabetologia 43: 844-847, 2004





TASC: recommendation 73-74

Critical limb ischemia

(high probability of major amputation in 6-12 months):

Chronic ulcer or gangrene with

calf pressure < 50-70 mmHg

toe pressure < 30-50 mmHg

TcPO₂ < 30-50 mmHg

Feasibility and Effectiveness of Peripheral Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty in Diabetic Subjects With Foot Ulcers

84 Diabetic Patients admitted because of a foot ulcer

- 4 excluded from the study

→ 26 PTA

Amputation = 4

→ 10 BP

Amputation = 1

→ 22 Intractable

Amputation = 12

Journal of Internal Medicine: 2002; 252: 225-232

Extensive use of the peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects

Ezio Faglia MD, Manuela Mantero MD, Maurizio Caminiti MD, Carlo Caravaggi MD¹
Roberto De Giglio MD¹, Chiara Pritelli MD¹, Giacomo Clerici MD², Pietro Fratino MD²,
Pasquale De Cata MD², Luca Dalla Paola MD³, Giulio Mariani MD⁴, Maurizio Poli MD⁴,
Pier Giorgio Settembrini MD⁴, Luigi Sciangula MD⁵, Alberto Morabito Ph D⁶, and Lanfroi
Graziani MD⁷

July 1998 - July 2000

n = 221

PTA 191 (85.3%)

AMPUTATED 10 (5.2%)

By-Pass 9

amputated 1

NON REVASCULARIZED 19 8.7%

AMPUTATED 6 31.6%

Europ J Vascul Endovasc Surg : 2005; 29: 620-227

Faglia E. 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

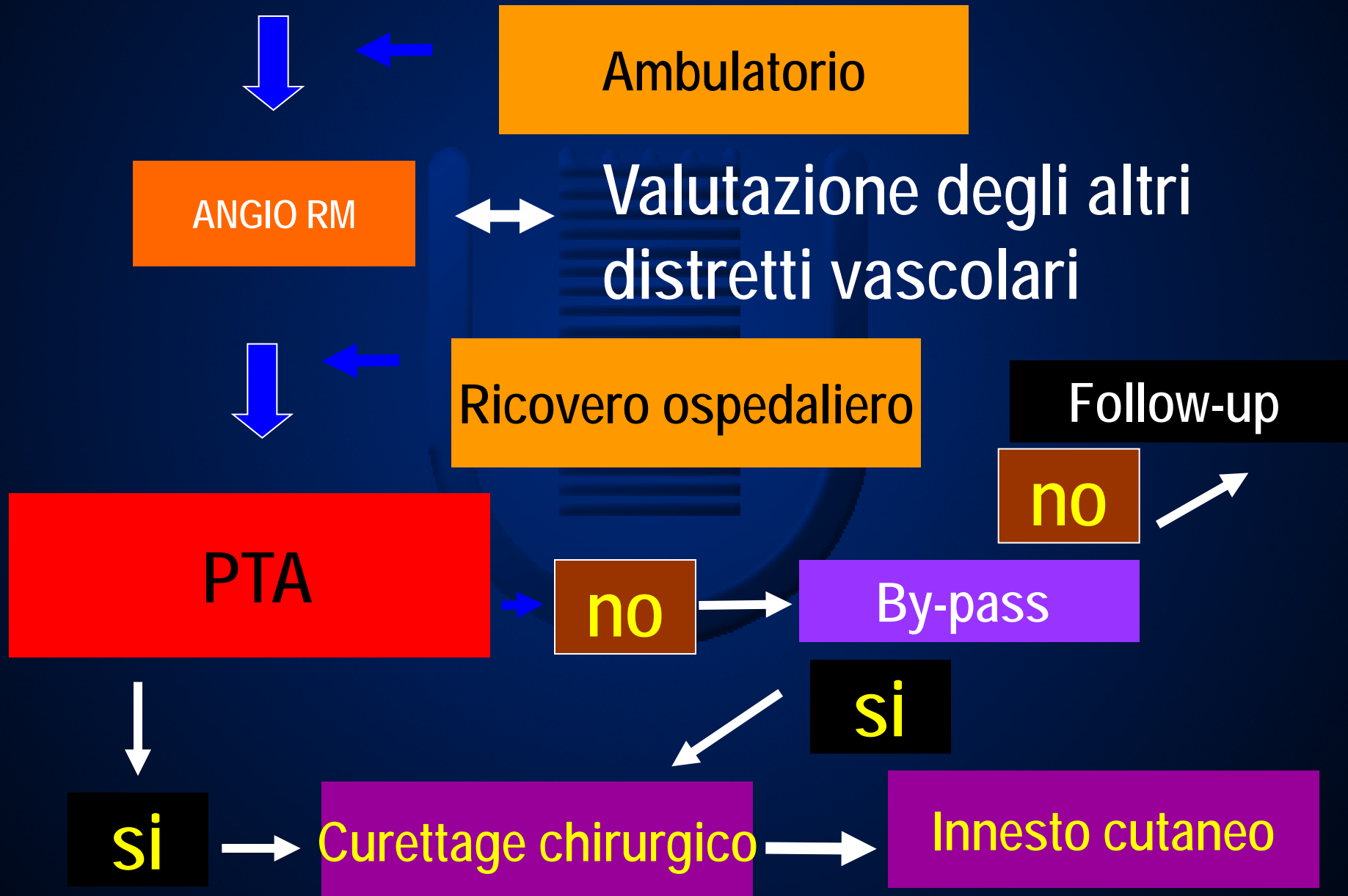
Mean follow-up 26 ± 15 months

5 years primary patency 88% (95% CI 86-91%)

Major amputations 1.7%



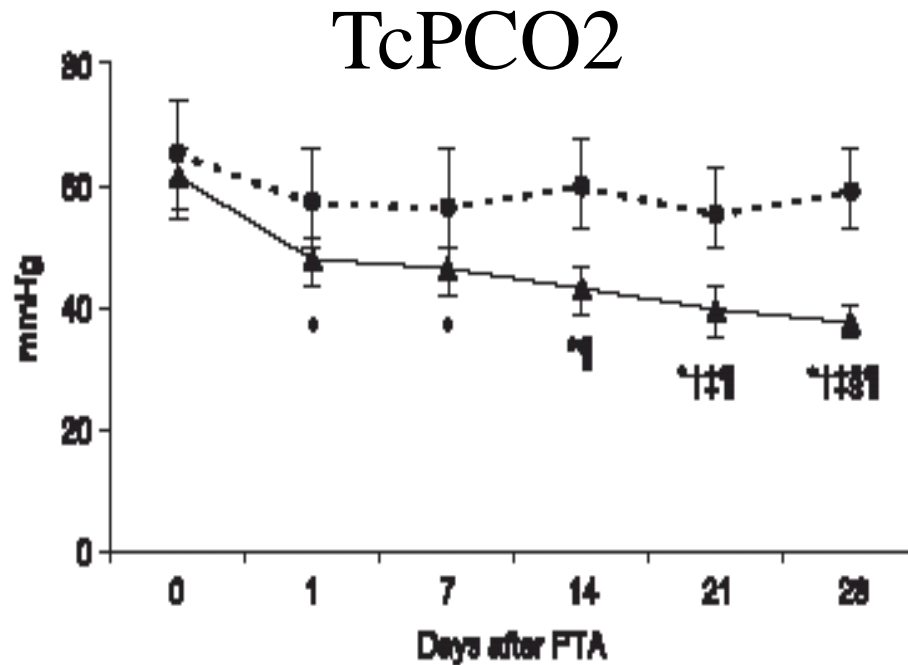
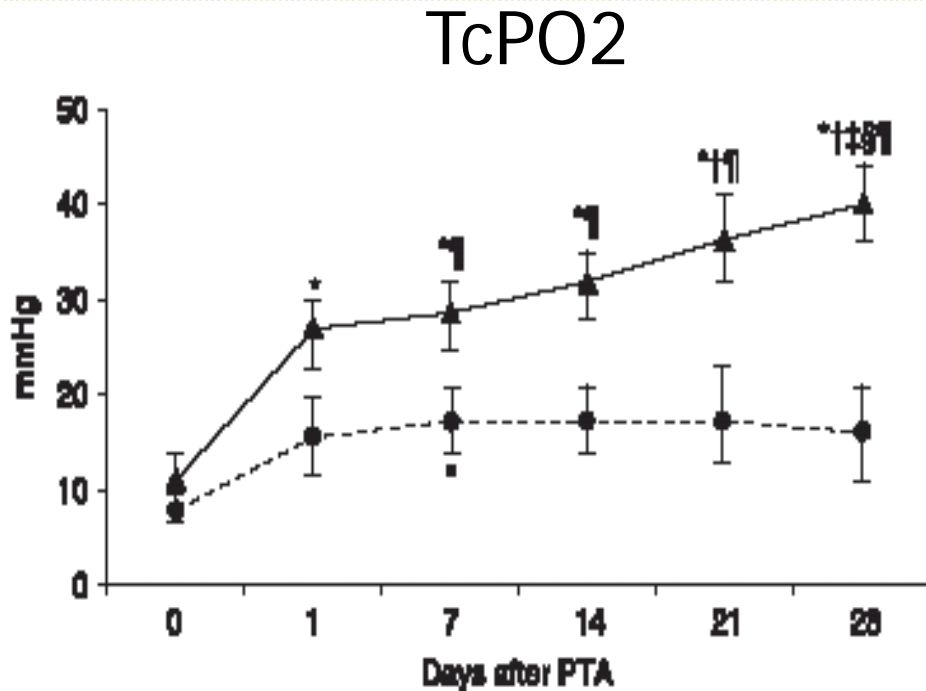
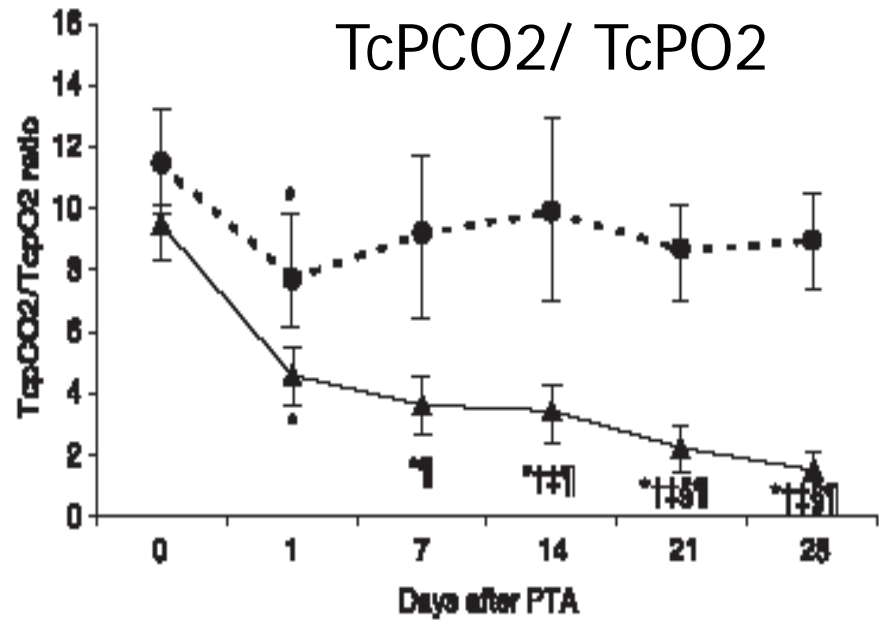
Ischemia Critica dell'arto in fase di stabilità



Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers

A. Caselli, V. Latini, A. Lapenna, S. Di Carlo, F. Pirozzi, A. Benvenuto and L. Uccioli

© 2005 Diabetes UK. *Diabetic Medicine*, **22**, 460–465

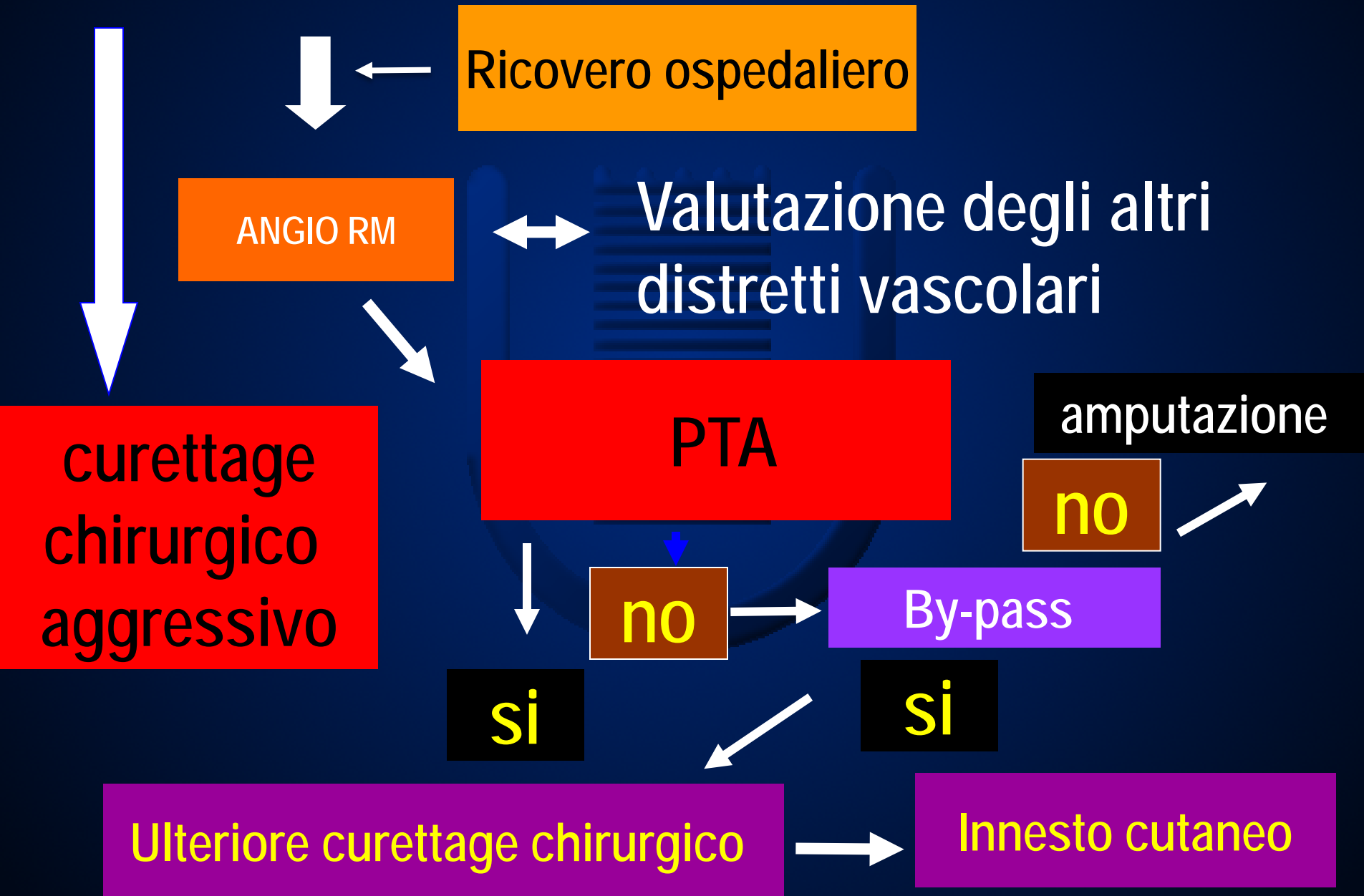




PERCORSO CLINICO-DIAGNOSTICO nella gestione del paziente in fase acuta

- Cura delle condizioni acute che minano la sopravvivenza del paziente ed il salvataggio dell'arto a breve termine
- Attivazione di procedure diagnostiche standard
- Attivazione delle procedure diagnostiche di approfondimento specifiche

Ischemia Critica dell'arto in fase di instabilità



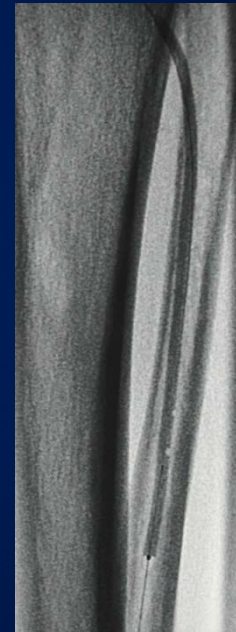
Obiettivo

RIVASCOLARIZZAZIONE

Flusso diretto



PTA estensiva



Trattamento ostruzioni

Arcata plantare pervia

PERCORSO CLINICO-DIAGNOSTICO del paziente in fase post salvataggio

- Valutazione periodica della perfusione periferica e nuova procedura in caso di fallimento
- Controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare che possono condizionare il quadro aterosclerotico
- Controllo della terapia che direttamente o indirettamente può influenzare la sopravvivenza cardiovascolare e il mantenimento della pervietà dell'albero periferico

PAD

MODIFICATION OF RISK FACTORS

➤ **Smoking cessation**

➤ **Diabetes control**

FBG 80-120 mg/dl, PPG \leq 180 mg/dl,

HbA_{1c} < 7%

➤ **Dyslipidemia management**

LDL < 100 mg/dl, TG < 150 mg/dl

Statins (RR 38%; 4S)

➤ **Hypertension control**

BP < 130/85 mmHg

Ramipril [RR 28%; HOPE (n=4051)]

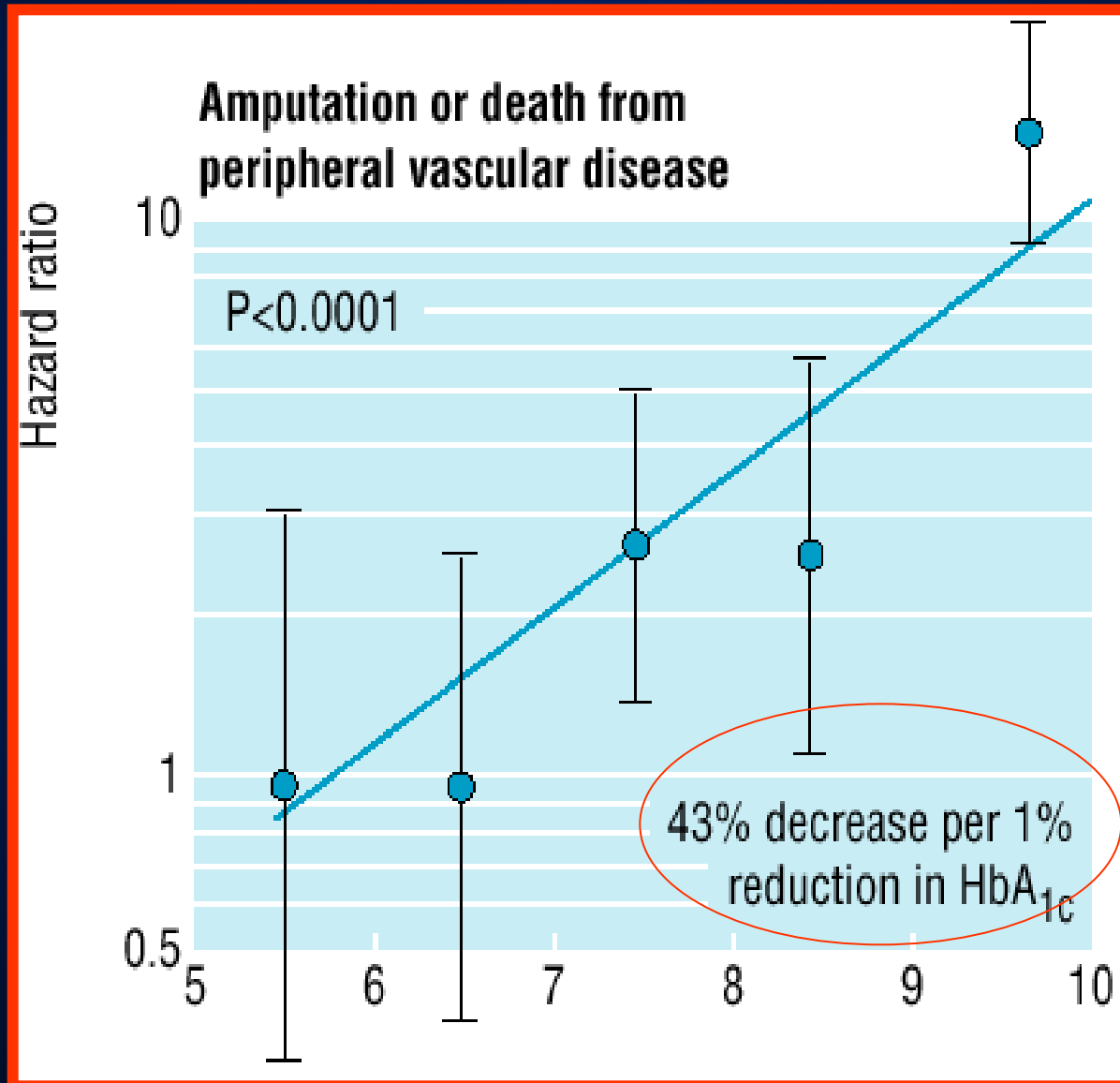
Am J Cardiol 2001; 87 (suppl): 3D-13D

NEJM 2001; 344: 1608-21

Am J Med 2002; 112: 49-57

PAD and Diabetes:

Tight control efficacy (UKPDS 35 BMJ 08 2000)





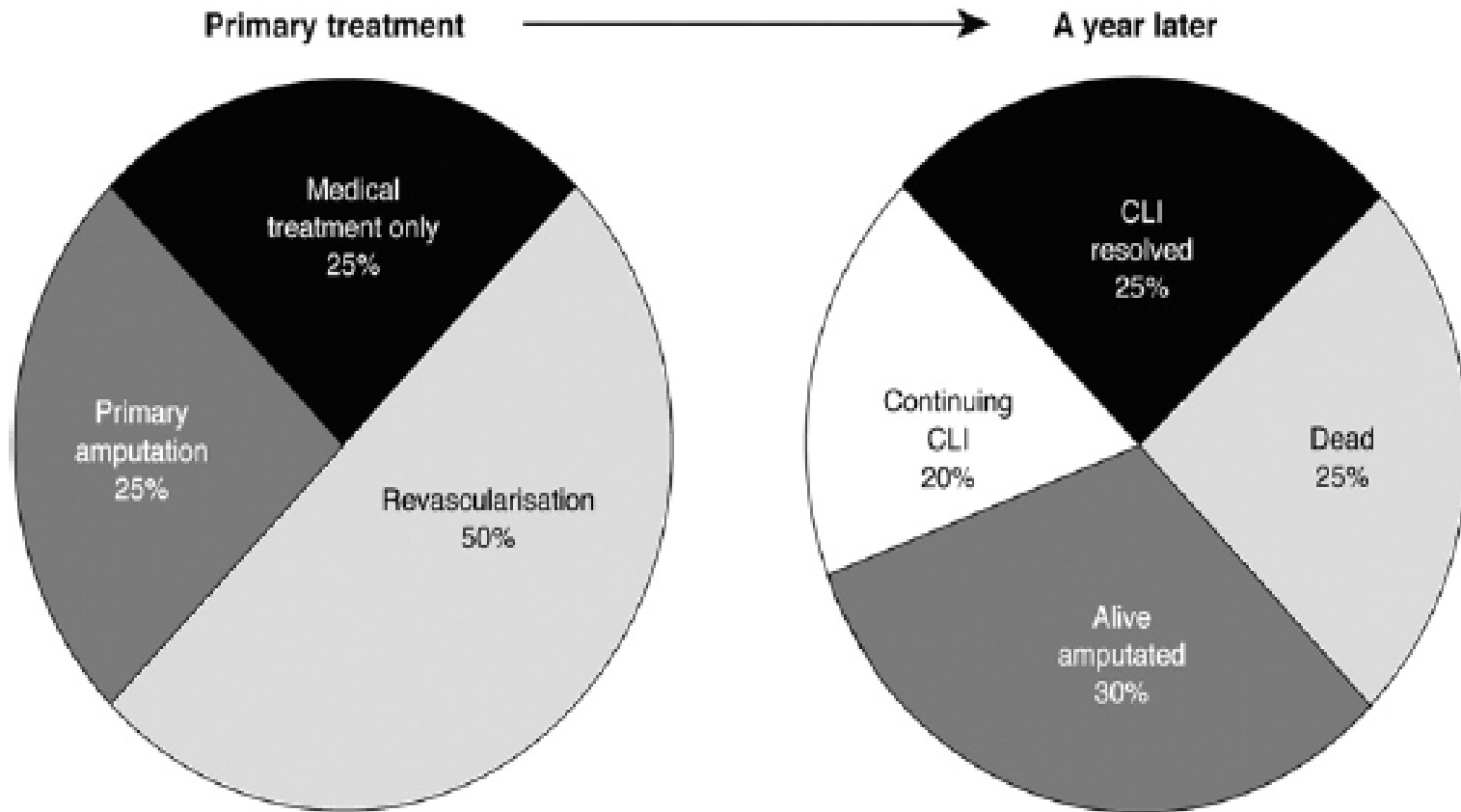
Classificazione Texas University

	0	I	II	III
A	Lesione pre\post Ulcerativa completamente riepitelizzata	Ulcera Superficiale	Ulcera profonda Fino a tendini e\o capsula	Ulcera profonda Fino all'osso e\o articolazione
B	Infezione	Infezione	Infezione	Infezione
C	Ischemia	Ischemia	Ischemia	Ischemia
D	Ischemia & Infezione	Ischemia & Infezione	Ischemia & Infezione	Ischemia & Infezione

Classificazione Texas University

	0	I	II	III
A	0% amputazioni	Ulcera Superficiale	Ulcera profonda Fino a tendini e/o capsula	Ulcera profonda Fino all'osso e/o articolazione
B	Infezione	8.5% amputazioni	Infezione	Infezione
C	Ischemia	Ischemia	25% amputazioni	Ischemia
D	Ischemia & Infezione	Ischemia & Infezione	Ischemia & Infezione	100% amputazioni

Destino dei pazienti con Critical Limb Ischemia



Fate of the patients presenting with chronic critical leg ischemia. CLI – critical limb ischemia.

Pazienti con CLI seguiti presso il centro Piede Diabetico del Policlinico di Tor Vergata 11/2002 a 11/2007 (Uccioli et al Diabetes Care 2010 in press)

Pazienti diabetici con ischemia critica : 534

- 24 non più seguiti dopo la diagnosi
- 15 non idonei ad intervento di rivascolarizzazione sottoposti ad amputazione primaria (2.96%)
- 13 non rivascolarizzati per comorbidità (2.54%)
- 26 in terapia medica (5.1%)
- 456 sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione (89.4%)

Pazienti con CLI seguiti presso il centro Piede Diabetico del Policlinico di Tor Vergata 11/2002 a 11/2007

- Uomini (55%) .
- Età media 71 anni (± 10).
- Fumatori (24%).
- Durata del diabete: 20 anni (± 12).
- Storia di cardiopatia: (54%).
- **Durata media del follow-up: 26.7 mesi (± 19).**

Pazienti con CLI seguiti presso il centro Piede Diabetico del Policlinico di Tor Vergata 11/2002 a 11/2007

- Glicemia 142 ± 62 .
- HbAc1 $7,5 \pm 1,7$.
- Colesterolo totale $162 \pm 42,3$.
- Colesterolo HDL $40,7 \pm 16,5$.
- Trigliceridi $137,1 \pm 63,3$.
- Pressione arteriosa sistolica 136 ± 14 .
- Pressione arteriosa diastolica $80,2 \pm 8,7$.
- TCPO2 14.6 ± 13.6 .
- TCPCO2 54.4 ± 23.7 .

Pazienti con CLI seguiti presso il centro Piede Diabetico del Policlinico di Tor Vergata 11/2002 a 11/2007

Durante il follow-up si sono osservati i seguenti esiti:

	Totali	PTA si	PTA no
• pazienti vivi con entrambi gli arti	68.05	70.4	48.1
• pazienti con amputazione maggiore	15.7	14.7	24.1
• pazienti deceduti	16.3	14.9	27.8

($\chi^2 < 0.0009$).

Esito dei pazienti con ischemia critica

Follow-up Tor Vergata#

- 14.9 % decessi totali
- 14.7 % amputazioni maggiori
- 70.4 % vivi senza amputazioni maggiori

Follow-up TASC II*

- 25% decessi
- 30% amputazioni maggiori
- 45% vivi senza amputazioni

**Fonte: TASCII, Gennaio 2007, Journal of Vascular Surgery – Hirsch AT et al. J Am Coll Cardiol 2006;47:1239-1312.*

#Uccioli et al Diabetes Care 2010 in press

	Healing	Amputation	Death	NH
	HR (95%CI) p-value	HR (95%CI) p-value		
Age (yrs)		1,11 (1,015-1,258) 0,0237		
Ulcer dimension [>5-<5 cm]	0,358 (0,223-0,573) - 0001	5,2 (1,2 – 12,5) 0,0051		
Infection [yes-no]	0,431 (0,223 – 0,851) - 0,0157			
HbA1c (basal)		4,01 (1,58 – 13,05) 0,0025		
Ischemic heart disease [yes-no]	0,382 (0,242 – 0,591) < ,0001			
PA Technical failure [yes-no]		0,05 (0,002 – 0,537) 0,0117		
Basal TcpO2 (mmHg)		0,891 (0,804 – 0,967) 0,0044		
Δ TcpO2 (mmHg)	1,016 (1,004 – 1,027) 0,0051	0,953 (0,91 – 0,99) 0,02		

NH=Nonhealing

Tab 2 Multivariate model with independent predictors of events for PA+ patients

Il team approach



- Ogni lesione deve essere opportunamente caratterizzata e stadiata
- E' necessario, sin dall'inizio, formulare un idoneo piano terapeutico
- E' importante non solo la guarigione delle lesioni, ma anche il tempo con cui si raggiunge il risultato: più lunga la durata dell'ulcera, maggiore è il rischio di amputazione
- Metodi che portano ad una guarigione più veloce e ad un minor utilizzo di trattamenti chirurgici demolitivi rappresentano rilevanti opportunità di risparmio.

VI CONGRESSO DI PODOLOGIA MEDICA INCONTRO DEL GRUPPO DI STUDIO PIEDE DIABETICO SID/AMD

*Oltre la cura del piede diabetico:
le comorbidità, l'educazione, la formazione e la ricerca*



Villa Mondragone
Monte Porzio Catone

**PROGRAMMA
PRELIMINARE**

13 - 16 Maggio 2010

***Grazie
per
l'attenzione***