

ARTICOLO ORIGINALE

Rischio di ulcerazione al piede in una popolazione di pazienti afferenti a una struttura di diabetologia territoriale

Risk of foot ulceration in a population of patients attending a local diabetes care service

Francesco Romeo¹, Marella Doglio¹, Giuliana Micali¹, Antonela Bursuc¹, Elisa Nada¹, Rosella Itri², Caterina Trovato², Federica Labranca², Elena Tosco³

¹SC Diabetologia Territoriale, ASL TO5. ²IFOC ASL, TO5. ³DIPSA, ASL TO5.

Corresponding author: romeo.francesco@aslto5.piemonte.it

Abstract

Diabetic foot syndrome is one of the most fearful complications of diabetic disease with a high rate of ulceration and amputation. Prevention, through screening and therapeutic patient education, is essential to reduce the risk of morbidity and mortality as well as financial burdens. Unfortunately, to date, data relating to screening are highly insufficient. This paper presents data relating to the screening of over 1000 patients performed in ASL TO5 as part of the Integrated Diabetic Foot Care Pathway. The screening was carried out by the diabetology nurses and in the districts by adequately trained local nurses and data were reported on the digital diabetology record (Metaclinic Meteda). The medium, high and very high ulcer risk was found in 17% of screened patients and is to be considered in line with international data (from 15 to 25%). The patients at risk were mainly men, over sixty-five, with a low level of education and often already had other disease complications. This work confirms the importance of screening as a fundamental test for the treatment and prevention of diabetic foot because, as widely documented, once the ulcer has been established, a vicious circle is entered which inevitably leads to unfavorable outcomes for the patient and healthcare costs high for society.

KEY WORDS: diabetic-related foot disease; type 2 diabetes; ulcerative risk; screening.

Riassunto

La sindrome del piede diabetico è una delle complicanze più temibili della malattia diabetica con un elevato tasso di ulcerazione e amputazione. La prevenzione, attraverso lo screening e l'educazione terapeutica del paziente, è fondamentale per ridurre i rischi di morbidità e mortalità oltre gli oneri finanziari.

Purtroppo, a tutt'oggi i dati relativi allo screening sono fortemente insufficienti. In questo lavoro vengono presentati i dati relativi allo scre-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Romeo F, Doglio M, Micali G, Bursuc A, Nada E, Itri R, Trovato C, Labranca F, Tosco E. Rischio di ulcerazione al piede in una popolazione di pazienti afferenti a una struttura di diabetologia territoriale. JAMD 27:0-0, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.2.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2024

Accepted July, 2024

Published August, 2024

Copyright © 2024 F. Romeo. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

ening di oltre 1000 pazienti eseguiti nell'ASL TO5 nell'ambito del Percorso Integrato di Cura del Piede Diabetico. Lo screening è stato eseguito dalle infermiere della diabetologia e anche nei distretti da infermiere territoriali adeguatamente formate e i dati sono stati riportati sulla cartella digitale della diabetologia (Metaclinic Meteda). Il rischio ulcerativo medio, elevato ed elevatissimo è stato riscontrato nel 17% dei pazienti screenati ed è da considerarsi in linea con i dati internazionali (dal 15 al 25%).

I pazienti a rischio erano soprattutto uomini, ultrasessantacinquenni, con un grado di scolarità basso ed avevano spesso già altre complicanze di malattia.

Questo lavoro conferma l'importanza dello screening come esame fondamentale per la cura e la prevenzione del piede diabetico in quanto, come ampiamente documentato, una volta instauratosi l'ulcera, si entra in un circolo vizioso che porta inevitabilmente ad outcome sfavorevoli per il paziente e a costi sanitari elevati per la società.

PAROLE CHIAVE: piede diabetico; diabete tipo 2; rischio ulcerativo; screening.

Introduzione

L'ulcerazione del piede è una delle più temibili complicanze del diabete mellito ⁽¹⁾.

Il tasso di incidenza di ulcera nel corso della vita di una persona diabetica varia da regione a regione e va dal 19% al 34%, con un tasso di incidenza annuale del 2% ⁽²⁾. Dopo la guarigione, i tassi di recidiva delle ulcere del piede diabetico (DFU, Diabetic Foot Ulcer) sono il 40% entro un anno e il 65% entro 3 anni ⁽²⁾.

L'ulcerazione del piede, inoltre, si associa ad elevati livelli di morbidità e mortalità, oltre che significativi costi finanziari ⁽³⁻⁵⁾. Pertanto, la prevenzione di DFU è fondamentale per ridurre i rischi per il paziente ed il conseguente onere economico per la società.

Secondo le linee guida internazionali IWGDF è necessario stratificare i pazienti secondo il rischio di ulcerazione e sottoporli periodicamente a screening considerando i fattori di rischio chiave:

perdita della sensibilità protettiva, arteriopatia periferica e deformità del piede. Inoltre, una storia di pregressa ulcera o pregressa amputazione a qualsiasi livello degli arti inferiori aumenta ulteriormente il rischio di ulcera ⁽⁶⁾.

Nella pratica clinica queste indicazioni sono poco seguite, come dimostrano anche i dati italiani degli

annali AMD relativi al 2019 in cui risulta che solo il 21% dei pazienti seguiti dai servizi di diabetologia italiani ha una scheda piede compilata ⁽⁷⁾.

Proprio per far fronte a questa criticità, nel contesto del percorso integrato di cura del Piede diabetico della ASL TO5, è stato previsto uno screening territoriale (infermiere diabetologia e infermiere del territorio) sulla popolazione diabetica afferente ai servizi di diabetologia e in questo lavoro trasversale vengono riportati i dati osservati in termini di rischio di sviluppare un'ulcera in piede diabetico

Materiali e metodi

La ASL TO5 consta di 310.000 abitanti distribuiti in 4 distretti. I pazienti affetti da diabete sono circa 12.500. Lo screening è stato eseguito presso i servizi di diabetologia di Chieri e Carmagnola dalle infermiere della diabetologia e presso i distretti di Moncalieri e Nichelino dalle infermiere territoriali IFOC (Infermiere di Famiglia O Comunità) precedentemente formate attraverso corsi di formazione specifici. È stata data priorità ai pazienti che accedevano per la prima volta al servizio, a quelli che in anamnesi presentavano lesioni pregresse, agli ipovedenti, disagiati, e con una storia di malattia diabetica superiore ai 10 anni.

L'obiettivo principale dell'indagine era definire nella popolazione in oggetto il rischio di sviluppare un'ulcerazione al piede.

L'esecuzione dello screening prevede:

- raccolta del consenso informato;
- somministrazione da parte del personale infermieristico del questionario Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI);
- ispezione da parte del personale infermieristico con descrizione e registrazione di eventuali deformità;
- valutazione neuropatia - monofilamento 10g, riflessi achillei e rotulei con martelletto, sensibilità tattile con pennellino o garza sterile, sensibilità dolorifica con punteruolo estratto dalla testa del martelletto, forza muscolare, sensibilità vibratoria attraverso diapason 128Hz, discriminazione termica con Termopheel (strumento di forma cilindrica le cui estremità sono realizzate una in acciaio e l'altra in plastica e che serve a percepire la variazione di temperatura);
- valutazione vascolare (rilevazione della presenza di claudicatio, della presenza di polso pedidio e

tibiale posteriore sia alla palpazione sia col mini-doppler, rilievo di pressione arteriosa all'omero e alla caviglia con calcolo dell'Indice di Winsor).

I risultati venivano inseriti sulla cartella informatizzata della diabetologia (Metaclinic Meteda) nella sezione rischio piede.

Il calcolo del rischio avveniva in automatico sulla cartella che integra la classificazione del rischio secondo l'International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) con il questionario MNSI (Figura 1) in base al quale:

- è sufficiente avere tre risposte positive al questionario MNSI per ritenerlo patologico;
- alla voce neuropatia è sufficiente avere un pacchetto con risposte alterate fra prove di sensibilità, discriminazione termica e pallestesia per considerarlo patologico;
- alla voce arteriopatia è sufficiente rilevare la presenza di claudicatio/assenza di polsi o un ABi alterato per considerarlo patologico.

Alla fine veniva rilevato in maniera automatica dal sistema un'indicazione su orientamento diagnosti-

co e approfondimenti consigliati (anche suggerimenti terapeutici che però venivano volontariamente omessi perché di pertinenza medica).

Le infermiere erano in grado, se necessario, di eseguire anche fotografie dei piedi, utilizzando tablet aziendali, e di inserirle come allegati nelle schede della cartella clinica digitale.

Le schede venivano successivamente valutate e validate da remoto dal medico diabetologo che dava indicazione su periodicità di nuovo screening o su presa in carico presso ambulatorio di secondo livello locale in ASL od eventuale terzo livello in centro HUB (Molinette o Mauriziano di Torino).

Risultati

Nel periodo che va dal 1° aprile 2022 al 31 agosto 2023 sono stati screenati 1301 pazienti: 772 erano maschi (59%) e 529 femmine (41%). Avevano un'età media di 69,67±11,15 anni, una durata media di malattia di 11,73±10,06 anni e Hba1c media di 6,99±1,13%. La distribuzione più alta è stata riscontrata nella fascia di età 61-79 anni con il 62% di frequenza (811 pazienti) e

14/11/2023

QUESTIONARIO MNSI	
Hai formicolii ai piedi e/o alle gambe?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Hai bruciori alle gambe o ai piedi?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
I suoi piedi sono ipersensibili al tatto?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Ha mai crampi muscolari alle gambe e/o piedi?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Avverte mai punture di spillo alle gambe e/o piedi?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
Le da fastidio il contatto delle lenzuola sulla pelle?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
Ha difficoltà a distinguere fra acqua calda e acqua fredda?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
Ha mai avuto ulcere al piede?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
Il suo medico le ha mai detto che lei ha la neuropatia diabetica?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
Si sente stanco per la maggior parte del tempo?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
I suoi sintomi peggiorano durante la notte?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Le fanno male le gambe quando cammina?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
Non si accorge dei suoi piedi quando cammina?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
La pelle dei suoi piedi è tanto secca da rompersi?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
Ha mai avuto amputazioni?	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO

NEUROPATIA	DESTRA	SINISTRA
Monofilamento	Normale <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/>
4 Riflessi achillei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riflessi rotulei	Inevocabile <input type="checkbox"/>	Inevocabile <input type="checkbox"/>
Sensibilità dolorifica	Normale <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/>
3 Sensibilità tattile	Normale <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/>
Forza muscolare	Normale <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/>
1 Biotesiometria alluce volt	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Biotesiometria malleolo volt	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2 Discriminazione termica	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ARTERIOPATIA	DESTRA	SINISTRA
Claudicatio	Assente <input type="checkbox"/>	Assente <input type="checkbox"/>
3 Polso pedidio	Percepibile <input type="checkbox"/>	Percepibile <input type="checkbox"/>
Polso tibiale posteriore	Percepibile <input type="checkbox"/>	Percepibile <input type="checkbox"/>
P.A.S. caviglia (mmHg)	150	110
1 P.A.S. omero (mmHg)	120	130
Indice di Winsor (ABPI)	1,25	0,85
2 TcPO2 dorso piede (mmHg)	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Piedi

Destro
Sinistro

Classificazione del rischio Medio

Orientamento diagnostico	Probabile arteriopatia periferica, neuropatia periferica sintomatica
Approfondimenti consigliati	Controllare I.W. o TcPO2, oppure fare ecocolordoppler arterioso agli arti inferiori, velocità di conduzione agli arti inferiori
Suggerimento terapeutico	Astensione dal fumo, terapia antiaggregante, incrementare attività fisica, controllo fattori di rischio cardiovascolare, ottimizzazione controllo glicometabolico e terapia sintomatica

Annulla
Stampa
Salva

Figura 1 | Esempio di schermata della pagina relativa allo screening del Piede diabetico nella cartella clinica digitale Metaclinic Meteda.

il 51% aveva meno di 10 anni di malattia. Dei 973 pazienti cui è stato possibile rilevare il dato relativo alla scolarità 690(54%) avevano una scolarità inferiore. I pazienti erano affetti in prevalenza da diabete tipo 2 o secondario (n. 1240, 96%) mentre n. 50 (4%) erano affetti da diabete tipo 1.

In relazione all'obiettivo principale dello studio, che è la valutazione del rischio ulcerativo, abbiamo osservato che i pazienti con rischio assente erano 1082 (83%); i pazienti con rischio medio 175 (13%); i pazienti con rischio elevato 7 (1%) e i pazienti con rischio elevatissimo 37 (3%). Il totale dei pazienti con ulcere attive rilevate durante lo screening e direttamente segnalati al medico vulnologo sono stati 37 (3% intera popolazione esaminata).

I pazienti con rischio medio, elevato ed elevatissimo sono stati segnalati ai medici diabetologi che hanno eseguito una ulteriore visita in presenza prima di indirizzare eventualmente all'ambulatorio del piede diabetico di secondo livello (diabetologo, chirurgo, ortopedico e fisiatra). Le caratteristiche cliniche sono descritte nelle tabelle 1, 2 e 3.

Il campione esaminato ha un'età media 69,67+11,15 aa (22-95) una durata di malattia 11,73+

10,06 aa (0-53) e un'HbA1c 6,99+1,13% (3-15,2). Nella tabella 2 l'analisi descrittiva dei pazienti con rischio assente e nella tabella 3 l'analisi descrittiva dei pazienti con piede patologico (rischio medio, elevato ed elevatissimo). I pazienti con piede patologico erano soprattutto maschi e rispetto ai pazienti con rischio assente erano più anziani con una più lunga durata di malattia e una scolarità inferiore.

Dai dati della cartella clinica digitale si è inoltre potuto risalire alla presenza di complicanze correlabili al diabete tra questi soggetti: i pazienti con rischio basso avevano nel 12% dei casi retinopatia diabetica, nel 29% nefropatia diabetica e nel 20% dei casi patologie cardiache (cardiopia ipertensiva, ischemica, valvolare, altre cardiopatie, insufficienza cardiaca, aritmie). I pazienti con rischio medio avevano nel 20% dei casi retinopatia diabetica, nel 37% dei casi nefropatia diabetica e nel 33% dei casi cardiopatia. Sono stati accorpate i pazienti con rischio elevato (n.7) ed elevatissimo (n.37) rilevando nel 35% dei casi retinopatia, nel 62% nefropatia e nel 43% patologie cardiache (Tabella 4).

Tabella 1 | Caratteristiche del totale dei pazienti sottoposti a screening.

totale pazienti screenati n. 1301		
sesso	maschi	772(59%)
	femmine	529 (41%)
età	≤ 60	257 (20%)
	61-79	811(62%)
	80-89	214 (16%)
	>90	19 (2%)
scolarità	analfabeta	9 (0,7%)
	inferiore	690 (53,0%)
	superiore	237 (18,2%)
	università	37 (2,8%)
	mediazione culturale	2 (0,2%)
	dato non rilevato	326 (25,1%)
durata malattia	meno 10 anni	668 (51%)
	piu' di 11 ani	633 (49%)
tipo di diabete	tipo 1	50 (4%)
	tipo 2+ secondario	1244 (95%)
	altre forme	7 (1%)
HbA1c media		6,99%

Tabella 2 | Caratteristiche del sottogruppo pazienti con "rischio assente".

totale pazienti rischio assente n. 1082		
sesso	maschi	642 (59%)
	femmine	440 (41%)
età	≤ 65	377 (35%)
	>66	705 (65%)
scolarità	analfabeta	0,7 (2%)
	inferiore	575 (53,0%)
	superiore	211 (19,5%)
	università	32 (3,0%)
	mediazione culturale	1 (0,1%)
	dato non rilevato	256 (23,7%)
durata malattia	meno 10 anni	377 (35%)
	piu' di 11 ani	705 (65%)
tipo di diabete	tipo 1	45 (4%)
	tipo 2+ secondario	1031 (95%)
	altre forme	6 (1%)
HbA1c media		6,90%

Tabella 3 | Caratteristiche dei pazienti con piede patologico.

totale pazienti patologici n. 219		
sesso	maschi	130 (59%)
	femmine	89 (41%)
età	≤ 65	46 (21%)
	>66	173 (79%)
scolarità	analfabeta	2 (0,9%)
	inferiore	115 (52,5%)
	superiore	26 (11,9%)
	università	5 (2,3%)
	mediazione culturale	1(0,5%)
	dato non rilevato	70 (31,9%)
durata malattia	meno 10 anni	87 (40%)
	piu' di 11 ani	132 (60%)
tipo di diabete	tipo 1	5 (2%)
	tipo 2+ secondario	213 (97%)
	altre forme	1 (1%)
HbA1c media		7,13%

Conclusioni

Il PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza) è il programma con cui il Governo ha inteso gestire i fondi nel next generation EU, cioè lo strumento di ripresa e rilancio economico dell'Unione Europea post-pandemia. La Mission 6 del PNRR è dedicata alla Salute ed è suddivisa in due componenti: una dedicata al potenziamento dell'assistenza territoriale, alla prevenzione e alla telemedicina e l'altra all'innovazione e alla digitalizzazione del SSN. Questo progetto sullo screening del piede diabetico si inserisce proprio in questo contesto in quanto comprende una parte educativa sulla prevenzione delle ulcere ai piedi e una più operativa/assistenziale legata allo screening vero e proprio. Coinvolgendo sia il Territorio attraverso le IFOC (Infermiere di fa-

miglia o comunità), il medico di medicina generale e i distretti sia l'ospedale col coinvolgimento degli specialisti ospedalieri per il secondo e anche l'eventuale terzo livello in centri di riferimento Hub nella città di Torino.

Prevede tra l'altro anche l'assistenza a distanza attraverso l'utilizzo di tablet con i quali gli operatori possono eseguire fotografie dei piedi e inviarle ai medici via mail aziendale.

Secondo le linee guida dell'IWGDF 2019 sulla Prevenzione e Gestione del Piede Diabetico ci sono cinque elementi chiave che stanno alla base degli sforzi per prevenire le ulcere del piede:

- identificazione del piede a rischio;
- ispezione ed esame regolare del piede a rischio;
- educazione del paziente, della famiglia e degli operatori sanitari;
- uso routinario di calzature adeguate;
- trattamento dei fattori di rischio per l'ulcerazione.

Nel capitolo sull'Identificazione del piede a rischio si precisa che l'assenza di sintomi in una persona con diabete non esclude la malattia del piede; può essere presente neuropatia asintomatica, arteriopatia periferica (PAD), segni pre-ulcerativi o persino un'ulcera. È necessario esaminare annualmente i piedi di una persona con diabete a rischio molto basso di ulcera del piede e più frequentemente nella popolazione a rischio.

Purtroppo, nelle nostre realtà risulta molto complicato eseguire lo screening sui pazienti diabetici con questa frequenza sia per l'elevato numero di pazienti, sia per la mancanza di risorse umane e logistiche, ma anche per una ridotta sensibilità da parte degli operatori sanitari stessi nei confronti del tema.

In questo lavoro sono presentati i risultati dello screening del piede eseguito presso l'AST Torino 5 dove dal luglio 2022 è operativo il Percorso Integrato di Cura del Piede Diabetico. La percentuale di pazienti

Tabella 4 | Distribuzione delle complicanze correlate al diabete in relazione al rischio di sviluppare un'ulcerazione al piede nella popolazione screenata.

RISCHIO ULCERAZIONE PIEDE	NR PAZIENTI	RETINOPATIA	NEFROPATIA	CARDIOPATIA *
Assente	1082 (83%)	131 (12%)	316 (29%)	214 (20%)
Medio	175 (14%)	35 (20%)	65 (37%)	58 (33%)
Elevato/Elevatissimo	44 (3%)	15 (34%)	25 (57%)	20 (45%)

* CARDIOPATIA (ipertensiva, ischemica, valvolare, altre cardiopatie, insufficienza cardiaca, aritmie).

con rischio assente è stata del 83% che può sembrare elevata, ma c'è da considerare che i pazienti si sottoponevano all'esame in modalità ordinaria ed erano asintomatici. I dati sono comunque in linea con gli studi internazionali che prevedono per un paziente diabetico un rischio cumulativo tra il 15 e il 25 % di sviluppare un'ulcera nel corso della vita⁽⁸⁻¹⁰⁾. I pazienti con rischio medio ed elevato/elevatissimo erano soprattutto maschi, con durata di malattia superiore ai 10 anni e registravano una percentuale maggiore di casi associati a complicanze (retinopatia/nefropatia/cardiopatia). Questo conferma precedenti evidenze secondo le quali la presenza di una complicanza rappresenta un campanello di allarme per la possibilità di svilupparne altre o che altre siano contemporaneamente già presenti anche se sconosciute^(11,12).

L'istituzione di un ambulatorio di secondo livello per il piede diabetico in ASL TO5 è stata una necessità in considerazione dell'elevato tasso di drop out di pazienti residenti in ASL TO5 e dell'elevata percentuale di pazienti ricoverati in altre ASL per problematiche relative al piede diabetico (nel 2019 dei 152 pazienti ricoverati per ulcere 113 venivano ricoverati fuori ASL (75%) e delle 31 amputazioni maggiori 28 venivano eseguite fuori ASL e solo 3 presso l'ospedale di residenza.). Questa scelta ha comportato un potenziamento dello screening territoriale includendo nel progetto il comparto (DIPSA Direzione Professioni Sanitarie) con le infermiere di famiglia o comunità (IFOC) e i distretti, diventando un vero esempio emblematico di integrazione territorio-ospedale-territorio. Lo screening rimane tuttora il cardine per la cura e la prevenzione del piede diabetico e va comunque potenziato e valorizzato in quanto è in grado di individuare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare un'ulcera evitando di entrare in un circolo vizioso (recidive e/o amputazioni) che porta inevitabilmente a scadimento della qualità della vita dei pazienti e a elevati costi sanitari per tutta la comunità.

Bibliografia

1. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care* 43(5):964-974. doi: 10.2337/dc19-1614, 2020.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 376(24):2367-2375. doi: 10.1056/NEJMra1615439, 2017.
3. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med* doi: 10.1111/dme.13680, 2018.
4. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J* 13(5):892-903. doi: 10.1111/iwj.12404, 2016.
5. Kerr M, Barron E, Chadwick P, Evans T, Kong WM, Rayman G, Sutton-Smith M, Todd G, Young B, Jeffcoate WJ. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med* 36(8):995-1002. doi: 10.1111/dme.13973, 2019.
6. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease, <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2023/07/IWGDF-2023-02-Prevention-Guideline.pdf>, 2023.
7. Annali AMD 2021: diabete di tipo 2. Edizioni Idelson-Gnocchi 1908 srl, <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/AMD-diabete-tipo-2-2022-prot.pdf>, 2022.
8. van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Sacco ICN, Bus SA. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 36 Suppl 1:e3270. doi: 10.1002/dmrr.3270, 2020.
9. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 293(2):217-28. doi: 10.1001/jama.293.2.217, 2005.
10. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 366(9498):1719-24. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67698-2, 2005.
11. Owusu J, Barrett E. Early Microvascular Dysfunction: Is the Vasa Vasorum a "Missing Link" in Insulin Resistance and Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 22(14):7574. doi: 10.3390/ijms22147574, 2021.
12. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab* 20(4):546-51. doi: 10.4103/2230-8210.183480, 2016.