

2023



ASSISI (PG)
15/17
GIUGNO 2023
Grand Hotel Assisi

**Congresso
Nazionale**
PIEDE DIABETICO
GDS AMD-SID

La **S**indrome
del **piede diabetico**:
competenze
in azione
con uno sguardo
al futuro



La medicina rigenerativa e le biotecnologie

Dr. Marco Meloni
Diabetic Foot Unit
UOC Endocrinologia e Diabetologia
Università di Roma Tor Vergata

Congresso Nazionale Piede diabetico, Assisi 15/17 Giugno 2023

Le necessità della pratica clinica

- Recupero tissutale delle estese perdite di sostanza (tessuti molli e osso)
- Recupero anatomico e funzionale del piede/arto
- Evitare/ridurre le recidive
- Gestione dei pazienti con ischemia critica non trattabile

L'evoluzione terapeutica: il presente con uno sguardo al futuro

Rigenerazione tissutale

- ✓ Sostituti dermo-epidermici
- ✓ Sostituti ossei

Rigenerazione vascolare

- ✓ Terapia cellulare

Sostituti dermo-epidermici

- Le matrici dermo-epidermiche si caratterizzano per un network strutturale eterogeneo che può variare in densità e tipologia di matrice
- La matrice dermale presenta una struttura spesso reticolare, porosa ed elastica che può essere composta da multipli elementi strutturali che includono collagene, elastina e fibre reticolari.
- I sostituti dermo-epidermici promuovono la migrazione cellulare, l'adesione, moltiplicazione, la differenziazione e la formazione tridimensionale del neo tessuto.

Sostituti dermo-epidemici (acellulari)

Recommendation 17: We suggest not using acellular skin substitute products as a routine adjunct therapy to standard of care for wound healing in patients with diabetes-related foot ulcers. (Conditional; Low)

- Based on the review of the 13 RCTs found on acellular skin substitutes we concluded that **these interventions may improve the incidence of healing and reduce the time to healing** in patients with diabetes-related foot ulcers, when provided in addition to standard of care.
- However, all of the studies were considered **at high risk of bias** with the majority having no blinding as part of the protocol and only three being blinded for outcome assessment. Thus any positive effects should be **considered with caution**.
- The groups agreed that the **products would be acceptable for general use, but feasibility is probably low due to expertise and costs required**

REVIEW ARTICLE

Advances in Dermoepidermal Skin Substitutes for Diabetic Foot Ulcers

F.J. Álvaro-Afonso¹, Y. García-Álvarez¹, J.L. Lázaro-Martínez¹, D. Kakagia² and N. Papanas^{3,*}

- Valutazione retrospettiva di 28 RCTs
- Tasso di guarigione e tempo di **guarigione** a 12 settimane sono eterogenei (20-100%)
- I sostituti dermo-epidermici in associazione allo standard of care risultano efficaci per **migliorare le possibilità di guarigione** se confrontati sono con lo standard of care
- Nuove ricerche con **gruppi omogenei** sono necessari per identificare l'effetto delle caratteristiche dell'ulcera (superficie, durata, profondità, tipo) nel trattamento con sostituti dermo-epidermici
- I futuri RCTs dovrebbero inoltre includere anche **pazienti con concomitanti comorbidità** per rispecchiare la realtà clinica

ORIGINAL ARTICLE

An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial

Charles M Zelen¹ | Dennis P Orgill² | Thomas E Serena³ | Robert E Galiano⁴ | Marissa J Carter⁵ |
Lawrence A DiDomenico⁶ | Jennifer Keller⁷ | Jarrod P Kaufman⁸ | William W Li⁹

Valutare l'efficacia della **matrice dermica umana acellulare reticolare (HR-ADM)** trattata in modo asettico che conserva i componenti principale della ECM (collagene di tipo I, III, IV, VI ed elastina), presenti in maniera naturale nel derma reticolare umano

TABLE 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
• Aged 18 years or older • Type 1 or type 2 diabetes mellitus^a • <u>Non-infected wound, diabetic in origin, larger than 1 cm², and located on the foot (beginning below the malleoli of the ankle)</u> • Wound present for a minimum of 4 weeks duration, with documented failure of prior treatment to heal the wound • Additional wounds may be present but not within 3 cm of the index wound • HbA1c <12% (prior to randomisation) • Adequate circulation to the affected extremity, as demonstrated by 1 of the following within the past 60 days: ◦ Dorsum TCOM ≥30 mm Hg ◦ ABI with results of ≥0.7 and ≤1.2 ◦ Triphasic or biphasic Doppler arterial waveforms at the ankle of affected leg • Serum creatinine less than 3.0 mg/dL • Patient is willing to provide informed consent and is willing to participate in all procedures and follow-up evaluations necessary to complete the study	• Patients previously randomised into this study or presently participating in another clinical trial • <u>Wound probing to bone (UT Grade IIIA-D)</u> • <u>Index wound larger than 25 cm²</u> • <u>Active infection at index wound site</u> • Wound treated with a biomedical or topical growth factor within the previous 30 days • HbA1c >12% within previous 90 days • Serum creatinine level ≥3.0 mg/dL • Patients with a known history of poor compliance with medical treatments • Patients with ongoing radiation therapy or chemotherapy • Patients with known or suspected local skin malignancy to the index wound • Patients with uncontrolled autoimmune connective tissues diseases • Non-revascularisable surgical sites • Any pathology that would limit the blood supply and compromise healing • Patients who are pregnant or breastfeeding • Patients who are taking immune system modulators that could affect graft incorporation • Patients taking a Cox-2 inhibitor • Patients whose wounds heal >20% during the screening period

- Una coorte di **80 pazienti** è stata randomizzata a ricevere applicazioni settimanali di HR-ADM più Standard of care (SoC) o solo SoC per un massimo di 12 settimane
- L'esito primario è stato quello di valutare la **guarigione a 6 settimane e 12 settimane**

TABLE 4 Healing analysis based on χ^2 or Fisher's exact tests (percentage healed) and Kaplan-Meier with log-rank test (time to heal)

Study group	Healed at 6 weeks		Healed at 12 weeks		Mean time to heal (6 weeks)			Mean time to heal (12 weeks)		
	N (%)	P-value	N (%)	P-value	Days	95% CI	P-value	Days	95% CI	P-value
HR-ADM, <i>n</i> = 40	27 (68)	2.7×10^{-6}	32 (80)	8.4×10^{-6}	27	23-32	9.9×10^{-7}	38	29-47	3.9×10^{-7}
SOC, <i>n</i> = 40	6 (15)		12 (30)		41	39-42		72	66-79	

Abbreviations: CI, confidence interval; HR-ADM, human reticular acellular dermis matrix; SOC, standard of care.

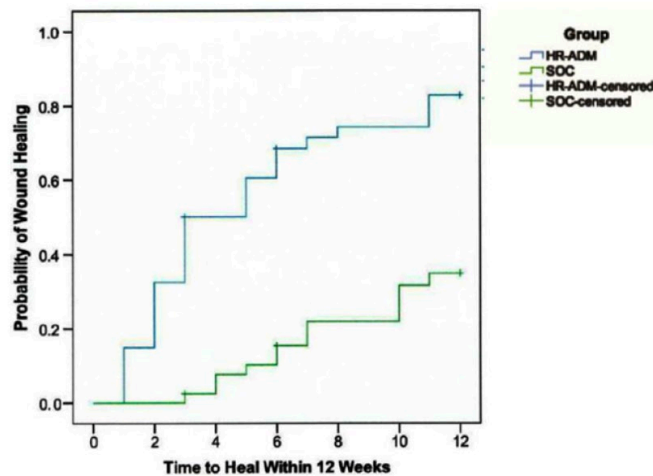


FIGURE 4 Kaplan-Meier time-to-heal plot within 12 weeks. HR-ADM, human reticular acellular dermis matrix; SOC, standard of care

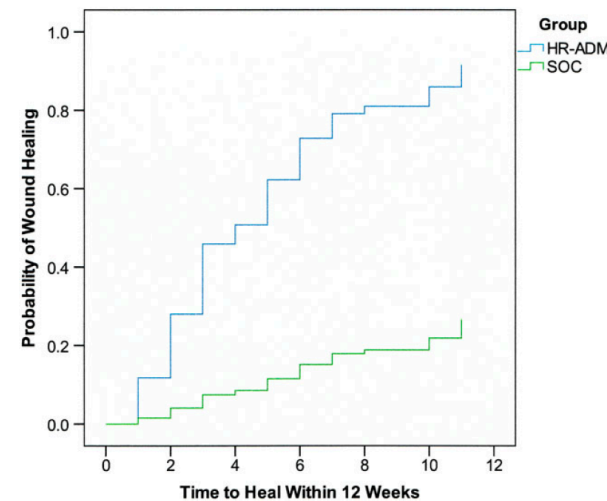


FIGURE 5 Cox regression model of time to heal within 12 weeks after controlling for patient age and initial wound area. HR-ADM, human reticular acellular dermis matrix; SOC, standard of care

- La proporzione di **lesioni guarite a 6 e 12 settimane** era significativamente più alta per il gruppo HR-ADM (**68% e 80%**, rispettivamente) rispetto al gruppo SoC (**15% e 30%**, rispettivamente)
- Il **tempo medio** di guarigione entro 12 settimane è stato significativamente più breve per il gruppo HR-ADM con una media di **38 giorni rispetto ai 72 giorni** nel gruppo SoC

Use of Integra Dermal Regeneration Template for Limb Salvage in Diabetic Patients With No-Option Critical Limb Ischemia

Luca Dalla Paola, MD¹ , Paolo Cimaglia, MD¹,
Anna Carone, MD¹, Giulio Boscarino, MD¹,
and Giuseppe Scavone, MD¹

The International Journal of Lower
Extremity Wounds

Vol. 28

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1534734620905741

journals.sagepub.com/home/ijl



Valutare l'efficacia di un sostituto dermo-epidermico composto da collagene bovino e condroitin-6-solfato coperto da uno strato di silicone (Integra Dermal Regeneration Template) in pazienti con ischemia critica No-Option

Table 3. Outcomes.

	Population (N = 12), Integra Group	Population (N = 13), Control Group	<i>P</i>
Total healing, n (%)	12 (100)	13 (100)	NS
Days of total healing, n	83.5 (21-121)	139 (31-198)	<i>P</i> = .02
Days of healing stability, n	629.9 (61-1310)	461.3 (30-1244)	<i>P</i> = .69
Major amputation after 1 year, n (%)	0 (0)	2 (15)	<i>P</i> = .05
Mortality after 1 year, n (%)	1 (8)	0 (0)	NS

Il gruppo di trattamento presentava una guarigione nel 100% dei casi (simile al gruppo di controllo) e **un tempo di guarigione significativamente inferiore (83.5 vs 139 giorni, $p=.02$)**

Il gruppo di trattamento presentava un tempo libero da recidiva più lungo e tasso di **amputazione maggiore inferiore** (0 vs 15%, $p=.05$)

Use of Nevelia Dermal-Epidermal Regenerative Template in the Management of Ischemic Diabetic Foot Postsurgical Wounds

The International Journal of Lower
Extremity Wounds

1–7

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1534734619896460

journals.sagepub.com/home/ijl



Luigi Uccioli, MD¹, Marco Meloni, MD, PhD¹ , Valentina Izzo, MD¹,
and Laura Giurato, MD¹

Valutare l'efficacia di un **sostituto dermo-epidermico** in una serie di pazienti diabetici consecutivi affetti da lesioni al piede e ischemia critica di arto, per la gestione di estese perdite di sostanze post-operatorie

Il sostituto dermo-epidermico utilizzato era un doppio strato di **matrice porosa tridimensionale di collagene di origine bovina di tipo 1**, purificato, stabilizzato (Nevelia, SIMATESE, Chaponost, Francia).

Table 1. Baseline Characteristics of Whole Population.

Variables	Values
Age (years)	64.9 ± 14.1
Sex (male)	83.1%
Diabetes, type 2	95%
Diabetes duration (years)	20.4 ± 13.5
HbA1c (μmol/mol)	64 ± 22
Hypertension	72.5%
Dyslipidemia	75%
Ischemic heart disease	45%
Current smoking	7.3%
Dialysis	10%
Ulcer size (cm ²)	71.8 ± 51.8
Infection	100%
Gangrene	75%
Heel ulcers	10%
Aortoiliac arterial disease	0%
Femoral-popliteal arterial disease	78%
Infrapopliteal arterial disease	95.1%
Below-the-ankle arterial disease	33.3%
Baseline TcPO ₂	15 ± 9 mm Hg
Post-revascularization TcPO ₂	44 ± 16 mm Hg
Recurrence of critical limb ischemia	17.5%

- 41 pazienti inclusi
- Dimensione media dell'ulcera: 71.8 cm²
- 100% delle ulcere risultavo infette all'arruolamento
- 75% presentavano una gangrena
- TcPO₂ post rivascolarizzazione: 44 mmHg

Risultati:

- 21 pazienti (51%) sono guariti dopo un tempo medio di 6.7 ± 2.3 mesi
- 10 pazienti (24%) non sono guariti dopo un follow-up medio di 12 mesi, ma tutti hanno mostrato una riduzione delle dimensioni iniziali (>50%)
- 7 pazienti (17%) sono stati amputati a causa di una recidiva di ischemia critica
- 3 pazienti (7,3%) sono deceduti.

Table 2. Multivariate Analysis of Independent Predictors of Outcomes (Healing, Nonhealing, Major Amputation) Found at Univariate Analysis.

Variables	Healing			Non-Healing			Major Amputation		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Successful revascularization	5.1	2.5-14.9	.0001						
Dialysis				0.8	0.6-1.2	.6			
Heel ulcers				0.9	0.5-1.8	.3			
Ulcer size (>50 cm ²)				6.2	2.1-38.4	.0001			
BTA arterial disease							0.6	0.4-1.3	.5
CLI recurrence							3.4	1.1-4.5	.002

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; BTA, below-the-ankle; CLI, critical limb ischemia.



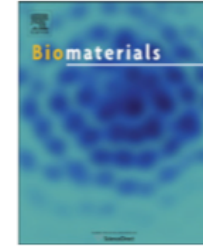
«Il sostituto dermo-epidermico ha permesso un'ottima gestione di estese perdite di sostanza in paziente estremamente complessi anche senza il successivo utilizzo dello skin graft»



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Biomaterials

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biomaterials



Leading opinion

Macrophage polarization: An opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine[☆]

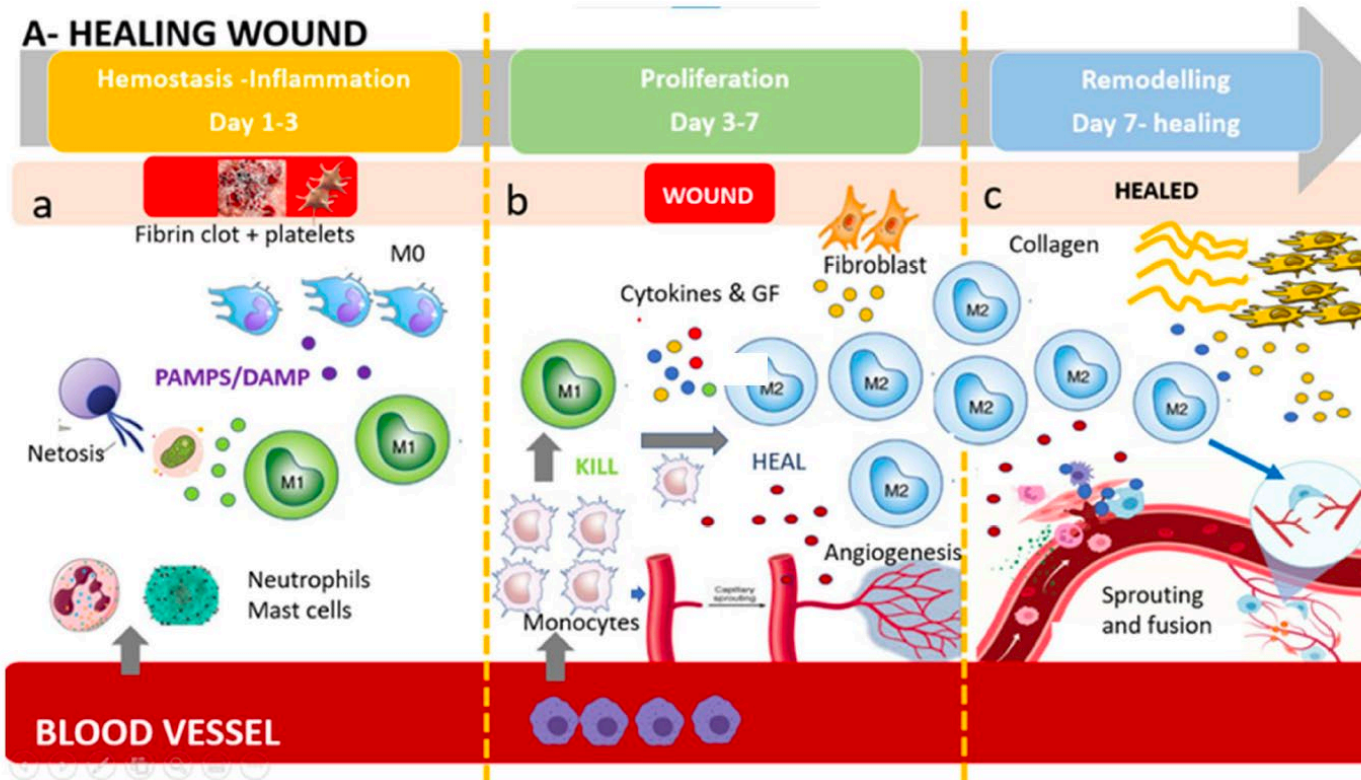
Bryan N. Brown^{a,b}, Buddy D. Ratner^{c,d}, Stuart B. Goodman^{e,f}, Salomon Amar^g, Stephen F. Badylak^{a,b,h,*}

I sostituti dermo-epidermici composti da matrice extracellulare sembrano favorire la polarizzazione da Macrofagi M1 (pattern pro-infiammatorio) a M2 (pattern rigenerativo)

Review

The Immune-Centric Revolution in the Diabetic Foot: Monocytes and Lymphocytes Role in Wound Healing and Tissue Regeneration—A Narrative Review

Laura Rehak ¹, Laura Giurato ², Marco Meloni ² , Andrea Panunzi ², Giada Maria Manti ¹ and Luigi Uccioli ^{2,*} 



Il diabete favorisce un aumento del numero di macrofagi della ferita con un fenotipo disregolato verso il tipo infiammatorio (M1) rallentando o inficiando il processo di guarigione.

La risposta immunitaria locale è (deve essere) un obiettivo delle nuove terapie per favorire la polarizzazione dei macrofagi (da M1 infiammatorio vs M2 riparativo)

Macrophage Activation and M2 Polarization in Wound Bed of Diabetic Patients Treated by Dermal/Epidermal Substitute Nevelia

The International Journal of Lower Extremity Wounds
1–7

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1534734620945559

journals.sagepub.com/home/ijl



Manuela Montanaro, PI, PhD¹, Marco Meloni, MD, PhD¹ , Lucia Anemona, PhD¹, Laura Giurato, MD, PhD¹, Manuel Scimeca, PhD¹, Valentina Izzo, MD, PhD¹, Francesca Servadei, PhD¹, Artem Smirnov, PhD^{1,2}, Eleonora Candi, PhD^{1,3}, Alessandro Mauriello, MD¹, and Luigi Uccioli, MD¹ 

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se uno specifico sostituto dermo-epidermico composto da collagene bovino di tipo 1 fosse in grado di attivare la plasticità dei macrofagi della lesione, inducendo la loro polarizzazione dal fenotipo M1 infiammatorio a M2 riparativo

Table 1. Baseline Data of Patients.

	All cases (N = 15)	TG (N = 10)	CG (N = 5)	P (TG vs CG)
Age (years)	70 ± 9.9	69.8 ± 9.4	70.6 ± 9.9	ns
Sex (% male)	60%	60%	60%	ns
Type 2 diabetes (%)	100%	100%	100%	
Diabetes duration (years)	20.4 ± 12.9	20.7 ± 1.3	20.3 ± 0.5	ns
A1c, % (mmol/mol)	7.9 ± 0.2% (63 ± 2)	7.3 ± 2% (56 ± 15)	7.9 ± 5.5% (63 ± 44)	ns
Ischemic heart disease (%)	46%	50%	40%	ns
Carotid artery disease (%)	20%	20%	20%	ns
Systolic blood pressure (mm Hg)	135 ± 15	133 ± 17	135 ± 15	ns
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80 ± 2	77 ± 9	80 ± 9	ns
Total cholesterol (mg/dL)	156 ± 29	157 ± 23	153 ± 45	ns
HDL cholesterol (mg/dL)	46 ± 13	48 ± 16	43 ± 11	ns
Triglycerides (mg/dL)	148 ± 88	151 ± 38	145 ± 33	ns
LDL (mg/dL)	96 ± 32	99 ± 4	92 ± 2	ns
TcPO ₂ (mm Hg)	39.6 ± 3.5	40.9 ± 3.38	39.6 ± 4.16	ns
Ulcer size (cm ²)	21.8 ± 4.1	21.7 ± 4.3	22.2 ± 4.2	ns
Ulcer duration (days)	87.4 ± 17.4	88.7 ± 18.3	84.8 ± 17.3	ns
TUC grade 1 [N (%)]	3/15 (20%)	2/10 (20%)	1/5 (20%)	ns
TUC grade 2 [N (%)]	12/15 (80%)	8/10 (80%)	4/5 (20%)	ns

Abbreviations: TG, test group; CG, control group; ns, not significant; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TUC, Texas University Classification.

Esiti clinici

- 6 mesi di osservazione
- 6/10 (60%) guariti nel gruppo di trattamento vs 1/5 (20%) nel gruppo di controllo (p < .01)
- Nessuna amputazione è stata registrata

Esiti istologici

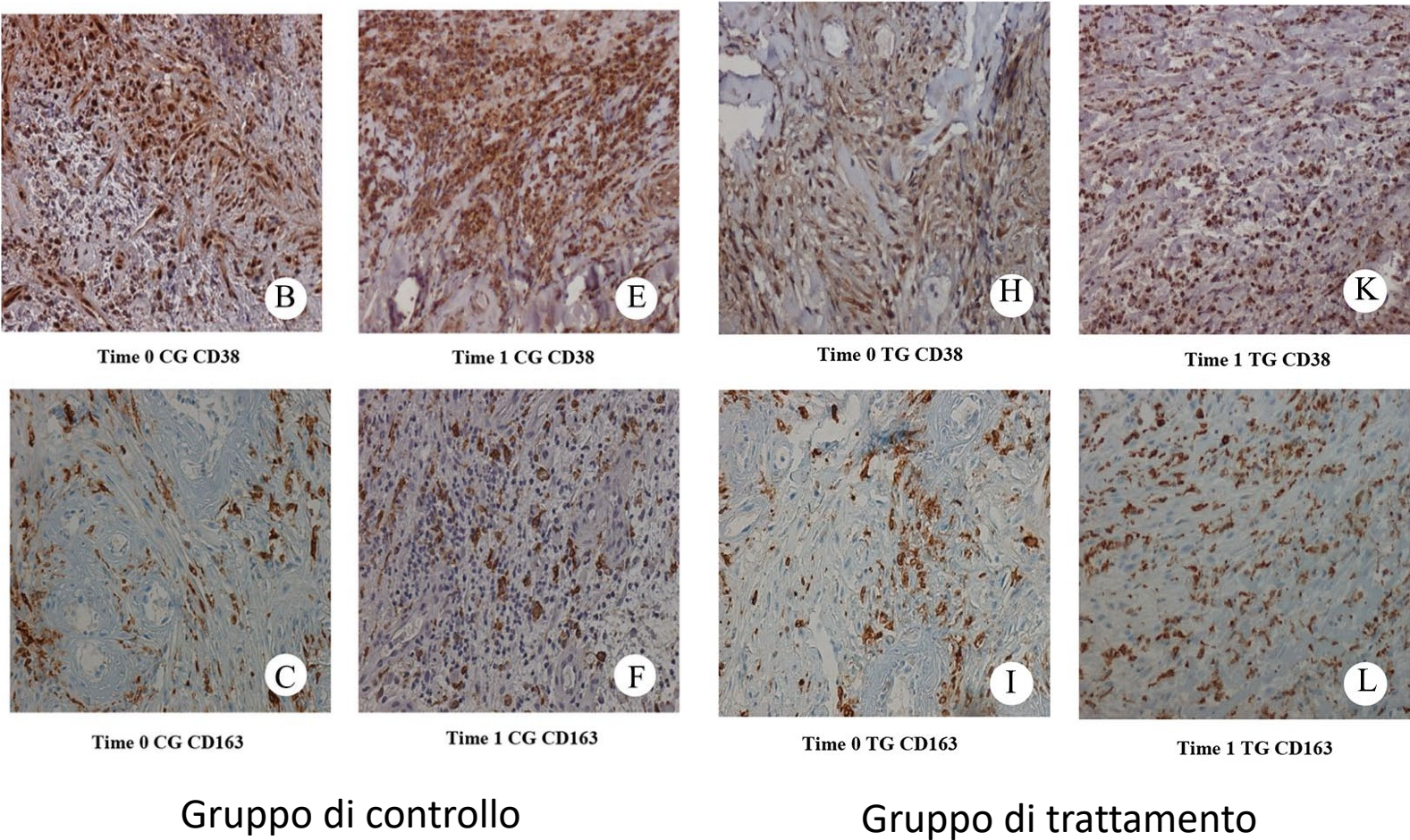
Table 2. Density of Different Macrophage Cells Evaluate by Immunohistochemistry.

	T0	T1	P (TG vs CG)
TG			
CD38	230 ± 42	135 ± 48	.04
CD163	102 ± 21	366 ± 42	.01
CG			
CD38	262 ± 32	241 ± 36	.73
CD163	82 ± 24	60 ± 22	.69

Abbreviations: TG, test group; CG, control group.

CD 38: fenotipo M1

CD163: fenotipo M2



Sostituti dermici

- L'utilizzo del sostituto dermico sembra **promuovere la guarigione e ridurre i tempi di guarigione** rispetto a diversi trattamenti per 2^a intenzione, oltre a documentare una consolidata sicurezza clinica;
- I sostituti dermici sembrano avere anche **un'azione «secondaria» anti-infiammatoria**, promuovendo la «**de-cronicizzazione**» delle lesioni favorendo la polarizzazione positiva da macrofago M1 a M2;
- L'efficacia del sostituto dermico può essere garantita solo in una **sistematica applicazione dello SoC**, con ripristino di adeguato (o sufficiente) **flusso nella sede** della lesione e **preparazione del letto dell'ulcera** (decontaminazione, riduzione livelli di MMPs)
- Sono necessari **ulteriori studi** per definire le indicazioni (es, tipologia di ulcera) e il rapporto costo-beneficio

Sostituti ossei: le necessità dalla pratica clinica

Il **trattamento chirurgico dell'osteomielite** comporta spesso una resezione e **perdita di sostanza ossea** che potrebbe ripercuotersi sulla **stabilità, funzione, resistenza dell'osso e deformità post-chirurgica**. Inoltre, chirurgicamente non si può sempre garantire che tutto l'osso coinvolto nel processo infettivo è stato rimosso

Gli **antibiotici sistemici** sono usati spesso per lungo periodi creando in alcuni casi **suscettibilità microrganismi multi-resistenti**.

I **sostituti ossei** possono essere suddivisi in biodegradabili e non biodegradabili. Nella pratica clinica, il polimetilmetacrilato, i granuli solfato, l'idrossiapatite, etc e sono comunemente usate come **«driver» carichi di antibiotici ed essere usati per riempire le cavità post-chirurgiche**

Dalle linee guida IWGDF 2023..



AREAS WITH ABSENT OR INCONSISTENT EVIDENCE

- Bone substitutes compounds have been used topically as an adjunctive treatment in surgical cases of DFO, but the insufficient data available prevent us from providing a recommendation on this therapeutic approach.

SYSTEMATIC REVIEW



Antibiotic-loaded bone substitutes therapy in the management of the moderate to severe diabetic foot infection: A meta-analysis

Xinyi Lin MD^{1,2}  | Yan Wu PhD³ | Hong Huang MD³ | Ruihan Peng² |
FuHua Huang MD⁴ | Lvrong Hong MD¹ | WenZhuan Chen MD⁴

Valutazione efficacia dei sostituti ossei caricati con antibiotici nel trattamento nelle lesioni infette al piede (moderata-severa) complicate da osteomieliti.

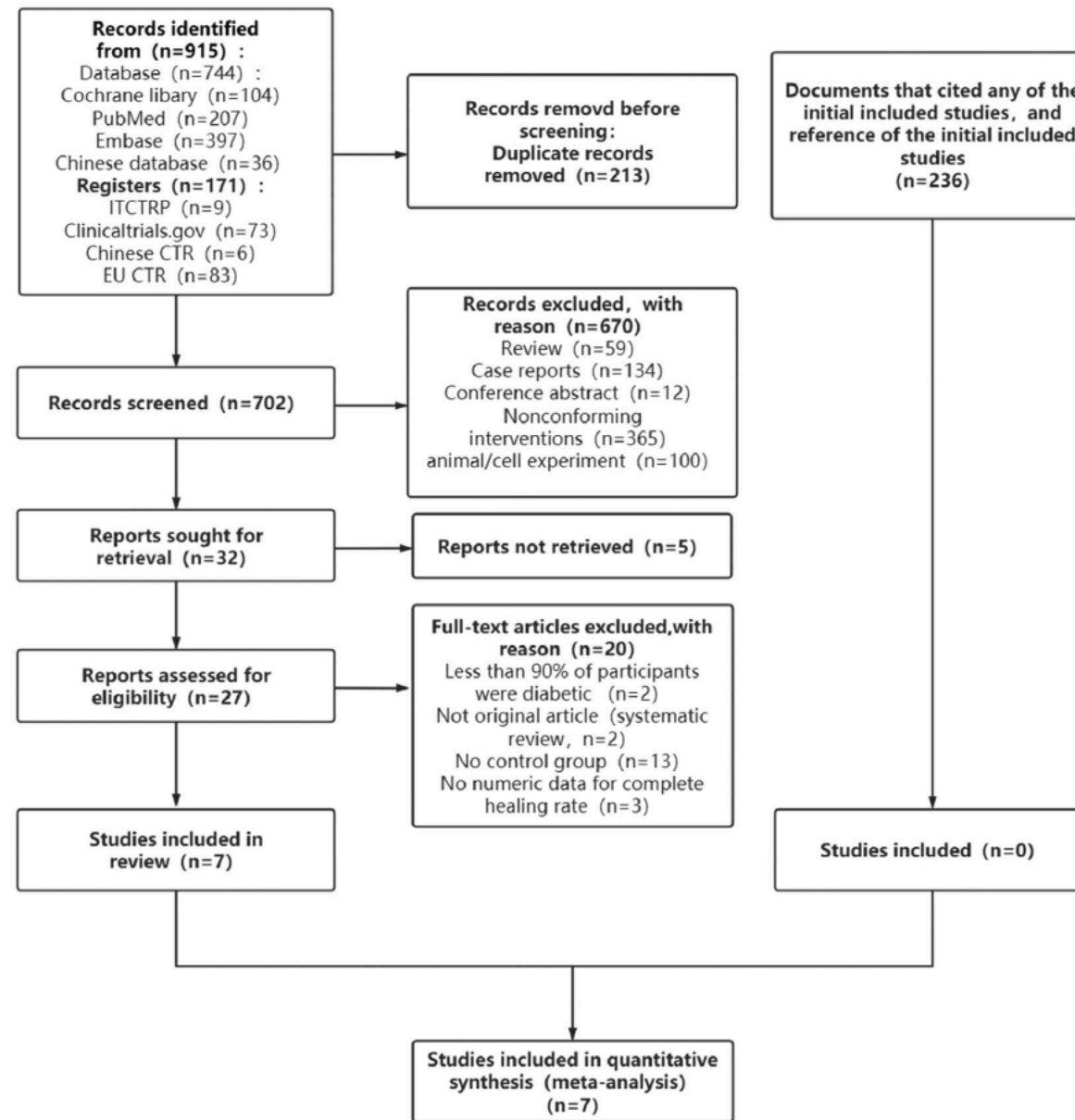
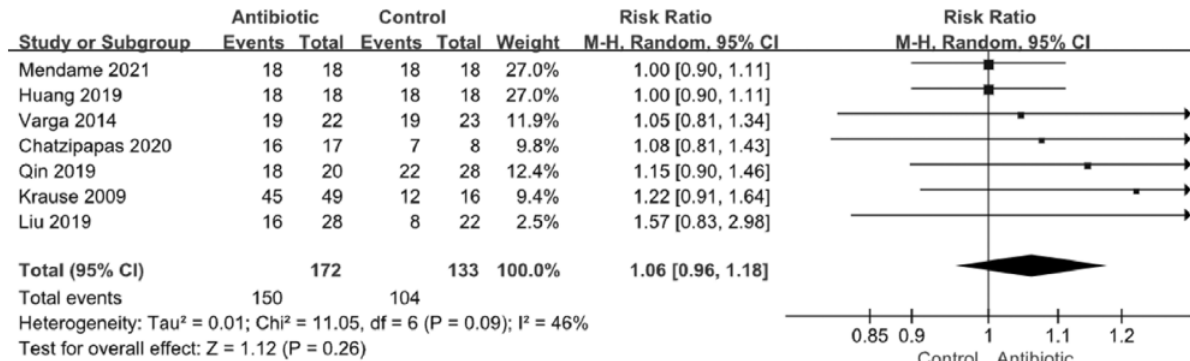


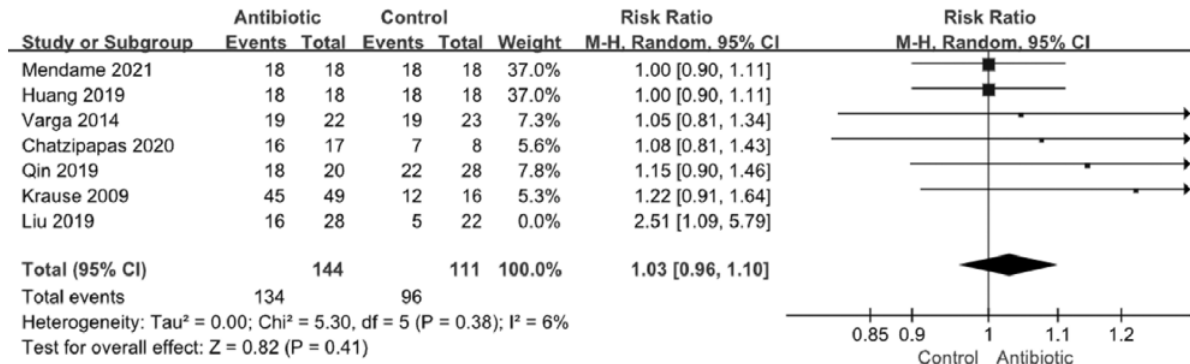
FIGURE 1 Flow chart of the systematic literature search.

A healing rates



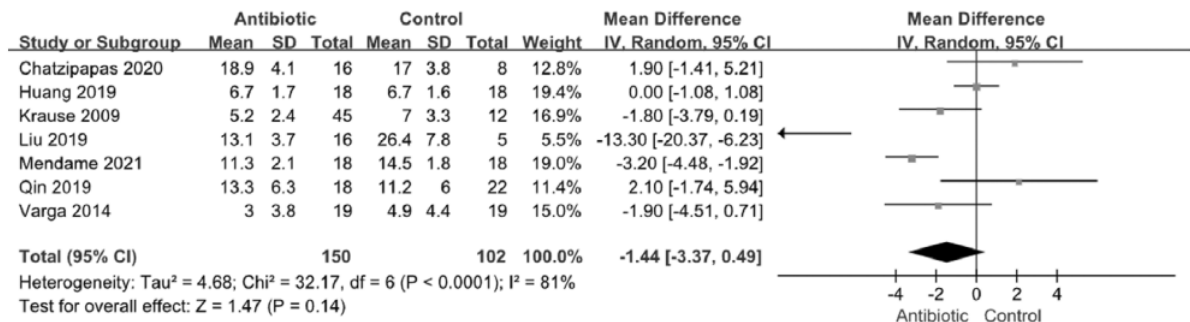
- I tassi di **guarigione** erano migliori nel gruppo di trattamento, ma non erano statisticamente significativi ($p=0.2$)

B healing rates (removal of one study)

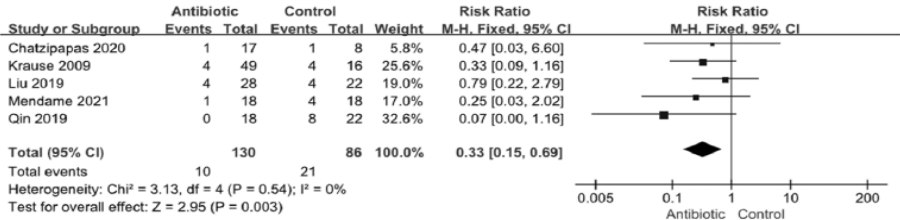


- I **tempi di guarigione** erano inferiori nel gruppo di trattamento ma non risultavano statisticamente significativi ($p=0.1$)

C healing time

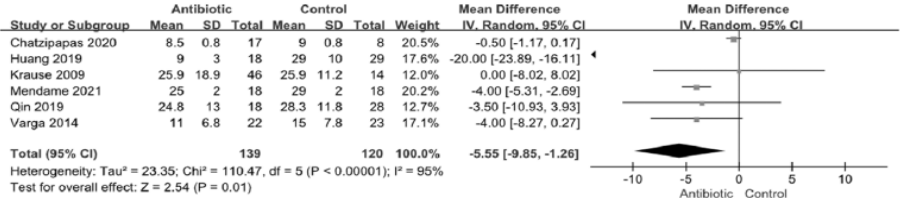


A recurrence rates



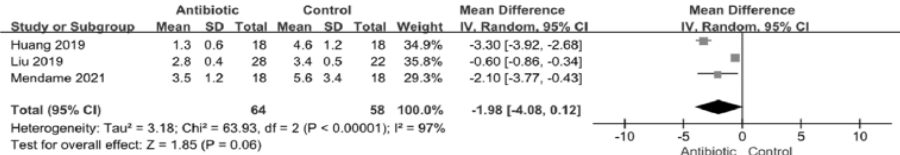
I tassi di **recidiva** nel gruppo di trattamento sono stati significativamente inferiori (p= 0.003)

B hospital stays



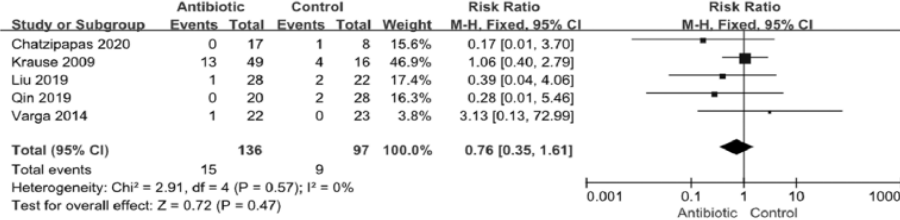
La lunghezza dell' **ospedalizzazione** nel gruppo di trattamento sono stati significativamente inferiori (p=0.003)

C the number of debridement



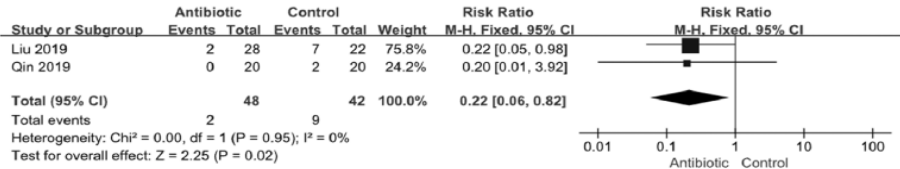
Il numero di nuovi **dedridement** risultavano ai limiti della significatività (p=0.06)

D major amputation rates

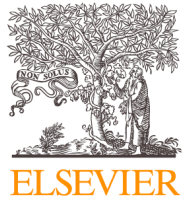


Il tasso di **amputazioni maggiori** non mostrava differenze significative (p=0.47)

E mortality rates



Il tasso di **mortalità** risultava inferiore nel gruppo di trattamento (p=0.02)



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

The Journal of Foot & Ankle Surgery

journal homepage: www.jfas.org



Efficacy and Safety of Bioactive Glass S53P4 as a Treatment for Diabetic Foot Osteomyelitis

Roberto De Giglio, MD¹, Giacomina Di Vieste, MD², Teresa Mondello, MD²,
Gianmario Balduzzi, DPM³, Benedetta Masserini, MD², Ilaria Formenti, MD², Sara Lodigiani, MD²,
Dario Pallavicini, MD⁴, Basilio Pintaudi, MD⁵, Antonino Mazzone, MD⁶

Lo scopo dello studio era dimostrare retrospettivamente la sicurezza e l'efficacia del trattamento con **Vetro Bioattivo (Bioactive Glass) dopo il debridement chirurgico dell'osteomielite** in una serie di pazienti diabetici rispetto a un gruppo di pazienti sottoposti a trattamento tradizionale

Il Vetro Bioattivo

- Sostituto osseo di terza generazione, capace di attivare la **rigenerazione e riparazione tissutale** [BonAlive (BonAlive Biomaterials, Turku, Finland)]
- Il sostituto osseo utilizzato è composto da un **vetro bioattivo (S53P4)** costituito solo da elementi naturali presenti nel nostro organismo [53.8 mol% SiO₂ (silice), 21.8 mol% CaO (ossido di calcio), 22.7 mol% Na₂O (ossido di sodio), 1.7 mol% P₂O₅ (anidride fosforica)]
- Il vetro possiede **proprietà antibatteriche**, che sono attribuibili agli elevati livelli di pH e la pressione osmotica al momento dell'impianto. Il Vetro bioattivo possiede inoltre proprietà **osteostimolanti e osteoconduttive**, rendendo il sostituto osseo particolarmente indicato come un **riempitivo di cavità ossee** per il trattamento dell'osteomielite

Main study outcomes (N = 44)

	Overall	Bioglass	Controls	<i>p</i>
N	44	22	22	
Percutaneous transluminal angioplasty, n (%)	31 (70.5)	16 (72.7)	15 (68.2)	.74
Hospitalization (days)	13.1 ± 10.1	12.9 ± 10.2	13.2 ± 10.3	.94
Antibiotic therapy, n (%)	12 (28.6)	3 (13.6)	9 (45.0)	.07
Wound healing (days)	145.6 ± 77.7	162.6 ± 82.1	120.8 ± 65.8	.14
Osteomyelitic focus recurrence, n (%)	4 (9.1)	1 (5.5)	3 (21.4)	.18
Osteomyelitis resolution, n (%)	31 (70.5)	18 (90.0)	13 (61.9)	.03
New surgical intervention (%)	3 (6.8)	0 (0.0)	3 (13.6)	.23
Limb major amputation (%)	3 (6.8)	1 (4.5)	2 (9.0)	.55
Systemic side effects (%)				
Fever	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Allergic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS

- L'uso di BG si è dimostrato **più efficace nella risoluzione dell'osteomielite** rispetto al trattamento tradizionale. La sua applicazione è stata inoltre associata con una minore necessità di una terapia antibiotica nel follow-up rispetto al trattamento tradizionale.
- Non differenze significative tra i gruppi di studio nella osteomielitica, nel tasso di nuove procedure chirurgiche e nell'amputazione maggiore
- Il BG ha dimostrato di essere un biomateriale in termini di reazioni locali e sistemiche



Article

Multidisciplinary Approach for the Management and Treatment of Diabetic Foot Infections with a Resorbable, Gentamicin-Loaded Bone Graft Substitute

Christine Whisstock ¹, Antonio Volpe ², Sasa Ninkovic ¹, Mariagrazia Marin ¹, Marco Meloni ³, Marino Bruseghin ¹, Giovanni Boschetti ¹  and Enrico Brocco ^{1,*}

L'obiettivo dello studio era di valutare retrospettivamente i risultati clinici del trattamento dell'osteomielite con utilizzo di sostituto osseo (bio-composto di calcio solfato/idrossiapatite) a rilascio di gentamicina in associazione allo standard of care

Table 1. Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria	
•	Diabetic Foot infections with ulcer formation and osteomyelitis with otherwise normal function of the lower extremity
•	Age between 18 and 80 years
•	Ulcer location: Metatarsal, distal row of Tarsus/Talus and Calcaneus
Exclusion criteria	
•	Patient is not able to give informed consent to surgical treatment
•	Hypersensitivity to the components of CERAMENT G
•	Participation in any other study

Risultati

- 35 pazienti inclusi , 2 lost to follow-up, 1 decesso per IMA
- Età media 63.8 anni (44–78 anni), 26 M, 9 D
- **26/32 (81.3%)** pazienti risoluzione completa dell'infezione
- Tempo medio di **guarigione radiologica 7 mesi**
- **20/26 (77%)** pazienti hanno ripreso a deambulare regolarmente alla guarigione radiologica
- Nessun evento avverso correlato al trattamento

Osteomielite del calcagno

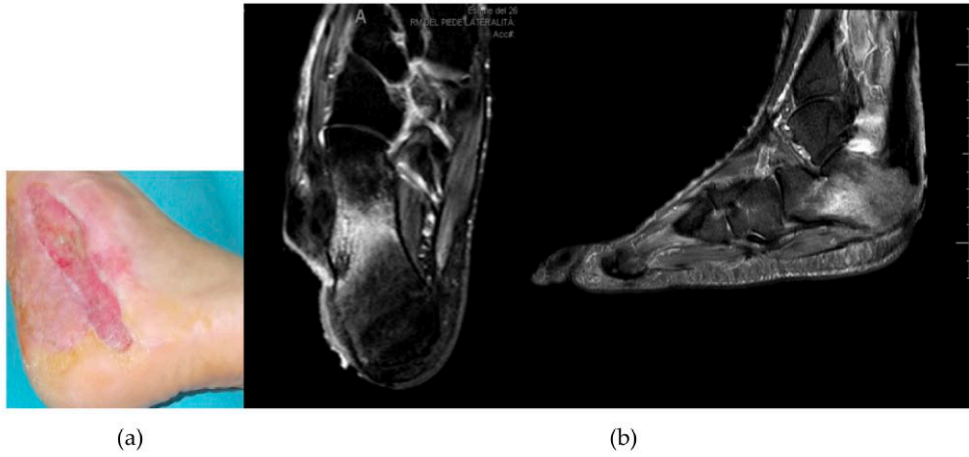


Figure 2. Photograph (a) and MRI (b) showing infection after insufficient first surgical approach with resection of the lesion and dermal substitute application.

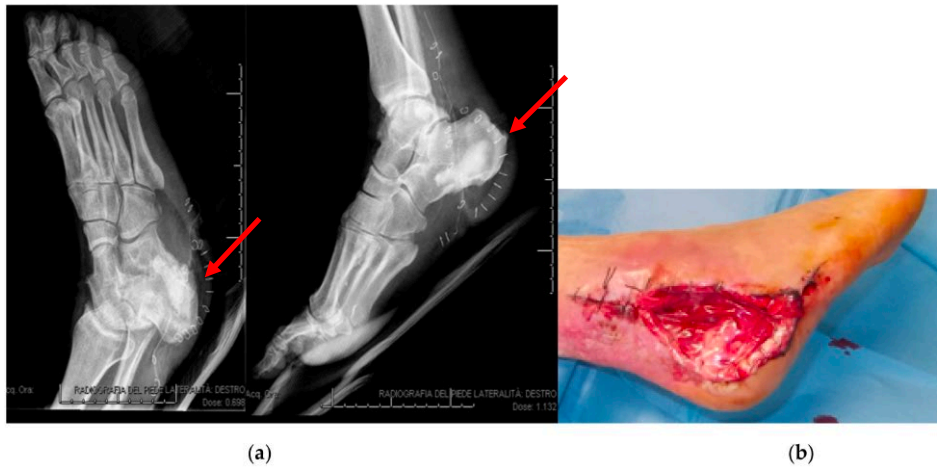


Figure 3. Postoperative X-rays (a) and photograph (b) after further skin and soft tissue debridement plus resection of the infected and necrotic bone and filling of the calcaneal bone void with absorbable local antibiotic carrier.

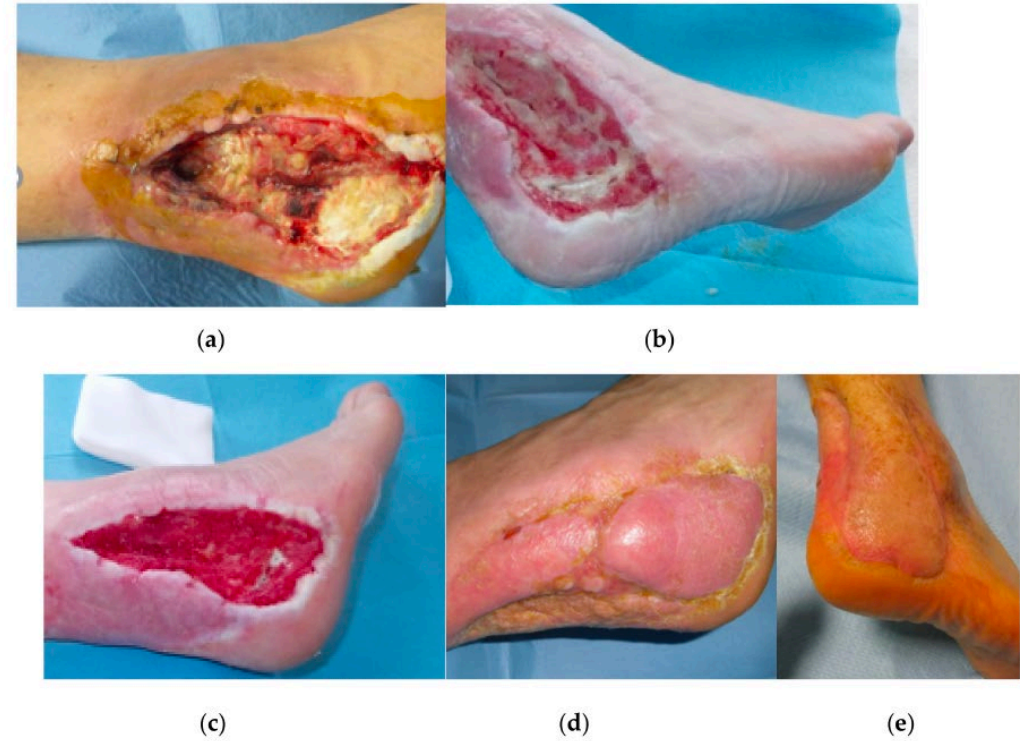


Figure 4. Follow-up images at two weeks (a), six weeks (b,c), four months = 2 months after sural fasciocutaneous pedicled flap (d), and at four years (e).

Osteomielite della 1^a metatarso-falangea



(a)

(b)

Figure 5. Pre-operative X-ray showing osteomyelitis of the first metatarsal head (a), and pre-operative and photograph of the lesion (b).



(a)

(b)

Figure 6. Post-operative photograph (a) and X-ray (b).

Sostituti ossei

- I sostituti ossei occupano una **potenziale risorsa** per il trattamento delle osteomieliti
- I risultati evidenziano una **efficacia** nell'eradicazione dell'infezione ossea, nel ridurre le necessità di revisione chirurgica, nel tempo di ospedalizzazione e nella recidiva infettiva
- Ottimo livello di **sicurezza e mantenimento di stabilità** del piede (con ripresa della deambulazione) negli studi real-life
- **Necessità di trial clinici mirati** per definire: indicazioni, durata terapia antibiotica sistemica, efficacia a lungo termine, rischio re-ulcerativo, costi-benefici

Ischemia d'arto e rigenerazione vascolare



Article

Prevalence, Clinical Aspects and Outcomes in a Large Cohort of Persons with Diabetic Foot Disease: Comparison between Neuropathic and Ischemic Ulcers

Marco Meloni ^{1,*}, Valentina Izzo ¹, Laura Giurato ¹, José Luis Lázaro-Martínez ² and Luigi Uccioli ¹

- Circa il **70%** dei pazienti con nuova ulcera al piede presentano una concomitante vasculopatia periferica (**piede diabetico ischemico/neuro-ischemico**)
- All'analisi multivariata, il **fallimento della rivascolarizzazione** e la dialisi risultavano fattori di rischio indipendenti di **amputazione maggiore**

Fallimento della rivascularizzazione: the «*big enemy*»

- Unfeasible revascularization resulted a risk factor for major amputation¹
- Percutaneous angioplasty technical failure was predictive of major amputation²
- Major amputation was significantly lower after revascularization compared with medical therapy alone³
- The major amputation rate was significantly higher in not direct revascularization⁴

¹Faglia E et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2009

²Uccioli L et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care*. 2010

³Scatena A et al. Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions. *Int J Low Extrem Wounds*. 2012

⁴Iacopi E et al. Effect of Direct Endovascular Revascularization Based on the Angiosome Model on Risk of Major Amputations and Life Expectancy in Type 2 Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia and Foot Ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2021

NO-OPTION CRITICAL LIMB ISCHAEMIA

- 15-25% dei casi insuccesso tecnico della rivascolarizzazione
- Evoluzione della patologia aterosclerotica con pattern di malattia più aggressiva (lunga durata di malattia, comorbidità concomitanti)
- Polidistrettuale (>5 vasi affetti)
- Oltre 70% dei casi steno-occlusione dei vasi sotto la caviglia
- **30% di amputazione maggiore a 1 anno**

Received: 1 February 2019 | Revised: 1 May 2019 | Accepted: 20 May 2019
DOI: 10.1002/dmrr.3276

SUPPLEMENT ARTICLE

WILEY

Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update)

Robert J. Hinchliffe¹ | Rachael O. Forsythe² | Jan Apelqvist³ | Edward J. Boyko⁴ | Robert Fitridge⁵ | Joon Pio Hong⁶ | Konstantinos Katsanos⁷ | Joseph L. Mills⁸ | Sigrid Nikol⁹ | Jim Reekers¹⁰ | Maarit Venermo¹¹ | R. Eugene Zierler¹² | Nicolaas C. Schaper¹³  on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)



Peripheral
Artery Disease

PAD guideline



FUTURE RESEARCH PRIORITIES

Our systematic reviews have demonstrated that there is a paucity of contemporary high-quality data concerning the specific sub group of patients with diabetes, ulceration and PAD.⁷³ Further research is required in order to address the issues surrounding the appropriate management, including diagnosis, prognosis and deciding whether, when and how to revascularise. The IWGDF and EWMA published in 2016 the core details required in the planning and reporting of intervention studies in the prevention and management of diabetic foot ulcers, including those with PAD¹⁶. These guidelines can serve as a roadmap to increase the quality of studies published in this area.

In addition, there are a number of other key areas of interest that deserve further attention:

- What is the natural history of the diabetic foot ulcer with PAD with optimal conservative treatment?
- What is the optimal combination of diagnostic tests to predict healing in patient with a diabetic foot ulcer and PAD
- What is the role of novel methods of perfusion assessment (including the microcirculation) to inform the decision to revascularise patients with diabetic foot ulceration and PAD?
- Is there any role for pre-emptive revascularisation in patients with diabetes with intact feet who are at high risk for ulceration / amputation?
- Is angiosome-directed revascularisation more effective than a best vessel approach in patients with diabetic foot ulceration?
- Is venous arterialisation effective in healing ulcers or preventing amputation in people who are not appropriate for standard revascularisation?
- Are novel medical therapies including stem cells or peripheral blood mononuclear cells effective in healing patients with DFU and PAD where standard revascularisation is inappropriate?

No-Option CLI: un ruolo per la terapia cellulare

- Le PBMNCs (peripheral blood mononuclear cells), sembrano offrirsì come una promettente terapia con il potenziale di modificare la storia naturale dell'ischemia critica cronica non trattabile
- Miglioramento dei parametri di ischemia: TcPO₂, riduzione del dolore, accelerazione dei processi di guarigione, riduzione delle amputazioni (<50%), miglioramento della sopravvivenza (x4)
- Individuati i «no-responders» alla terapia cellulare: mutazioni MTHFR, tabagismo, PCR

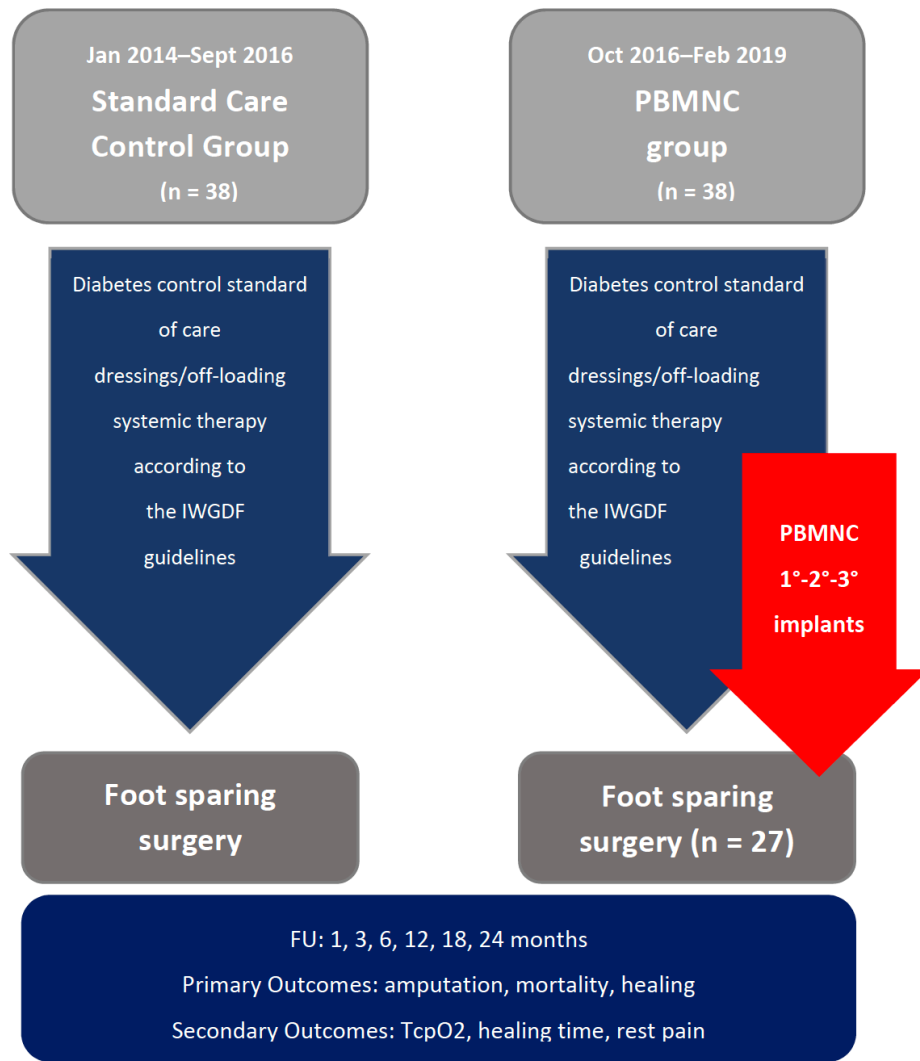


Article

Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Salvage in Diabetic Foot Patients with No-Option Critical Limb Ischemia

Alessia Scatena ^{1,*} , Pasquale Petruzzi ², Filippo Maioli ³ , Francesca Lucaroni ⁴, Cristina Ambrosone ⁴, Giorgio Ventoruzzo ³, Francesco Liistro ⁵, Danilo Tacconi ⁶, Marianna Di Filippi ¹, Nico Attempati ², Leonardo Palombi ⁴, Leonardo Ercolini ³ and Leonardo Bolognese ⁵

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento con cellule mononucleate prelevate da sangue periferico (PBMNCs) in confronto al trattamento standard dei pazienti con ulcera neuro-ischemica al piede e ischemia no-option



Criteri di inclusione:

- (a) TcpO2 < 30 mmHg;
- (b) Ulcere grado I o II o III stadio C sec. Texas University Classification
- (c) Assenza di run-off dopo rivascolarizzazione percutanea o fallimento di by-pass infra-genicolare
- (d) Possibilità anatomica di salvataggio del piede.

Criteri di esclusione:

- (a) Lesione localizzata sopra la caviglia
- (b) Infezione moderata-severa
- (c) NYHA classe IV
- (d) anemia (Hb < 8 g/dL)
- (e) Disordini ematologici e/o trombocitopenia (PLT < 50,000/L)
- (f) Patologia oncologica

Dopo trattamento chirurgico, venivano somministrare multiple iniezioni perilesionali e intramuscolari di cellule mononucleate autologhe (10 ml, 0.2-0.3 ml/dose) lungo il decorso del vaso malato sotto il ginocchio (a intervalli di 1-2 cm, profondità di 1.5-2 cm, con ago Gauge 21).

La procedura veniva ripetuta per 3 volte a distanza di 30-45 giorni

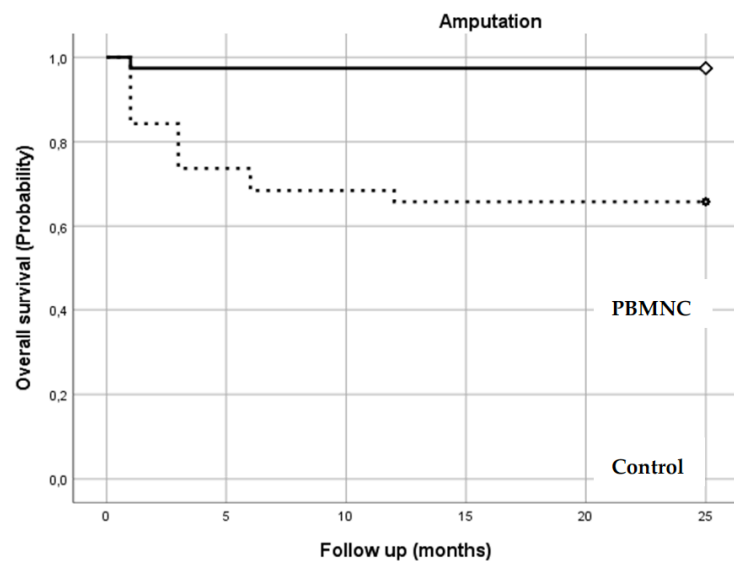


Figure 2. Amputation-free survival: the number of patients alive without amputation in both groups during the follow-up period (1–24 months).

Months	Number at Risk					
	1	3	6	12	18	24
PBMNC group	36	34	34	34	34	34
Control group	32	26	24	23	23	23

- **4/38 (10.5%) amputazioni** nel gruppo PBMNC **vs 15/38 (39.5%)** nel gruppo trattato convenzionalmente (**p = 0.0037**)

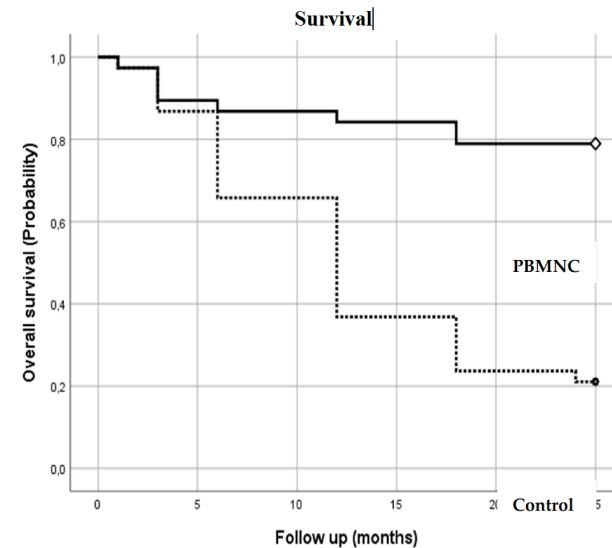
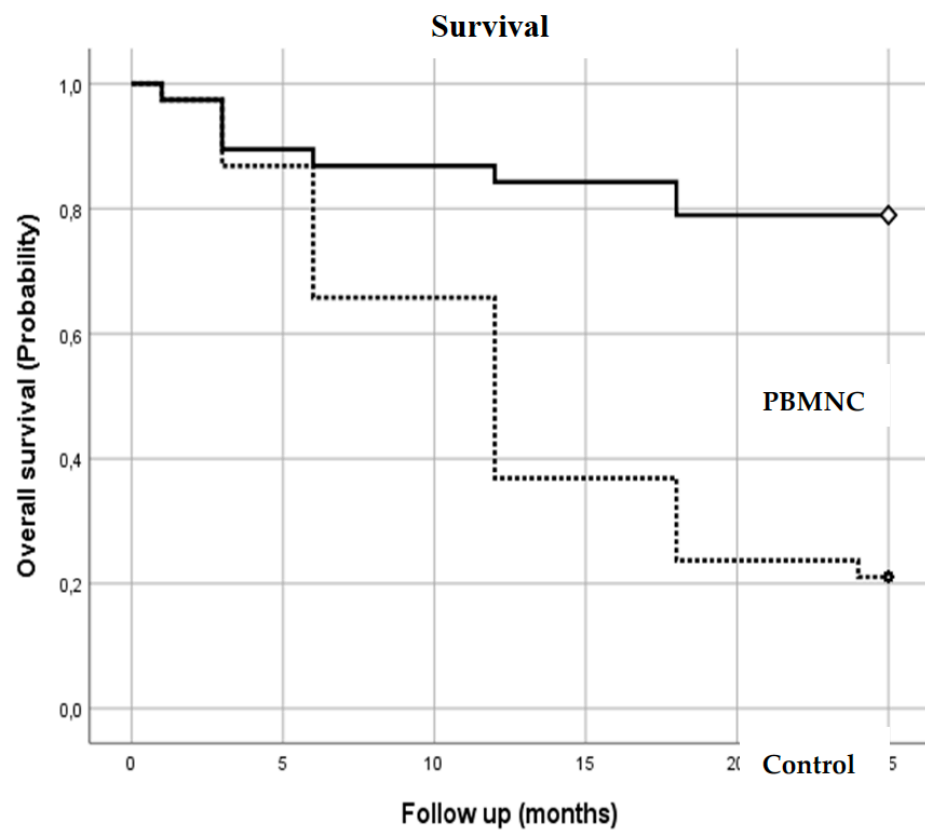


Figure 3. Overall survival: the number of patients alive in both groups during the follow-up period (1–24 months).

Months	Number at Risk					
	1	3	6	12	18	24
PBMNC group	37	34	33	32	30	30
Control group	37	33	27	16	11	8

- **33/38 (80%)** sono sopravvissuti nel gruppo PBMNC gruppo **vs 8/38 (20%)** nel gruppo trattato con terapia convenzionale (**p = 0.0001**).



Dopo 2 anni di follow-up, **33/38 (86.8%)** nel gruppo PBMNC erano **guariti** vs **1/38 (2.6%)** nel gruppo trattato con terapia convenzionale ($p=0.0001$).

Figure 3. Overall survival: the number of patients alive in both groups during the follow-up period (1–24 months).

Months	Number at Risk					
	1	3	6	12	18	24
PBMNC group	9	25	31	32	33	33
Control group	0	0	0	1	1	1



Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-option critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers

Andrea Panunzi¹, Fabiana Madotto⁸, Elena Sangalli⁵, Federica Riccio⁵, Adriana Barbara Sganzeroli¹, Paolo Galenda¹, Amelia Bertulesi¹, Maria Francesca Barmina¹, Ornella Ludovico^{1,11}, Orazio Fortunato², Francesco Setacci¹⁰, Flavio Airolidi⁹, Davide Tavano⁹, Laura Giurato³, Marco Meloni³, Luigi Uccioli⁶, Antonino Bruno^{4,7}, Gaia Spinetti^{5*†} and Carlo Maria Ferdinando Caravaggi^{1*†}

Scopo dello Studio

Studio prospettico osservazionale non controllato **sui pazienti no-option CLTI** con diabete e ulcere ischemiche trattati con PB-MNCs.

- **Valutazione** del tasso di amputazione maggiore, guarigione, capacità deambulatoria, mortalità.
- **Valutazione** cellulare degli indicatori di angiogenesi per identificare i sottogruppi di paziente che hanno beneficiato della terapia

Table 2 Clinical outcomes occurred during follow-up

	Study population (n = 50)
At 1 year	
Dead, n (%)	16 (32.0)
Major amputation, n (%)	
All patients (n = 50)	8 (16.0)
Alive at 1 year (n = 34)	7 (20.6)
Ulcer healing, n (%)	
All patients (n = 50)	22 (44.0)
Alive at 1 year (n = 34)	21 (61.8)
Ulcer healing without a major amputation, n (%)	
All patients (n = 50)	17 (34.0)
Alive at 1 year (n = 34)	16 (47.1)
Estimated* time to healing without a major amputation (days), mean ± SE	257 ± 17
At the end of follow-up	
Follow-up time (years), median [IQR]	1.46 [0.55–2.01]
Dead, n (%)	24 (48.0)
Major amputation, n (%)	
All patients (n = 50)	9 (18.0)
Alive at the end of follow-up (n = 26)	5 (19.3)
Walking capability, n (%)	
All patients (n = 50)	30 (60.0)
Alive at the end of follow-up (n = 26)	23 (88.5)
Ulcer healing, n (%)	
All patients (n = 50)	30 (60.0)
Alive at the end of follow-up (n = 26)	23 (88.5)
Ulcer healing without a major amputation, n (%)	
All patients (n = 50)	25 (50.0)
Alive at the end of follow-up (n = 26)	19 (73.1)
Estimated* time to healing without a major amputation (days), mean ± SE	345 ± 39

IQR interquartile range [1st quartile–3rd quartile], SE standard error

*Time was estimated with Kaplan–Meier approach, considering deaths and drop-out as censored

- **50 pazienti inclusi**
- **Aumento TcPO2 dopo** terapia con PB-MNCs (17.2 ± 11.6 vs 39.1 ± 21.8 mmHg, $p < .0001$)
- **Guarigione e ripresa della deambulazione in 60%** tra i sopravvissuti durante il follow-up (1.5 anni di media)
- Nei No-Option CLTI la terapia cellulare con **PB-MNCs** ha determinato un aumento della perfusione tissutale, un buon tasso di guarigione e una ripresa della deambulazione

Table 3 Cellular and molecular characterization at enrollment, stratifying study population according to TcPO₂ levels after the last PB-MNCs treatment (<40 mmHg; ≥ 40 mmHg)

	TcPO ₂ levels		Comparison, p-value
	< 40 mmHg	≥ 40 mmHg	
N (%)	21 (42.0)	29 (58.0)	–
Age (years), mean ± SD	78.67 ± 8.78	72.69 ± 10.24	0.0522
Males, n (%)	12 (57.14)	19 (65.52)	0.5471
PB-MNCs treatments, n (%)			
1	12 (57.14)	0 (0.00)	<0.0001
2	1 (4.76)	10 (34.48)	
3	8 (38.10)	19 (65.52)	
TcPO ₂ , mean ± SD			
At enrollment	16.48 ± 11.54	17.72 ± 11.74	0.5588
After the last PB-MNCs treatment	17.10 ± 12.20	55.07 ± 9.73	<0.0001
PB cell frequency*, mean ± SD			
CD34 ⁺	0.26 ± 0.12	0.30 ± 0.21	0.7215
CD34 ⁺ CXCR4 ⁺	40.56 ± 19.78	44.06 ± 11.48	0.2880
EVs‡, mean ± SD			
EV size (nm)	195.59 ± 29.74	136.31 ± 27.41	0.0001
Total EV concentration (ml × 10 ¹⁰)	3.50 ± 1.20	3.62 ± 1.72	0.9728
Small EV (30-100 nM) (%)	4.0 ± 5.0	33.0 ± 18.0	0.0012

EVs extracellular vesicles, PB peripheral blood, PB-MNCs peripheral blood mononuclear cells, SD standard deviation
* CD34⁺ was not available for 5 patients (10%) s, CD34⁺CXCR4⁺ for 10 patients (20%). ‡ EV (30-100 nM) evaluation was performed on 22 patients (44%)
P-values < 0.05 are displayed in bold

***EVs:** extracellular vesicles are lipid-membrane enclosed vesicular structures involved in intercellular communication.

*** EVs** are involved in vascular development, growth and maturation (blood vessels formation)

I dati dimostrano che il gruppo con **più alti livelli di TcPO₂ (≥ 40 mmHg)** era caratterizzato da **EVs* di piccole dimensioni e da una più alta concentrazione di esosomi (30-100 nM EVs)** nel plasma rispetto al gruppo con TcPO₂ ≤ 40 mmHg



Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-option critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers

Andrea Panunzi¹, Fabiana Madotto⁸, Elena Sangalli⁵, Federica Riccio⁵, Adriana Barbara Sganzeroli¹, Paolo Galenda¹, Amelia Bertulesi¹, Maria Francesca Barmina¹, Ornella Ludovico^{1,11}, Orazio Fortunato², Francesco Setacci¹⁰, Flavio Airoidi⁹, Davide Tavano⁹, Laura Giurato³, Marco Meloni³, Luigi Uccioli⁶, Antonino Bruno^{4,7}, Gaia Spinetti^{5*†} and Carlo Maria Ferdinando Caravaggi^{1*†}

«La terapia cellulare attiva la crescita dei vasi collaterali, favorendo un rimodellato degli stessi, come documentato dagli angiogrammi post-rivascolarizzazione».

«I meccanismi molecolari della formazione dei nuovi vasi potrebbe essere correlato all'abilità dei PB-MNCs di indurre un rimodellamento vascolare per effetto sull'attività paracrina (trasporto dei fattori di crescita, citochine, codificazioni angigogenetiche, Evs, esosomi)».

No-Option CLI: un ruolo per la terapia cellulare

- Le PBMNCs (peripheral blood mononuclear cells), sembrano offrirsì come una promettente terapia con il potenziale di modificare la storia naturale dell'ischemia critica cronica non trattabile
- Miglioramento dei parametri di ischemia: TcPO₂, riduzione del dolore, accelerazione dei processi di guarigione, riduzione delle amputazioni (<50%), miglioramento della sopravvivenza (x4)
- Individuati i «no-responders» alla terapia cellulare: mutazioni MTHFR, tabagismo, PCR
- Assenza di criteri di elegibilità (potrebbe essere utile per i casi estremi di CLI con malattia sotto la caviglia?)

Dubsky M et al, Diabetes Res and Clin Practice 2017

Scatena A et al. J Clin Med. 2021

Husakova J et al, J Diabetes Res. 2022

Malattia sotto la caviglia: un ruolo per la terapia cellulare

Studio Tipo: prospettico, osservazionale, non controllato

Campione: pazienti consecutivi con ulcera ischemica e NO-CLI

Arruolamento: Marzo 2019 – dicembre 2022

Criteri di inclusione:

- Malattia sotto la caviglia con «*desert foot*»;
- Assenza di «*wound related artery*» e ipoperfusione nell'angiosoma dell'ulcera (presenza di *small artery disease*);
- $TcPo_2 < 25$ mmHg nell'angiosoma dell'ulcera

Criteri di esclusione:

- Amputazione primaria (assenza di condizione anatomica per salvataggio d'arto)
- Ridotta aspettativa di vita
- Trattamento incompleto
- Lost to follow-up

Malattia sotto la caviglia: un ruolo per la terapia cellulare

Trattamento: N° 3 cicle of PB-MNCs (ogni 21-45 giorni)

Misure di esito:

- Guarigione
- Amputazione
- TcPO₂
- Dolore (NRS, numerical rating scale)

Follow-up: 6 mesi

Desert flow 5° toe



Desert foot



Risultati preliminari: (1)

Popolazione dello studio

- 55 pazienti inclusi
- Età media 75 ± 6 anni, 70.9% sesso maschile, 92.7% con diabete tipo 2, durata di malattia 22.1 ± 7.7 anni

Misure di outcome	Valori
Guariti e sopravvissuti	38 (69.1%)
Guariti e deceduti	2 (3.6%)
Non guariti e deceduti	6 (10.9%)
Non guariti ed amputati	9 (16.4%)
TcPO2 (basale vs trattamento)	17 ± 11 vs 41 ± 12 mmHg, $p < .0001$
Dolore (basale vs trattamento)	$7/10 \pm 2/10$ vs $3/10 \pm 2/10$, $p < 0.002$

Risultati preliminari (2)

Variabili	Amputati (9)	Non amputati (46)	P value
TcPO2 basale (mmHg)	13±3	18±2	0.03
TcPO2 post (mmHg)	24±3	42±9	0.0007
Dolore basale	8±1	6,.7±0.5	0.06
Dolore post	6±0.5	2±1	<0.0001

Risultati preliminari (3)

Fattori predittivi indipendente di amputazione maggiore

- ✓ Età (per 10 anni)
- ✓ Tabagismo
- ✓ Durata dell'ulcera

No-Option CLI: un ruolo per la terapia cellulare

- Le PBMNCs (peripheral blood mononuclear cells), sembrano offrirsì come una promettente terapia con il potenziale di modificare la storia naturale dell'ischemia critica cronica non trattabile
- Miglioramento dei parametri di ischemia: TcPO₂, riduzione del dolore, accelerazione dei processi di guarigione, riduzione delle amputazioni (<50%), miglioramento della sopravvivenza (x4)
- Individuati i «no-responders» alla terapia cellulare: mutazioni MTHFR, tabagismo, PCR
- Assenza di criteri di elegibilità (potrebbe essere utile per i casi di rivascolarizzazione indiretta?)

Rivascolarizzazione diretta vs indiretta

- **Limb salvage rates** after direct and indirect revascularization were at 1 year 86.2% vs. 77.8% and at 2 years 84.9% vs. 70.1%, respectively.¹
- Higher **healing rate** was observed in the direct versus the indirect group (**82.4% versus 50.4%; P < .001**). The **major amputation rate** was significantly higher in the indirect versus the direct group (**9.2% versus 3.2%; P < .05**)²
- The **ulcer healing rate** (70.4% in the DR group versus 34.1% in the IR group, P < 0.01), the **mean time to ulcer healing** (7.01 ± 4.26 versus 10.09 ± 3.24 months, P < 0.01), the **survival rate** (90.1 vs. 53.7%, P < 0.01), and the **major amputation-free survival rate** (81.7 vs. 48.8%, P < 0.01)³

¹ Biancari F et al.. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 May

² Iacopi E et al. Effect of Direct Endovascular Revascularization Based on the Angiosome Model on Risk of Major Amputations and Life Expectancy in Type 2 Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia and Foot Ulceration. J Am Podiatr Med Assoc. 2021 Jul

³ Hou X et al. J. Angiosome-Guided Endovascular Revascularization for Treatment of Diabetic Foot Ulcers with Peripheral Artery Disease. Ann Vasc Surg. 2022 Oct;86:242-250. doi: 10.1016/j.avsg.2022.02.012. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257914.

Studio comparativo: terapia adiuvante cellulare nella rivascolarizzazione indiretta (not angiosome targeted)

Studio Tipo: retrospettivo osservazionale

Campione: pazienti con ulcera ischemica trattati con rivascolarizzazione

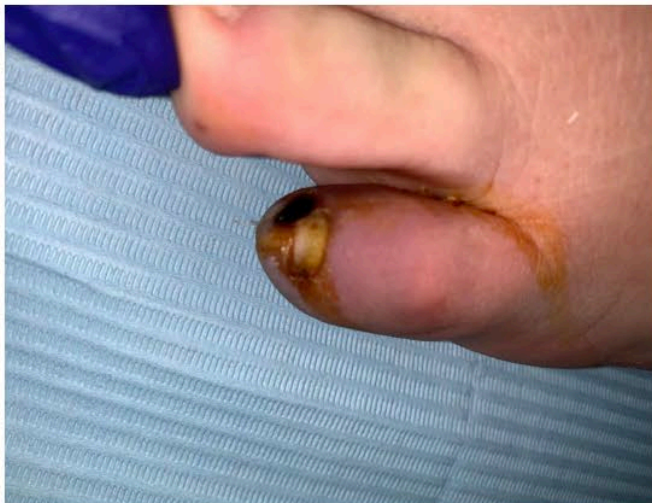
Gruppi di studio: pz con *rivascolarizzazione diretta vs rivascolarizzazione indiretta* + tp cellulare*

Arruolamento: Marzo 2019 – dicembre 2022, **Follow-up:** 6 mesi

* *Rivascolarizzazione indiretta con TcPO₂ < 30 mmHg in sede perilesionale*

Variabili	Rivascolarizzazione diretta (n=144)	Rivascolarizzazione indiretta + PBMNC (n=27)	P value
Guarigione	115 (79.9%)	21 (77.8%)	0.8
Amputazione maggiore	4 (2.8%)	0 (0%)	0.6

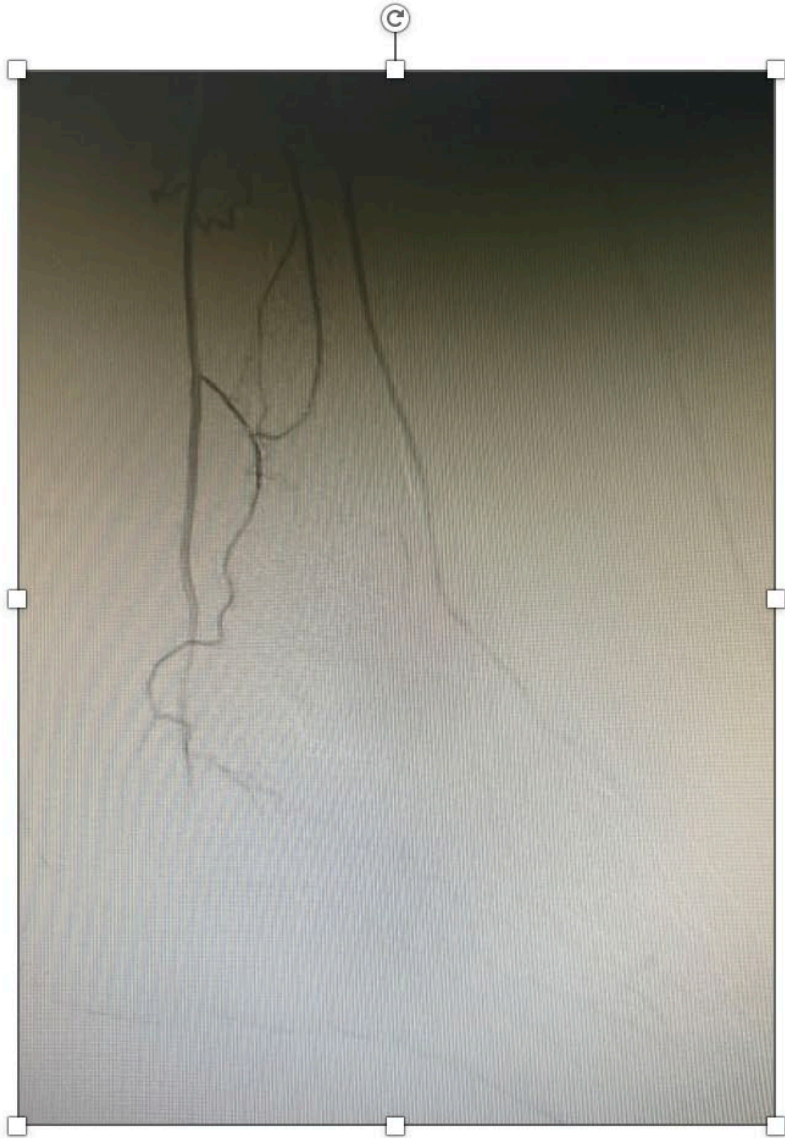
**Before
therapy**



**Post
therapy**



BEFORE THERAPY



POST THERAPY



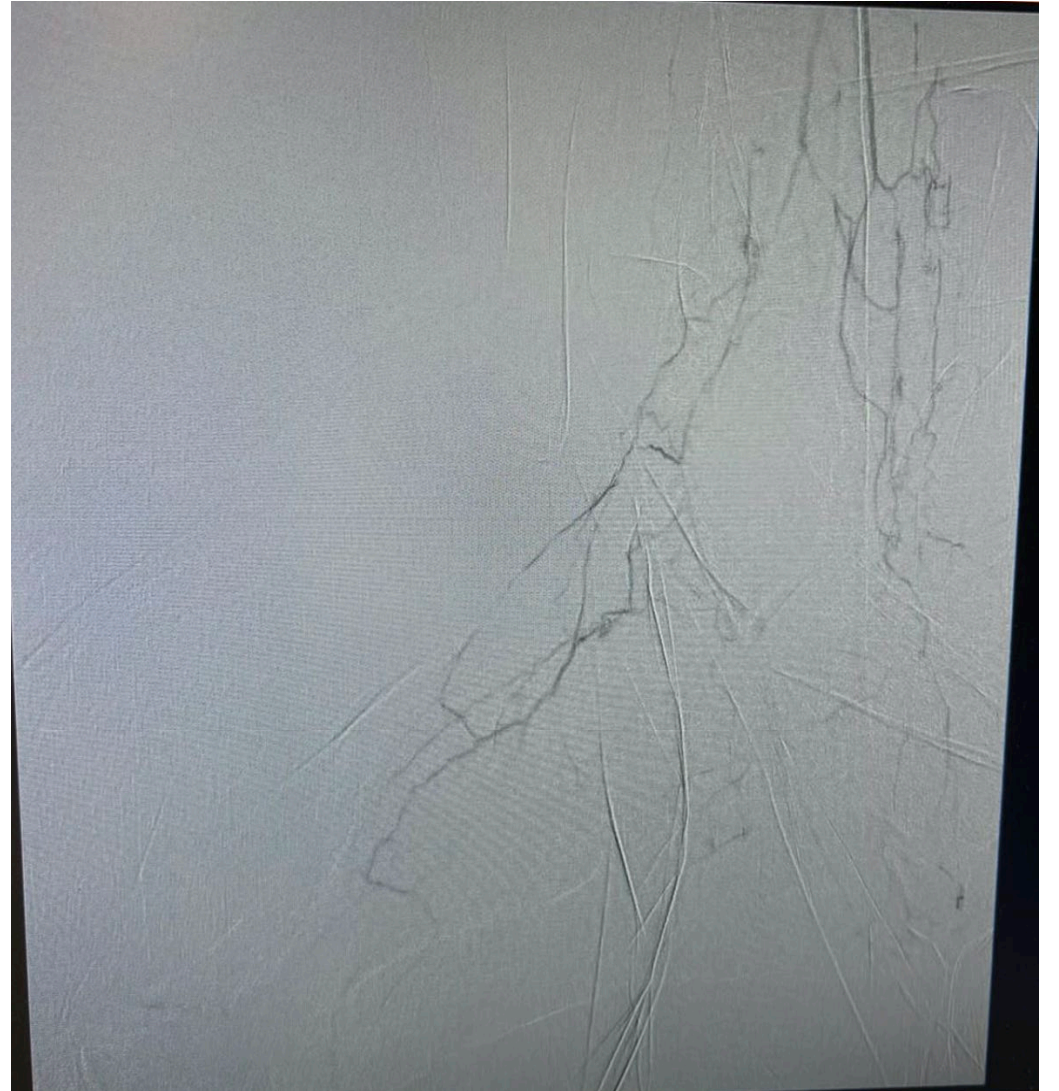
BEFORE THERAPY



POST THERAPY



BEFORE THERAPY

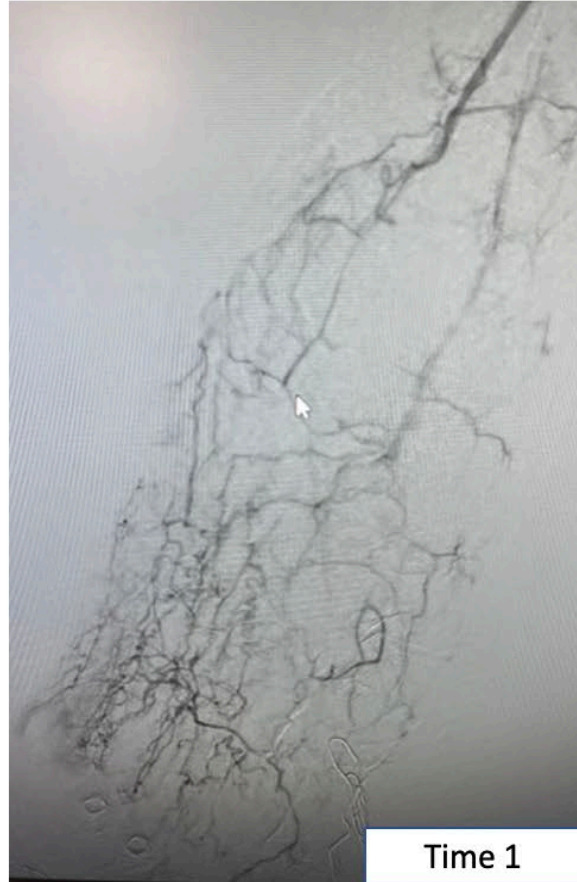


POST THERAPY





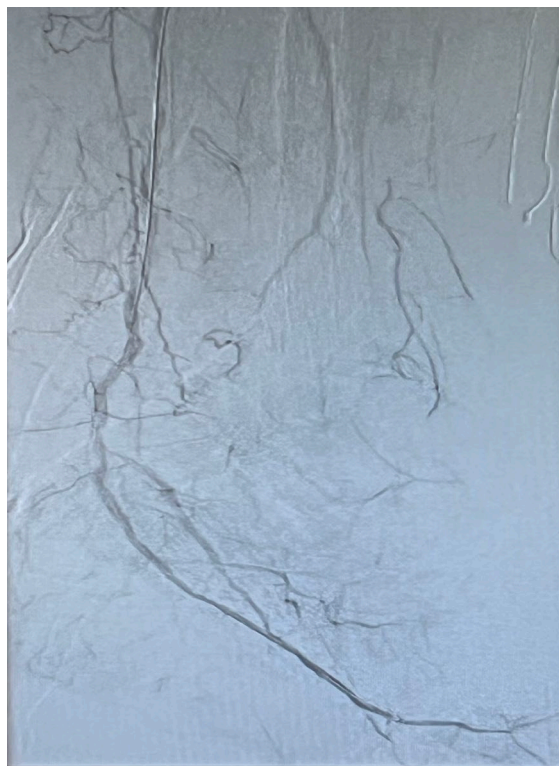
POST THERAPY



Time 1



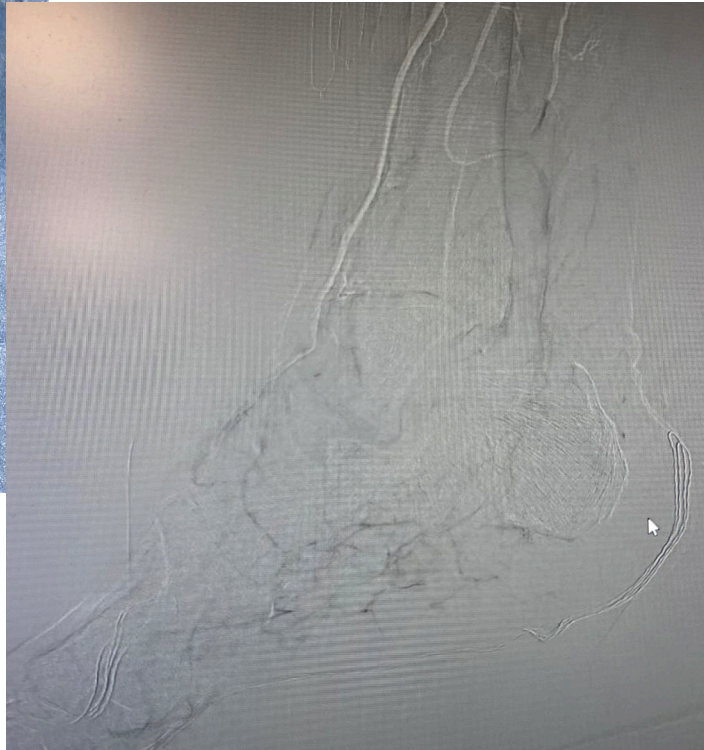
BEFORE THERAPY



POST THERAPY



BEFORE THERAPY



POST THERAPY



Conclusioni

- I pazienti trattati con terapia mostrano un significativo **miglioramento del tasso di guarigione e sopravvivenza**
- I tassi di **amputazione maggiore sono significativamente inferiore** rispetto ai dati della lettura sui pazienti gestiti con terapia convenzionale
- La terapia cellulare potrebbe essere usata con successo anche nei **pazienti molto complessi** (principalmente malattia estesa sotto la caviglia)
- La terapia cellulare potrebbe essere un **adiuvante terapeutico nei pazienti con rivascolarizzazione indiretta** e persistenza di ischemia nell'angiosoma dell'ulcera