

VIII CONGRESSO
NAZIONALE
PIEDE DIABETICO
INTERASSOCIATIVO SID-AMD

*Focus sul piede nella
gestione del diabete*

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026

HOTEL NH VILLA CARPEGNA

TERAPIA CELLULARE NELL'ISCHEMIA PERSISTENTE

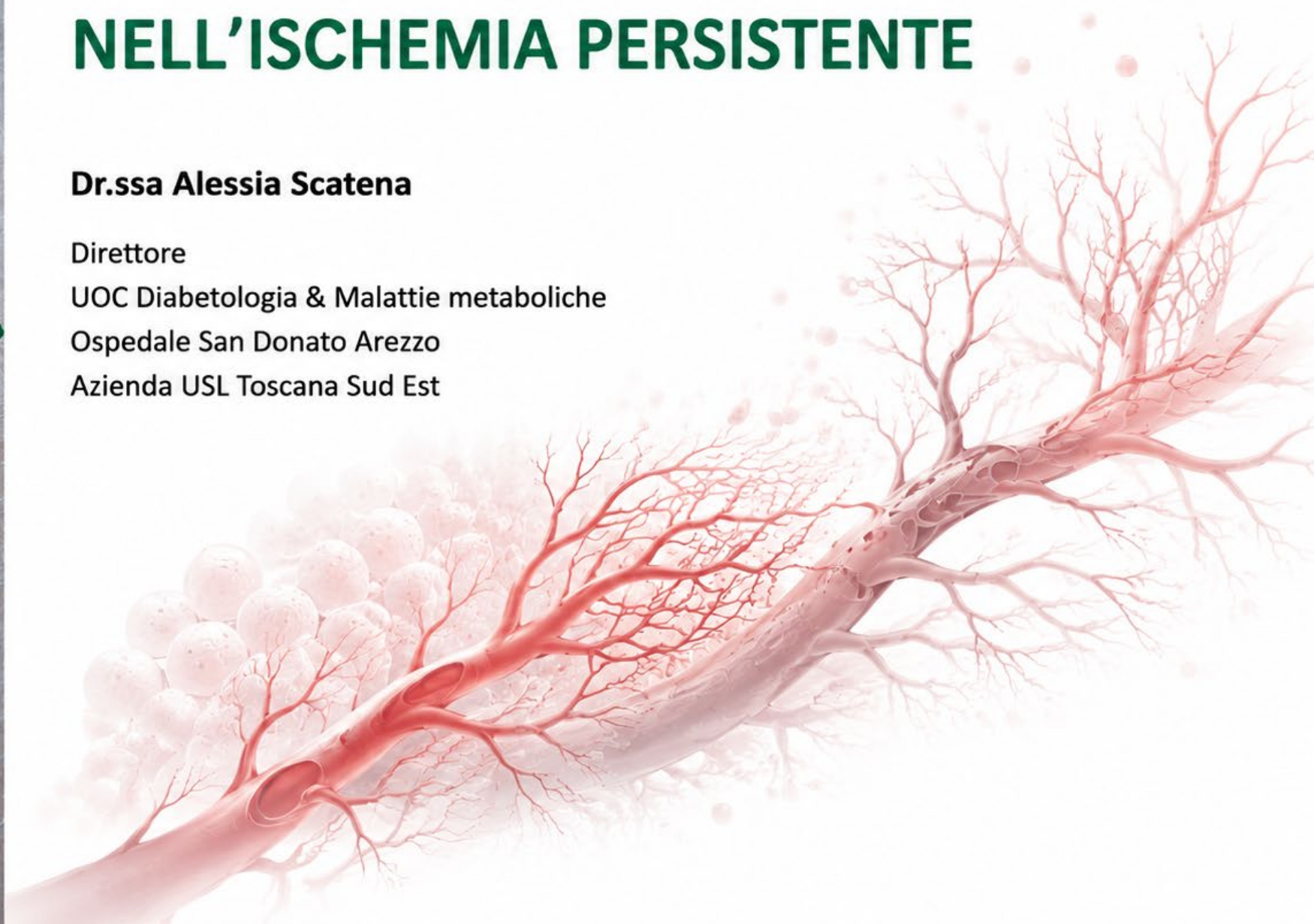
Dr.ssa Alessia Scatena

Direttore

UOC Diabetologia & Malattie metaboliche

Ospedale San Donato Arezzo

Azienda USL Toscana Sud Est



Nessun conflitto di interesse.

AGENDA

Terapia cellulare nel paziente con No-Option CLTI: *dalle basi biologiche alle prospettive future*

1



LA SFIDA CLINICA DEL NO-OPTION CLTI

- definizione
- epidemiologia
- alternative terapeutiche

2



LA RIVOLUZIONE IMMUNOCENTRICA

- dalla cellula staminale all'immunomodulazione
- razionale biologico delle PBMNC

3



LE EVIDENZE CLINICHE

- studi italiani
- meta-analisi
- fattori predittivi di risposta

4



IMPATTO ORGANIZZATIVO ED ECONOMICO

- farmacoeconomia
- approccio multidisciplinare
- linee guida

5



NUOVE PROSPETTIVE DI RICERCA

- caratterizzazione biologica dei nuovi concentrati cellulari
- biomarcatori predittivi
- studio osservazionale prospettico in corso



TAKE-HOME QUESTION

*Possiamo trasformare una terapia di salvataggio
in una strategia di medicina rigenerativa personalizzata?*

CLI NO-OPTION (NO-CLI)

“Desert Foot”

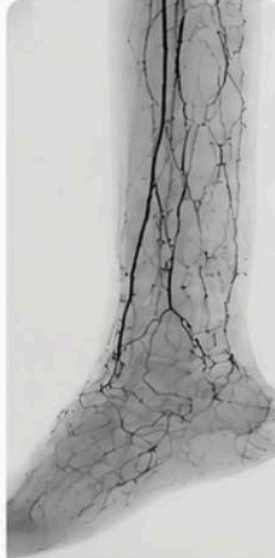
ESEMPI DI ISCHEMIA CRITICA NON RIVASCULARIZZABILE



OCCLUSIONE COMPLETA
DELL'ARTERIA TIBIALE
ANTERIORE



OCCLUSIONE DI TIBIALI
POSTERIORE E PERONEALE



MALATTIA DISTALE
DIFFUSA DEL PIEDE



NO-CLI: assenza di opzioni di
rivascolarizzazione convenzionale
percorribili per anatomia o condizioni cliniche.



Fino al **25%** dei pazienti diabetici
non è eleggibile (o **non più eleggibile**)
alla rivascolarizzazione.

Pazienti NO-CLI vs Pazienti rivascolarizzati a 1 anno



Tasso di salvataggio dell'arto

13,8%

vs

73,4%



Tasso di amputazione maggiore

30%

vs

4,5%



Tasso di mortalità

50%

vs

8,9%



I pazienti NO-CLI hanno **esiti peggiori** in termini di salvataggio dell'arto,
tasso di amputazione e mortalità.



RIFERIMENTI

Hinchliffe RJ, et al. *Diabetes Metab. Res. Rev* 2012; 28:179–217.

Caetano AP, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43:1459–1459.

Meloni M, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1745.



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA



Review

Therapeutic Alternatives in Diabetic Foot Patients without an Option for Revascularization: A Narrative Review

Gerhard Ruemenapf ^{1,*}, Stephan Morbach ² and Martin Sigl ³ 



J Clin Med.
2021; 10(12): 2488.
doi: 10.3390/jcm11082488

“Revascularization may be impossible if the patient does not offer any **no technical option** for revascularization (*no-option*), comes **too late** to avoid major amputation, or is **too sick** to indulge it.”



NO OPTION

Anatomia non trattabile



TOO LATE

Danno tissutale irreversibile



TOO SICK

Rischio procedurale proibitivo



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA
[Ruemenapf G, et al. J Clin Med. 2022 Apr 12; 11(8):2155.
doi: 10.3390/jcm11082155. PMID: 35456247; PMCID: PMC9032488].

Proposed Classification System for the No-Option Patient With Chronic Limb-Threatening Ischemia

NO-OPTION CLTI			CLINICAL ASSESSMENT	
	TYPE I	Severe and pedal occlusive disease (<i>desert foot anatomy</i>).		NO-OPTION
	TYPE II	Lack of suitable venous conduit for bypass in the setting of an acceptable target for bypass.		ENDOVASCULAR APPROACH?
	TYPE III	Extensive tissue loss with exposure of vital structures that renders salvage impossible .		NO-OPTION
	TYPE IV	Advanced medical comorbidities for which available revascularization options would pose a prohibitive risk .		ENDOVASCULAR APPROACH?
	TYPE V	Presence of a non-functional limb .		PAIN? LIFE THREATENING?



This classification integrates **anatomic, clinical and prognostic factors** to identify patients in whom conventional revascularization is not possible, ineffective, or carries a disproportionate risk.



REFERENCE

Kim TI, Vartanian SS, Schneider PA.
A Review and Proposed Classification System for the No-Option Patient With Chronic Limb-Threatening Ischemia.
Journal of Endovascular Therapy. 2020;28(2):183-193. doi: 10.1177/1526602820963911



No Option CLI (NO - CLI)

Eur J Vasc Endovasc Surg (2019) 58, S1–S109

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia

Michael S. Conte, MD, Co-Editor ^{a,*}, Andrew W. Bradbury, MD, Co-Editor ^b, Philippe Kolh, MD, Co-Editor ^c, John V. White, MD, Steering Committee ^d, Florian Dick, MD, Steering Committee ^e, Robert Fitridge, MBBS, Steering Committee ^f, Joseph L. Mills, MD, Steering Committee ^g, Jean-Baptiste Ricco, MD, Steering Committee ^h, Kalkunte R. Suresh, MD, Steering Committee ⁱ, M. Hassan Murad, MD, MPH ^j, Victor Aboyans ^k, Murat Aksoy ^l, Vlad-Adrian Alexandrescu ^m, David Armstrong ⁿ, Nobuyoshi Azuma ^o, Jill Belch ^p, Michel Bergoeing ^q, Martin Bjorck ^r, Nabil Chakfé ^s, Stephen Cheng ^t, Joseph Dawson ^u, Eike S. Debus ^v, Andrew Dueck ^w, Susan Duval ^x, Hans H. Eckstein ^y, Roberto Ferraresi ^z, Raghvinder Gambhir ^{aa}, Mauro Garguilo ^{ab}, Patrick Geraghty ^{ac}, Steve Goode ^{ad}, Bruce Gray ^{ae}, Wei Guo ^{af}, Prem C. Gupta ^{ag}, Robert Hinchliffe ^{ah}, Prasad Jetty ^{ai}, Kimihiro Komori ^{aj}, Lawrence Lavery ^{ak}, Wei Liang ^{al}, Robert Lookstein ^{am}, Matthew Menard ^{an}, Sanjay Misra ^{ao}, Tetsuro Miyata ^{ap}, Greg Moneta ^{aq}, Jose A. Munoz Prado ^{ar}, Alberto Munoz ^{as}, Juan E. Paolini ^{at}, Manesh Patel ^{au}, Frank Pomposelli ^{av}, Richard Powell ^{aw}, Peter Robless ^{ax}, Lee Rogers ^{ay}, Andres Schanzer ^{az}, Peter Schneider ^{ba}, Spence Taylor ^{bb}, Melina V. De Ceuja ^{bc}, Martin Veller ^{bd}, Frank Vermassen ^{be}, Jinsong Wang ^{bf}, Shenming Wang ^{bf}: GVG Writing Group for the Joint Guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS), and World Federation of Vascular Societies (WFVS)

«Lack of a target artery crossing the ankle and absence of a suitable pedal or plantar artery target in a patient with WIfI 3 e 4»

“No-option” anatomy

The majority of CLTI patients are anatomically suitable for revascularization, and establishing direct in-line flow to the foot is the primary technical goal. One important exception is ischemic rest pain, for which correction of inflow disease alone or treatment of FP disease even without continuous tibial runoff to the foot may provide relief of symptoms. This may also be the case in patients presenting with minor degrees of tissue loss (eg, WIfI stage 2). Thus, the definition of a no-option anatomic pattern of disease is dependent on clinical context. Lack of a target artery crossing the ankle and absence of a suitable pedal or plantar artery target (eg, GLASS P2 modifier) may be considered no-option disease patterns in patients with advanced CLTI (eg, WIfI stages 3 and 4). Angiography may occasionally fail to detect a patent distal artery target, and there are reports of successful tibial and pedal bypass grafting based on exploration of an artery identified on Doppler ultrasound examination that was not identified on contrast arteriography.^{419,420} Careful selection and experienced surgical judgment are required before proceeding to surgery in such instances.

BAD Transmission and SAD distribution

1915 limbs of 1613 pts
(502 females,
mean age 72.4 ± 10.8 y)

SAD was present in
414 patients
(25.2%)

SAD was associated with:
diabetes and dialysis (OR=4.85)
dialysis (OR=3.60)
diabetes only (OR=1.70)
Underweight (OR=1.10)
while women and tobacco smokers
were less likely to have SAD
(women: OR=0.68)
(tobacco use: OR=0.54; p<0.01)

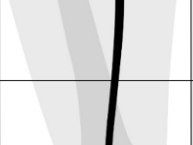
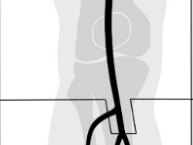
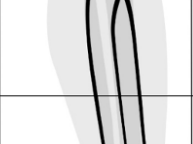
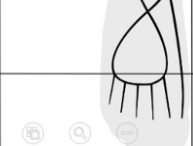
Aggregated segments		Prevalence of disease (%)	Risk factors for CLI Odds Ratio (95% CI)
ATG		9.8	0.53 (0.26 - 1.1)
SFA		45.5	0.51 (0.29 - 0.89)
P-TPT		46.3	1.17 (0.68 - 2.01)
Prox BTK vessels		0 artery 14.3 1 artery 24.3 2 arteries 37.7 3 arteries 23.7	0 artery ref. 1 artery 1.7 (0.76 - 3.83) 2 arteries 1.86 (0.72 - 4.83) 3 arteries 4.84 (1.12 - 20.88)
Dist BTK vessels		0 artery 13.2 1 artery 25.5 2 arteries 44.9 3 arteries 16.4	0 artery ref. 1 artery 1.69 (0.74 - 3.87) 2 arteries 5.81 (1.91 - 17.62) 3 arteries 5.71 (1.03 - 31.78)
Big FAD		0 artery 27.9 1 artery 20.2 2 arteries 31.5 3 arteries 20.4	Any of Plantars, Dorsalis Pedis and SAD 13.25 (1.69 - 104.16)
SAD		25,1	

Table 4. Risk factors for Critical Limb Ischemia

Characteristics	Odds Ratio (95% CI)		
	Model 1	Model 2	Model 3
Age	-	1,03 (1,01 - 1,06)	1.02 (0.99 - 1.04)
Male Sex	-	1,12 (0,62 - 2,02)	0.93 (0.49 - 1.75)
BMI			
Obesity	-	0,67 (0,23 - 1,95)	0.54 (0.19 - 1.58)
Overweight	-	0,53 (0,19 - 1,49)	0.63 (0.21 - 1.89)
Normal weight	-	ref.	ref.
Underweight	-	0,55 (0,20 - 1,52)	0.60 (0.21 - 1.69)
Hypertension	-	0,81 (0,45 - 1,46)	0.92 (0.50 - 1.69)
Smoke	-	0,53 (0,29 - 0,98)	0.65 (0.33 - 1.26)
End Stage Renal Disease and Diabetes	-		
Both Dialysis & Diabetes	-	4,87 (1,73 - 13,7)	4,22 (1,43 - 12,44)
Only Diabetes	-	4,77 (2,75 - 8,28)	3,46 (1,89 - 6,34)
Only Dialysis	-	3,79 (1,06 - 13,62)	2.4 (0.62 - 9.25)
No Dialysis Nor Diabetes	-	ref.	ref.
PAD Localization			
ATG	-	-	0.53 (0.26 - 1.1)
SFA	-	-	0.51 (0.29 - 0.89)
P-TPT	-	-	1.17 (0.68 - 2.01)
Proximal BTK Vessels Disease (n. of arteries with PAD)			
0 Artery	-	-	ref.
1 Artery	-	-	1.7 (0.76 - 3.83)
2 Arteries	-	-	1.86 (0.72 - 4.83)
3 Arteries	-	-	4.84 (1.12 - 20.88)
Distal BTK Vessels Disease (n. of arteries with PAD)			
0 Artery	-	-	ref.
1 Artery	-	-	1.69 (0.74 - 3.87)
2 Arteries	-	-	5.81 (1.91 - 17.62)
3 Arteries	-	-	5.71 (1.03 - 31.78)
Foot Arteries			
No disease	ref.	ref.	ref.
Any of Plantars, Dorsalis Pedis - No SAD	4,3 (2,73 - 6,79)	3,03 (1,86 - 4,94)	1.06 (0.58 - 1.95)
Any of Plantars, Dorsalis Pedis and SAD	78,28 (10,7 - 572,73)	53,38 (7,17 - 397,63)	13,25 (1,69 - 104,16)

Article

Characteristics and Outcome for Persons with Diabetic Foot Ulcer and No-Option Critical Limb Ischemia

Marco Meloni ^{1,*}, Valentina Izzo ¹, Valerio Da Ros ², Daniele Morosetti ², Matteo Stefanini ³, Enrico Brocco ⁴, Laura Giurato ¹, Roberto Gandini ⁵ and Luigi Uccioli ¹

Variables	All Sample (n = 239)	ST-CLI (n = 179)	NO-CLI (n = 60)	p-Values
Age (years)	68.8 ± 9.6	68.7 ± 9.4	69 ± 10.3	0.8
Sex (man)	173 (72.4%)	127 (70.9%)	46 (76.7%)	0.3
Diabetes type (1)	26 (10.9%)	16 (9%)	10 (16.7%)	0.8
Diabetes type (2)	213 (89.1%)	163 (91%)	50 (83.3%)	0.06
Diabetes duration (years)	21.4 ± 12	21.1 ± 11.8	22.1 ± 13	0.5
HbA1c (%) (mmol/mol)	(7.9 ± 4.2) (63 ± 22)	(7.9 ± 4.2) 63 ± 22	(8 ± 4.3) 64 ± 23	0.6
Hypertension	207 (86.6%)	163 (91.1%)	44 (73.3%)	0.001
Dyslipidaemia	161 (67.3%)	113 (63.8%)	42 (75%)	0.1
LDL cholesterol (mg/dL)	66 ± 19	70 ± 16	35 ± 17	0.0004
Ischemic heart disease	158 (66.1%)	110 (62.1%)	48 (80%)	0.008
Heart failure	96 (40.1%)	58 (32.4%)	38 (63.3%)	<0.0001
CVD	38 (15.9%)	24 (13.7%)	14 (23.3%)	0.09
ESRD	82 (34.3%)	46 (25.7%)	36 (60%)	<0.0001
Active smoking habit	23 (9.6%)	17 (9.7%)	6 (10%)	0.9
Anemia	190 (79.5%)	136 (76%)	54 (90%)	0.01
CRP	68 ± 52	66 ± 55	73 ± 44	0.4
Ulcer characteristics				
Dimension (>5 cm ²)	158 (66.1%)	116 (64.8%)	42 (70%)	0.4
Infection	165 (69%)	127 (70.9%)	38 (63.3%)	0.2
Gangrene	169 (70.7%)	121 (67.6%)	48 (80%)	0.06
Osteomyelitis	124 (51.9%)	90 (50.3%)	34 (56.7%)	0.4
Heel location	56 (23.4%)	34 (19%)	22 (36.7%)	0.006

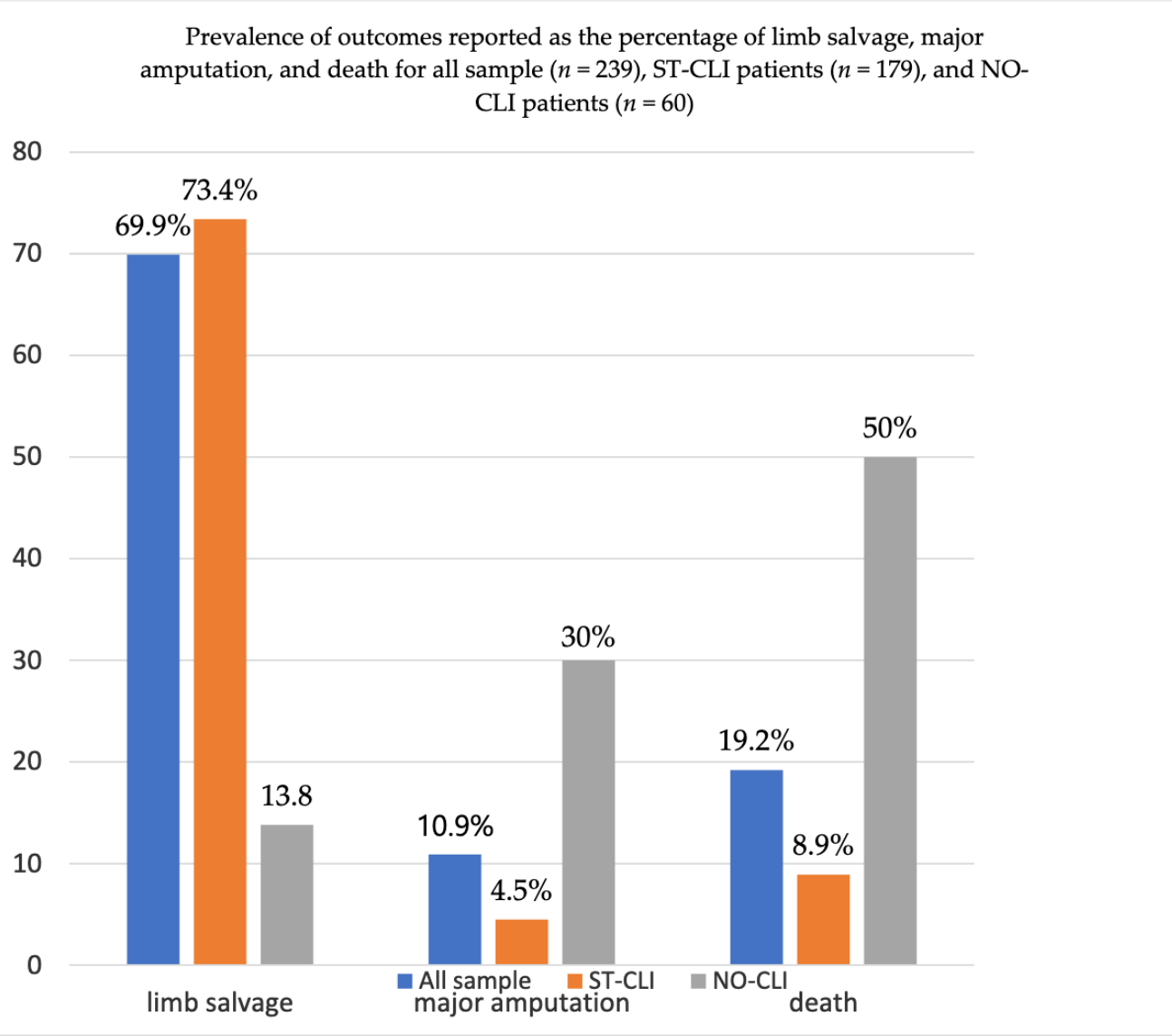
Variable	All Sample (n = 239)	ST-CLI (n = 179)	NO-CLI (n = 60)	p-Values
Vessels affected (n)	4.3 ± 1.7	4 ± 1.5	5.2 ± 1.6	<0.0001
Iliac arteries (n) (%)	6 (2.5%)	4 (2.2%)	2 (3.3%)	0.6
CFA	2 (0.8%)	2 (1.1%)	0 (0%)	0.3
Profunda artery	6 (2.5%)	6 (3.3%)	0 (0%)	0.06
SFA	193 (80.7%)	143 (79.9%)	50 (83.3%)	0.5
Popliteal artery	79 (33%)	57 (31.8%)	22 (36.7%)	0.4
TPT	84 (35.1%)	54 (30.2%)	30 (50%)	0.006
ATA	204 (85.3%)	148 (82.7%)	56 (93.3%)	0.03
Peroneal artery	128 (53.5%)	86 (48%)	42 (70%)	0.002
PTA	188 (78.7%)	132 (73.7%)	56 (93.3%)	0.0005
BTA arteries	114 (47.7%)	70 (39.1%)	44 (73.3%)	<0.0001
Pedal artery	78 (32.6%)	44 (24.6%)	34 (56.7%)	<0.0001
Plantar arteries	78 (32.6%)	50 (27.9%)	28 (46.7%)	0.008
Baseline TcPO ₂ (mmHg)	16 ± 10	18 ± 10	12 ± 9	0.0001
TcPO ₂ at 1 month (mmHg)	43 ± 13	46 ± 12	33 ± 12	<0.0001

Meloni M, et al. *J Clin Med* 2020, 9:3745.

Article

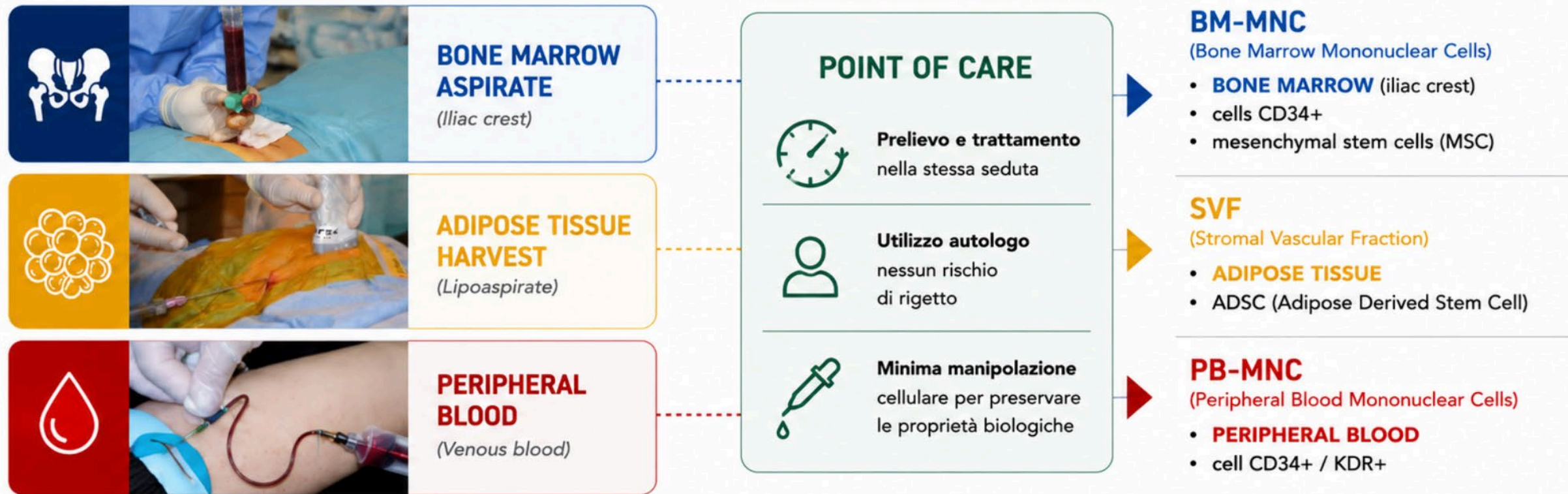
Characteristics and Outcome for Persons with Diabetic Foot Ulcer and No-Option Critical Limb Ischemia

Marco Meloni ^{1,*}, Valentina Izzo ¹, Valerio Da Ros ², Daniele Morosetti ², Matteo Stefanini ³, Enrico Brocco ⁴, Laura Giurato ¹, Roberto Gandini ⁵ and Luigi Uccioli ¹



AUTOLOGOUS CELLULAR THERAPY POINT OF CARE (POC)

Tre fonti cellulari autologhe per promuovere angiogenesi e rigenerazione tissutale



OBIETTIVO: stimolare angiogenesi, immunomodulazione e rigenerazione nei pazienti No-Option CLTI



RIFERIMENTO

Troisi N, D'Oria M, Fernandes E, et al. International Union of Angiology Position Statement on no-option chronic limb threatening ischemia. *International Angiology*. 2022 Oct;41(5):382-404. doi: 10.23736/S0392-9590.22.04933-1. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36053161.

VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO
Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD



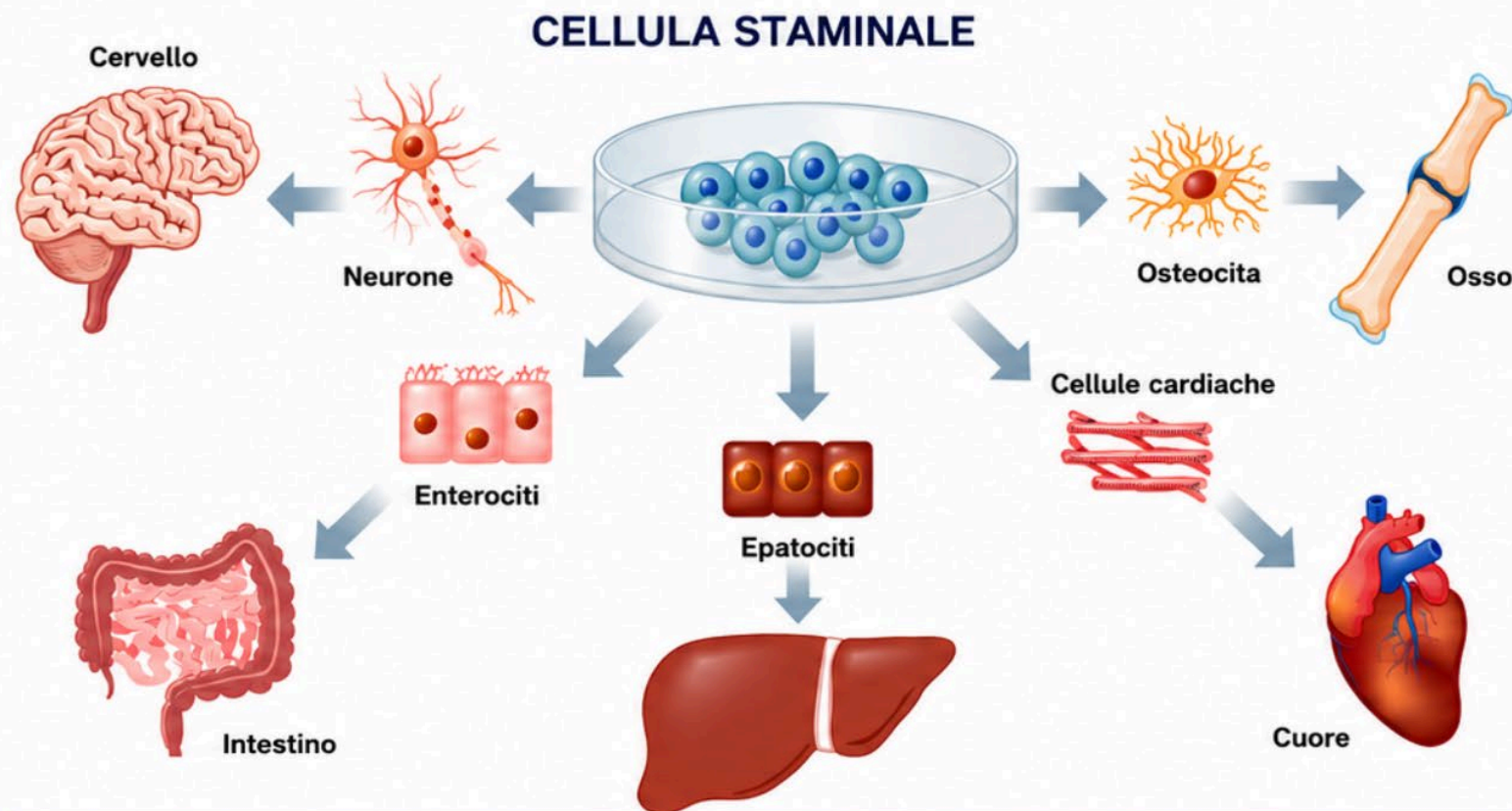
18-20 GIUGNO 2026



ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA

VECCHIA STRATEGIA

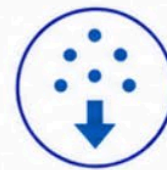
Differenziazione delle cellule staminali nella terapia rigenerativa



- Najar M, et al Insights into inflammatory priming of mesenchymal stromal cells: functional biological impacts. *Inflamm Res*. 2018
- Pajarinen et al Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. *Biomaterials* 2018
- Tums et al The dying stem cell hypothesis: Immune modulation as a novel mechanism for progenitor cell therapy in cardiac muscle. *In Journal of the American College of Cardiology* 2005



- Le cellule staminali mesenchimali (MSC) non si differenziano *in vivo* ma solo *in vitro*.



- La mancanza di differenziazione dipende da una riduzione dell'effetto paracrino a causa dell'infiammazione.



- Nei pazienti diabetici midollo osseo e tessuto adiposo sono **fortemente infiammati** e la capacità rigenerativa è **ridotta**.



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO
SID-AMD



18-20 GIUGNO 2026



ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA

DALL'ARTERIA AL MIDOLLO OSSEO

La PAD diabetica è una malattia della riparazione tissutale

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

Volume 40, Issue 1, January 2020; Pages 34-44

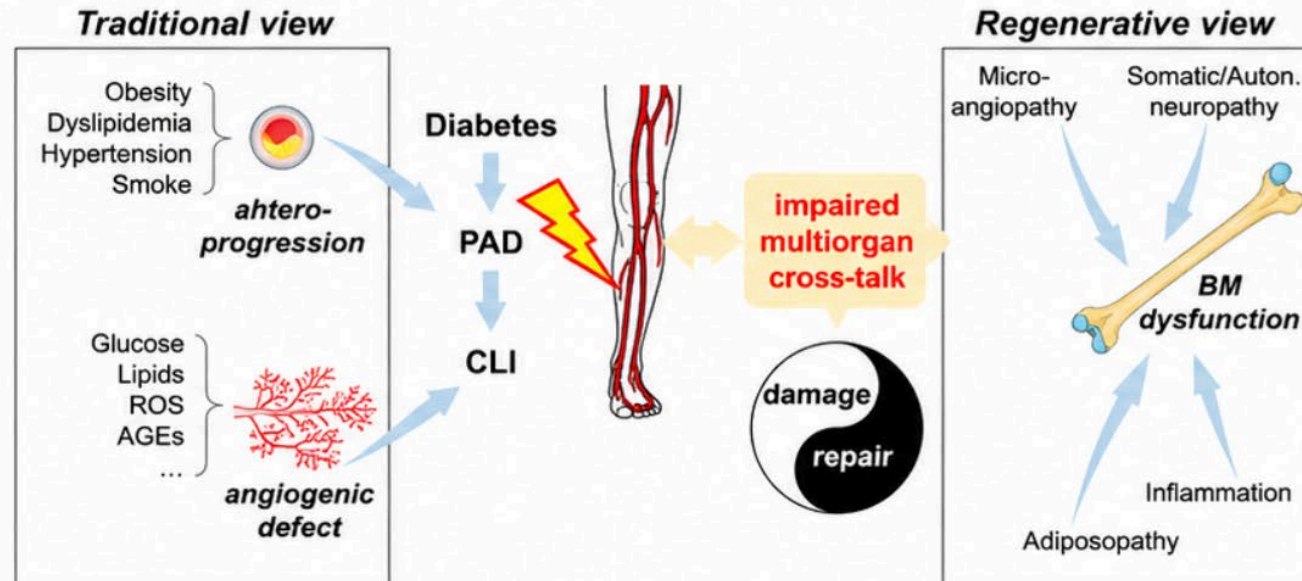
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312863>



ATVB IN FOCUS: PERIPHERAL ARTERY DISEASE

Impaired Regeneration Contributes to Poor Outcomes in Diabetic Peripheral Artery Disease

Gian Paolo Fadini, Gaia Spinetti, Marianna Santopaolo, and Paolo Madeddu



L'articolo di Fadini (2020) propone una nuova visione della **PAD diabetica**, non più considerata solo come espressione di aterosclerosi, ma come **malattia della riparazione**.

Nel modello tradizionale, i fattori di rischio cardiovascolare inducono atero-progressione e difetto angiogenico, portando a PAD e CLI.

Nel modello rigenerativo, il diabete determina una disfunzione multiorgano con coinvolgimento del **midollo osseo**, che diventa il **nodo centrale** del sistema di riparazione.

Il midollo osseo diabetico è caratterizzato da:

- **alterazioni strutturali:** rarefazione microvascolare e ridotta perfusione
- **alterazioni cellulari:** riduzione di EPC, CD34+ e progenitori proangiogenici, cellule meno mobili ed efficaci
- **alterazioni infiammatorie:** flogosi cronica e attivazione mieloide
- **alterazioni metaboliche:** infiltrazione adiposa e adiposopatia midollare

Queste alterazioni causano **impaired multiorgan cross-talk**, con ridotta mobilitazione dei progenitori e scarsa risposta riparativa (**MOBILOPATHY**).



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

**INTERASSOCIATIVO
SID-AMD**

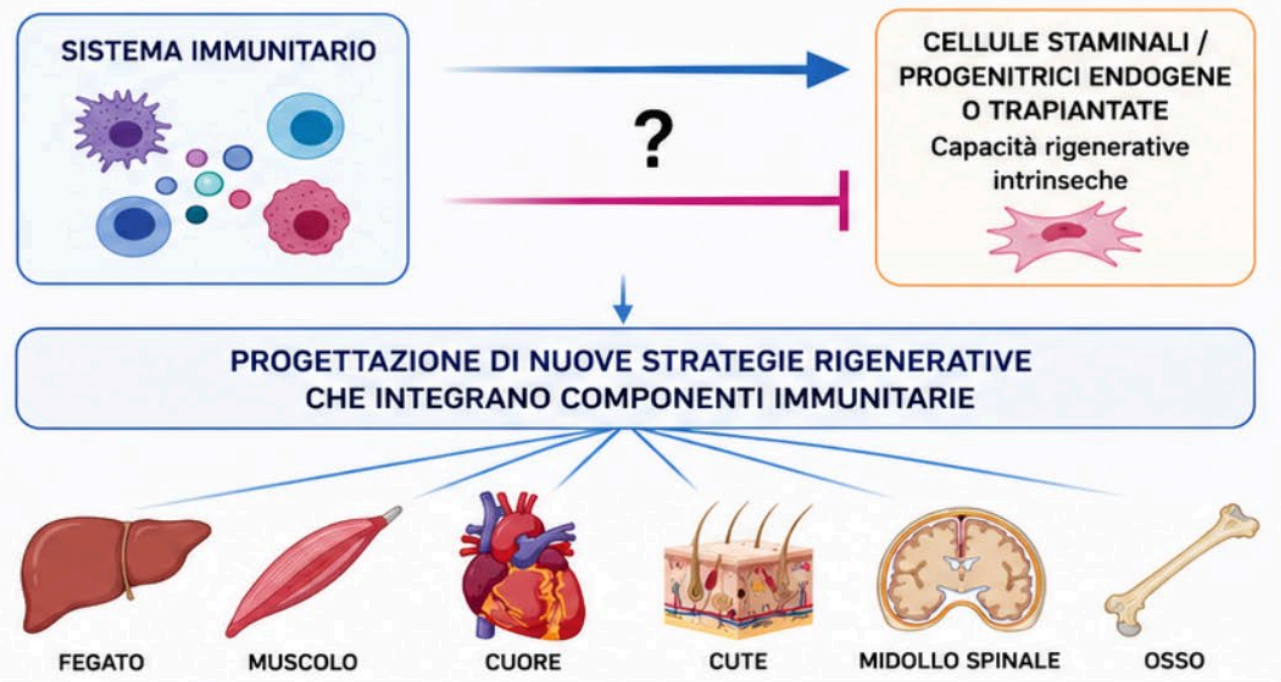


18-20 GIUGNO 2026



ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA

NUOVA STRATEGIA - LA RIVOLUZIONE IMMUNOCENTRICA

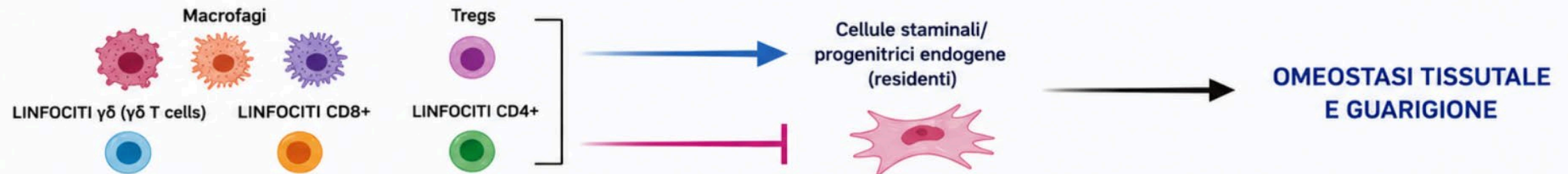


Numerose cellule immunitarie hanno dimostrato di **modulare** l'attività delle cellule staminali autologhe nel processo di riparazione tissutale.



Queste evidenze pongono il **sistema immunitario al centro** del processo di riparazione perché è in grado di **interrompere l'infiammazione** e **stimolare la rigenerazione** tissutale attraverso le cellule staminali residenti.

A. MODULAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI/PROGENITRICI DA PARTE DELLE CELLULE IMMUNITARIE



Mahmoudpour SH, et al. Modulation of the Regenerative Activity of Stem and Progenitor Cells by Immune Cells. *Stem Cell Transl Med* 1–11 (2022).



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO
Focus sul piede nella gestione del diabete

**INTERASSOCIATIVO
SID-AMD**



18-20 GIUGNO 2026



ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA

LA RIVOLUZIONE IMMUNOCENTRICA NEL PIEDE DIABETICO

Quando l'infiammazione non si spegne, la guarigione si arresta

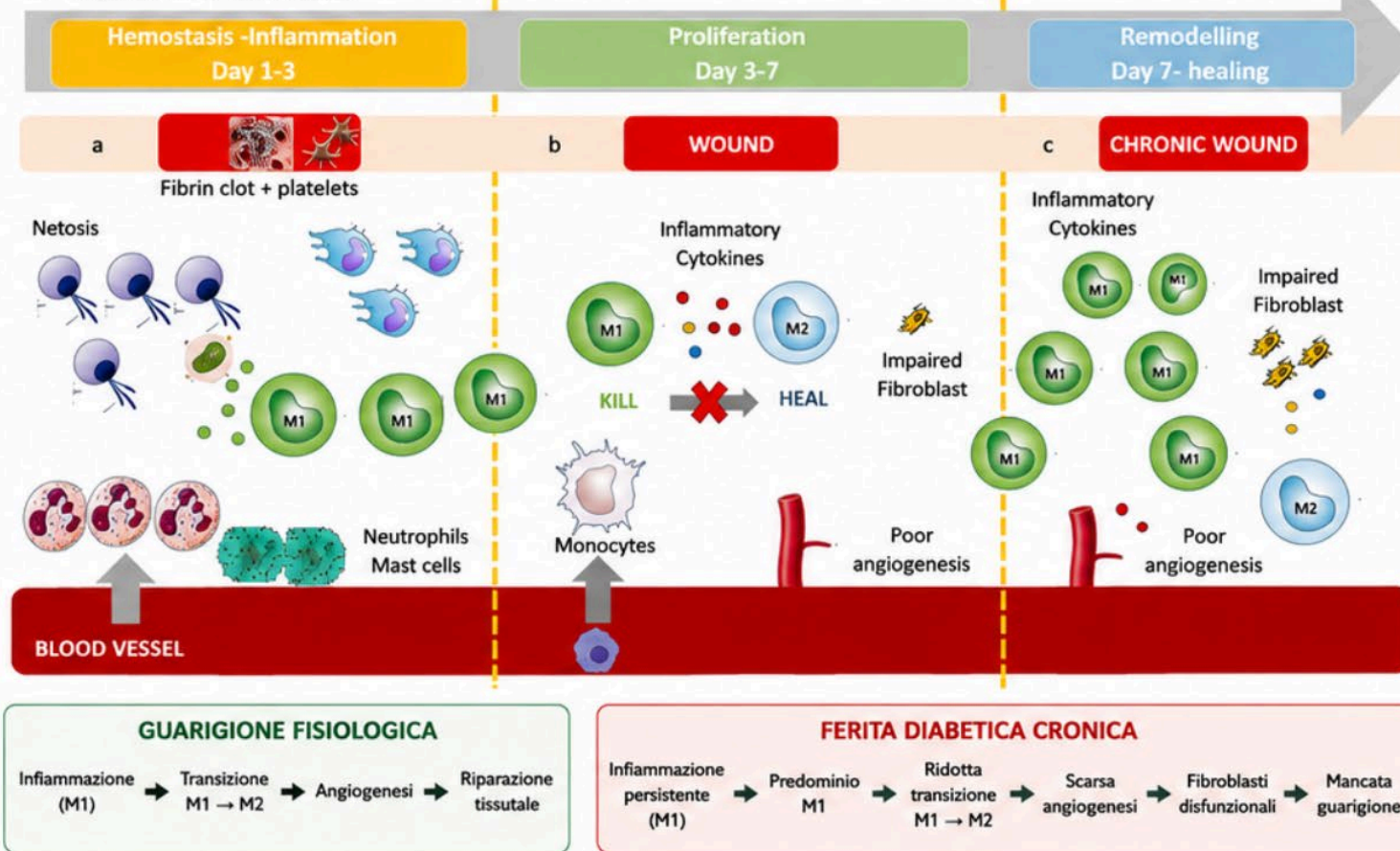
Review

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,*}

Journal of Clinical Medicine. 2022;11:889.

B- DIABETIC WOUND



IL MESSAGGIO CHIAVE

- ✓ Il sistema immunitario coordina la guarigione
- ✓ Il macrofago è il principale regolatore della riparazione
- ✓ La transizione M1 → M2 è essenziale
- ✗ Nel diabete questa transizione è compromessa
- ✗ L'infiammazione diventa cronica
- ✗ La ferita evolve verso la cronicizzazione



Nel piede diabetico il problema non è soltanto l'ischemia.
È il fallimento della risoluzione dell'infiammazione.





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

Studio di coorte
retrospettivo

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



Obiettivo dello studio

Valutare l'efficacia delle cellule mononucleari del sangue periferico autologhe (A-PBMNC) nei pazienti diabetici con ischemia critica degli arti inferiori senza opzioni di rivascolarizzazione (No-CLI) e ulcere del piede diabetico (DFUs), rispetto allo standard di cura.



Materiali e Metodi

Dal gennaio 2016 al febbraio 2019 sono stati arruolati **76 pazienti** No-CLI con ulcere del piede diabetico (DFUs), non candidabili alla rivascolarizzazione (ESVS/ESC).

- ✓ Tutti i pazienti sono stati trattati con **3 impianti seriali (8–12 ml ciascuno)** di A-PBMNC, ottenute mediante filtrazione selettiva di 100 ml di sangue periferico.
- ✓ Nei pazienti con **miglioramento della TcpO₂**,
- ✓ è stato eseguito un intervento di chirurgia del piede **al terzo impianto**.

J. Clin. Med. 2021, 10(10), 2213; <https://doi.org/10.3390/jcm10102213>



Gennaio 2014 – Settembre 2016

Gruppo Controllo Standard di Cura

(n = 38)

Standard di cura per il diabete:
medicazioni/carico off-loading
terapia sistemica
secondo le linee guida
IWGDF

Chirurgia di
risparmio del piede

Follow-up: 1, 3, 6, 12, 18, 24 mesi

Outcome primari: amputazione, mortalità, guarigione

Outcome secondari: TcpO2, tempo di guarigione, dolore a riposo

Ottobre 2016 – Febbraio 2019

Gruppo PBMNC

(n = 38)

Standard di cura per il diabete:
medicazioni/carico off-loading
terapia sistemica
secondo le linee guida
IWGDF

Chirurgia di
risparmio del piede
(n = 27)

PBMNC
1°-2°-3°
impianto



OUTCOME PRIMARI

- Amputazione
- Mortalità
- Tasso di guarigione



OUTCOME SECONDARI

- TcpO2
- Tempo di guarigione
- Dolore a riposo

Scatena A, Petruzzi P, Maioli F, Lucaroni F, Ambrosone C, Ventoruzzo G, Liistro F, Tacconi D, Di Filippi M, Attempati N, Palombi L, Ercolini L e Bolognese L. *J Clin Med.* 2021;10(10):2213. <https://doi.org/10.3390/jcm10102213>



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

**INTERASSOCIATIVO
SID-AMD**



18-20 GIUGNO 2026

ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA

OUTCOME PRIMARI

PBMNC e salvataggio d'arto nel paziente No-Option CLTI



AMPUTAZIONE MAGGIORE

PBMNC vs CONTROLLO
10.5% vs **34.2%**

$p = 0.0037$



SOPRAVVIVENZA A 24 MESI

PBMNC vs CONTROLLO
80% vs **20%**

$p < 0.001$

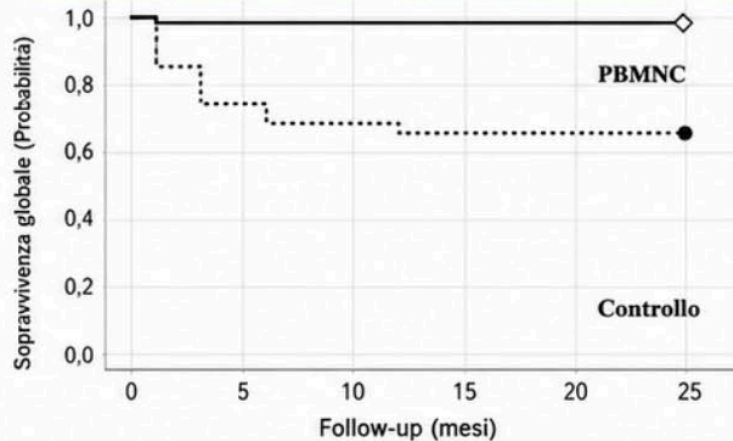


GUARIGIONE

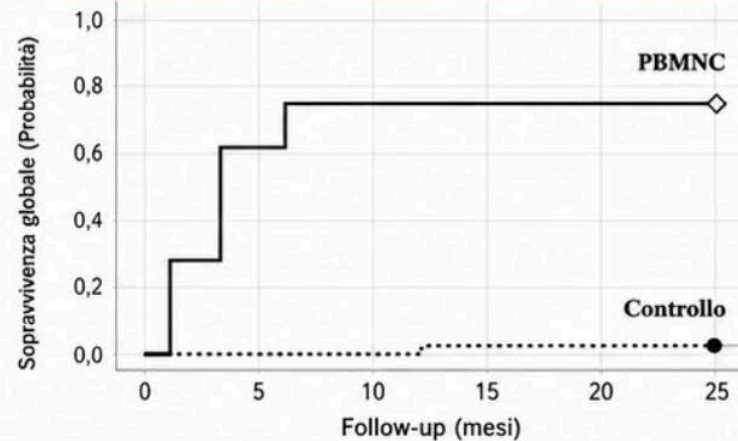
PBMNC vs CONTROLLO
86.8% vs **2.6%**

$p < 0.001$

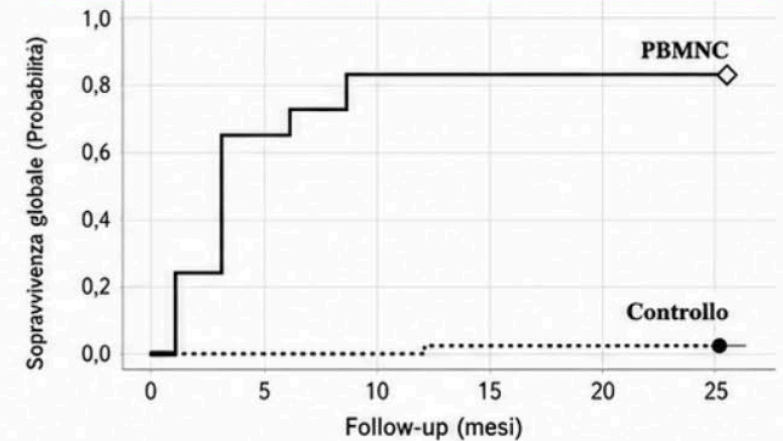
AMPUTAZIONE



SOPRAVVIVENZA



GUARIGIONE



RISULTATO CLINICO

Nei pazienti diabetici con No-Option CLTI, il trattamento con PBMNC si associa a una significativa **riduzione delle amputazioni maggiori**, a un **incremento della sopravvivenza** e a un **più elevato tasso di guarigione** delle ulcere.

Scatena A, Petruzzi P, Maioli F, et al. Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Salvage in Diabetic Foot Patients with No-Option Critical Limb Ischemia. *J Clin Med.* 2021;10:2213.

VIII CONGRESSO NAZIONALE **PIEDE DIABETICO**

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO
SID-AMD



18-20 GIUGNO 2026



ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA

OUTCOME SECONDARI

Miglioramento della perfusione, guarigione e sicurezza



TAKE HOME MESSAGE

Il trattamento con PBMNC **migliora la perfusione** tissutale, **accelera la guarigione** delle ulcere e presenta un **eccellente profilo di sicurezza**.

Scatena A, Petruzzi P, Maioli F, et al. *Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells for Limb Salvage in Diabetic Foot Patients with No-Option Critical Limb Ischemia*. *J Clin Med*. 2021;10:2213.

VIII CONGRESSO NAZIONALE

Focus sul piede nella gestione del diabete

PIEDE DIABETICO

INTERASSOCIATIVO
SID-AMD



18-20 GIUGNO 2026



ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA

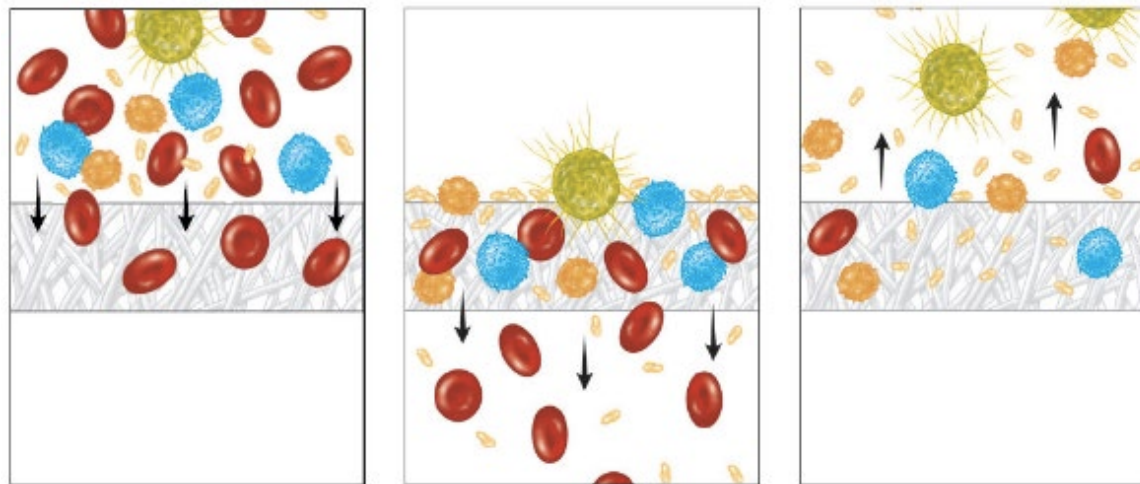
1.



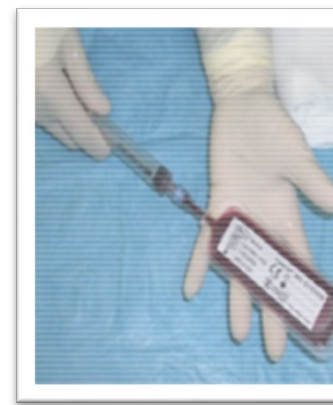
2.



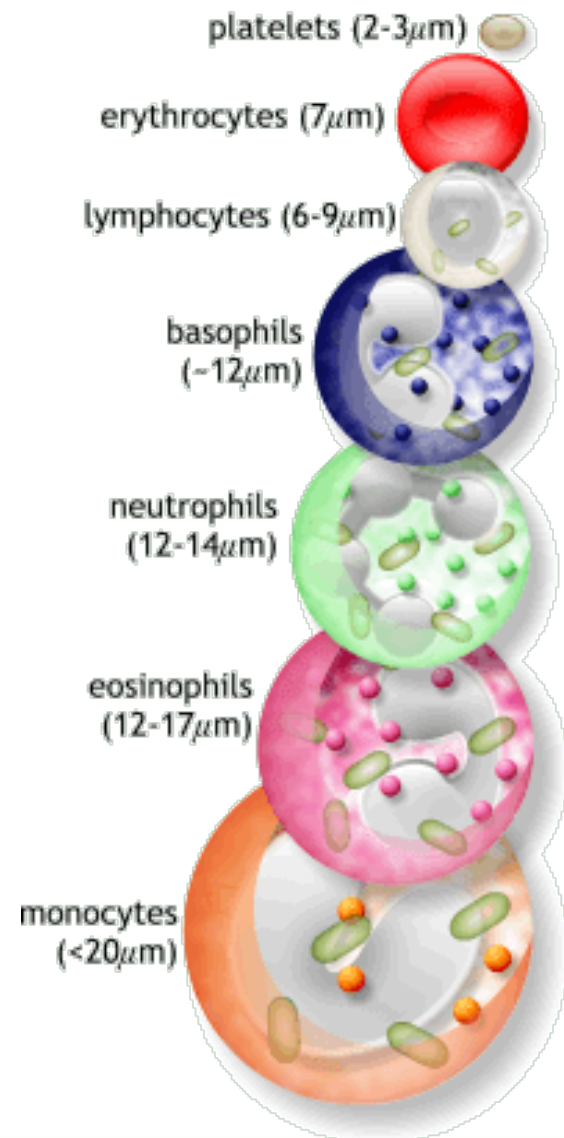
3.



4.



- no centrifuge
- 10-15 min procedure







O.C., 64 aa,

DM in basal-bolus

IRC in dialisi

NO-CLI per Calcificazioni



No-Option per calcificazioni
3 impianti di A-PBMNC
Luglio 2024 – Amputazione di Chopart open con SSD

A. N. P.
74 anni,





August 2024
Necrosi and ricomparsa
di dolore a riposo



Settembre 2024
4° impianto
Debridement e NPWT



Dicembre 2024



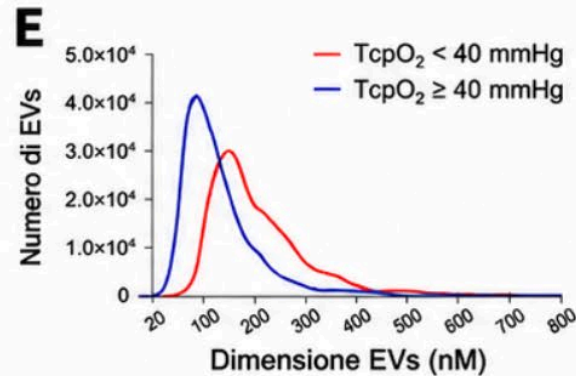
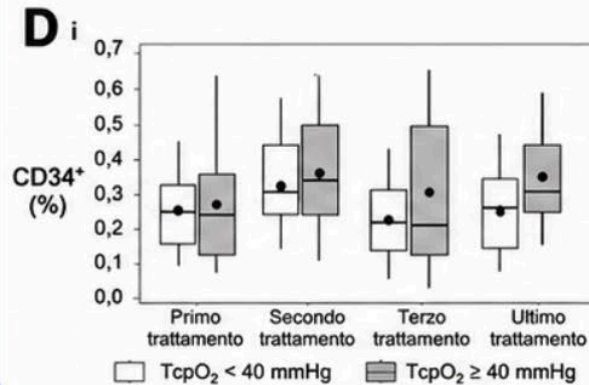
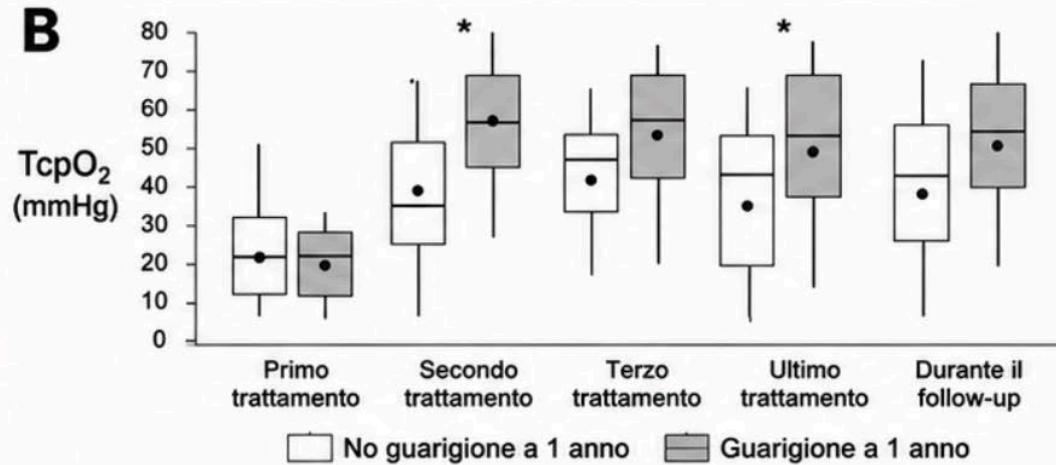
Gennaio 2025



Terapia PBMNC: risultati prospettici e biomarcatori di risposta

50 pazienti con No-Option CLTI e ulcere diabetiche severe

Biomarcatori associati alla risposta clinica



**SALVATAGGIO
D'ARTO**

Amputazione
a 1 anno

16%

50 pazienti



SOPRAVVIVENZA

Follow-up
mediano 1,5 anni

88%



GUARIGIONE

Con recupero
della deambulazione

60%



MIGLIORAMENTO DELLA PERFUSIONE

TcpO₂ **17 → 39 mmHg**
p < 0.0001



POSSIBILE BIOMARCATORE DI RISPOSTA

I pazienti che raggiungevano

TcpO₂ ≥ 40 mmHg

presentavano una maggiore concentrazione basale di
vescicole extracellulari (EVs).



La terapia PBMNC migliora significativamente la **perfusione tissutale** e consente elevati tassi di **salvataggio d'arto**, **guarigione** e **sopravvivenza** nei pazienti con No-Option CLTI.

Panunzi A, Madotto F, Sangalli E, et al.
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.
Cardiovasc Diabetol. 2022;21:196.

VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO
Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD



18-20 GIUGNO 2026



ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA

Article

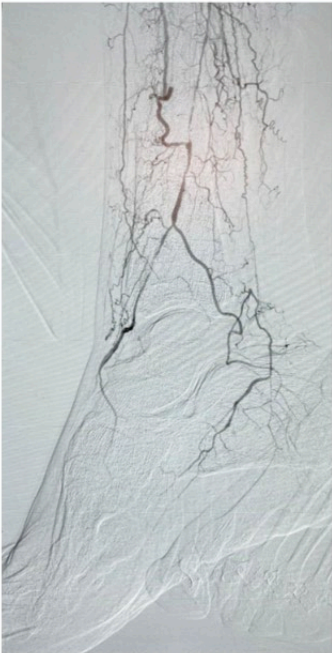
Peripheral Blood Mononuclear Cells: A New Frontier in the Management of Patients with Diabetes and No-Option Critical Limb Ischaemia

Marco Meloni ^{1,2,*}, Laura Giurato ³, Aikaterini Andreadi ^{1,2}, Ermanno Bellizzi ^{1,2}, Alfonso Bellia ^{1,2}, Davide Lauro ^{1,2} and Luigi Uccioli ^{3,4}

Table 2. Description of foot angiosomes and targeted arteries for cell injection according to the wound location.

Foot Angiosome and Anatomical Vascular Site of Cell Injection		Wound Location
Posterior tibial artery		
(1)	The posterior medial malleolar artery and posterior medial calcaneal artery;	• The medial–plantar surface of the heel; • The medial column and medial–plantar surface of the midfoot and forefoot, the plantar surface of the hallux, and the medial–plantar surface of the 2nd toe; • The lateral column and lateral–plantar surface of the midfoot and forefoot, the lateral plantar surface of the 2nd toe, the plantar surface of the 3rd and 4th toe, and the plantar and lateral surface of the 5th toe.
(2)	The medial plantar artery;	
(3)	The lateral plantar artery.	
Anterior tibial artery		
(1)	The pedal artery and its branches (arcuate artery and intermetatarsal arteries).	• The dorsum of the foot, the dorsal surface of the toes, and the dorsal perimalleolar area.
Peroneal artery		
(1)	The distal part (below the ankle) of the peroneal artery;	• The lateral and plantar surface of the heel; • The lateral surface of the rearfoot extended until the proximal 5th metatarsal and superiorly until the lateral malleolus.
(2)	The lateral calcaneal branch of the peroneal artery.	

«60 pts with neuro-ischaemic DFUs and NO-CLI who had unsuccessful revascularization below the ankle (BTA) and persistence of foot ischaemia defined by TcPO2 values less than 30 mmHg»



a



b

J. Clin. Med. 2023, 12, 6123. <https://doi.org/10.3390/jcm12196123>



Table 4. Primary outcomes of the whole population.

Primary Outcomes	Value
Healed and survived n (%)	38 (69.1)
Healed and deceased n (%)	2 (3.6)
Not healed and deceased n (%)	6 (10.9)
Not healed and amputated n (%)	9 (16.4)

Secondary Outcomes	Before PB-MNC	After PB-MNC	<i>p</i> -Value
TcPO ₂ (mmHg)	17 ± 11	41 ± 12	<0.0001
Pain (NRS)	6.8 ± 1.7	2.8 ± 1.7	<0.0001

J. Clin. Med. **2023**, *12*, 6123. <https://doi.org/10.3390/jcm12196123>

PBMNC: DALL'INFIAMMAZIONE ALLA RIGENERAZIONE

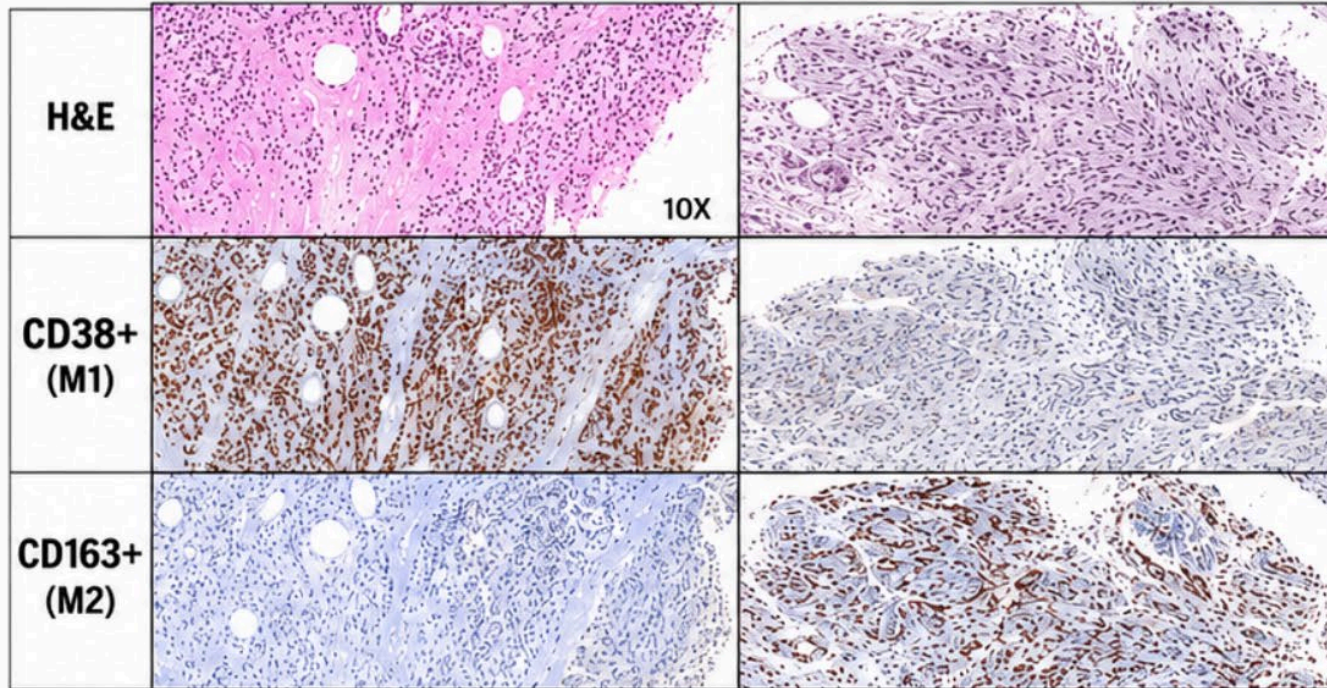
Evidenza istologica della rivoluzione immunocentrica nel piede diabetico

MICROAMBIENTE PRO-INFIAMMATORIO

MICROAMBIENTE PRO-RIGENERATIVO

T0 (pre-impianto)

T1 (30 giorni dopo PBMNC)



● CD38+ = macrofagi M1 pro-infiammatori ● CD163+ = macrofagi M2 pro-rigenerativi

PBMNC



Immunomodulazione



Polarizzazione

M1 → M2



**RIGENERAZIONE
TISSUTALE**

T0 PRE-IMPIANTO

CD38+ ↑

- Infiltrato infiammatorio intenso
- Predominio di macrofagi M1
- Ridotta capacità rigenerativa
- Mancata guarigione

T1 DOPO PBMNC

CD163+ ↑

- Riduzione dell'infiammazione
- Incremento dei macrofagi M2
- Comparsa di tessuto rigenerato
- Ripristino della capacità riparativa



NON UNA TERAPIA STAMINALE

PBMNC non sostituisce il tessuto ischemico, ma riprogramma il microambiente infiammatorio favorendo la transizione da M1 a M2.



TAKE HOME MESSAGE

La dimostrazione istologica della riduzione dei macrofagi M1 (CD38+) e dell'aumento dei macrofagi M2 (CD163+) rappresenta una delle **prove biologiche più convincenti** del paradigma immunocentrico.

Rehak L, Giurato L, Monami M, Meloni M, Scatena A, Panunzi A, Manti GM, Caravaggi CMF, Uccioli L.
The Immune-Centric Revolution Translated into Clinical Application: Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMNC) Therapy in Diabetic Patients with No-Option Critical Limb-Threatening Ischemia (NO-CLTI): Rationale and Meta-Analysis of Observational Studies. J Clin Med. 2024;13(23):7230.

VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

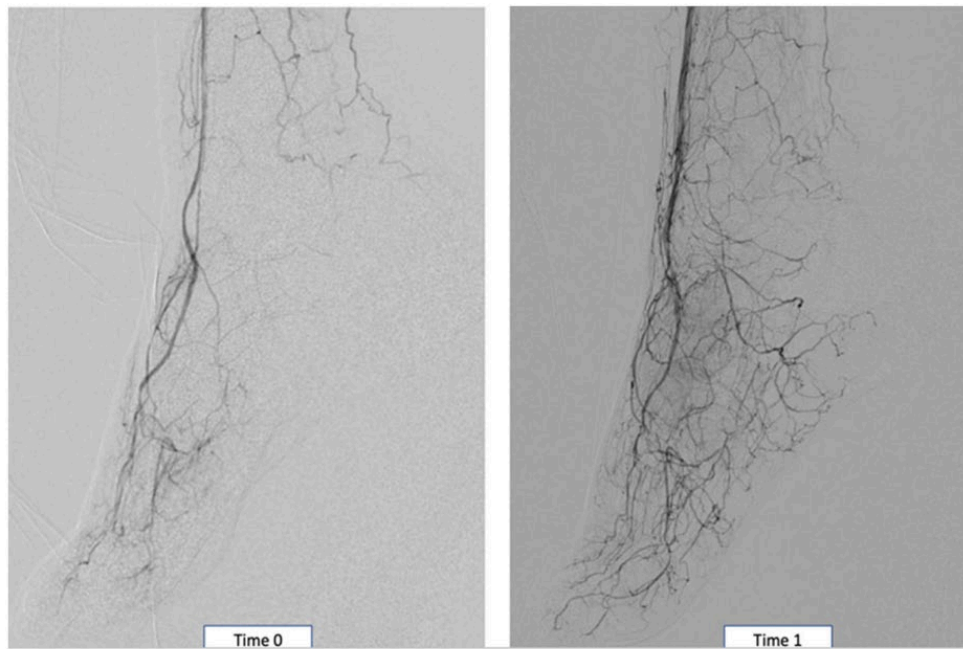
**INTERASSOCIATIVO
SID-AMD**



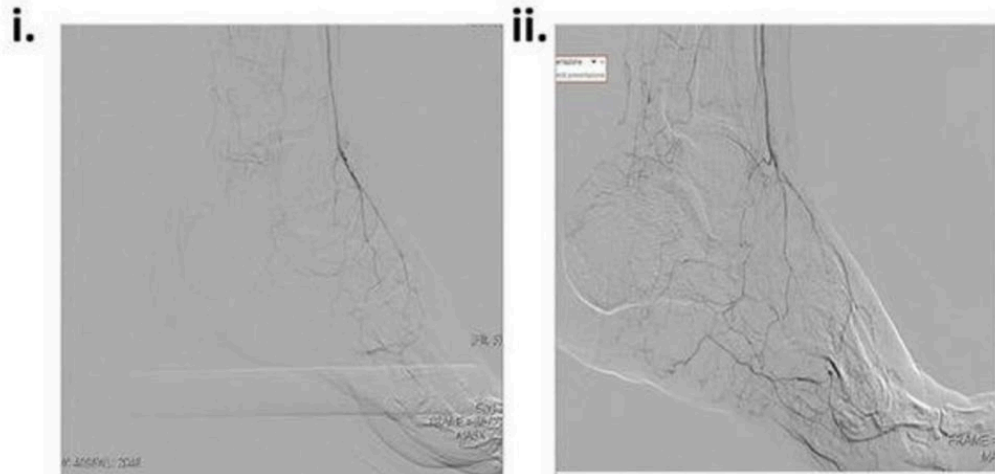
18-20 GIUGNO 2026



ROMA, HOTEL NH VILLA CARPEGNA



(A)

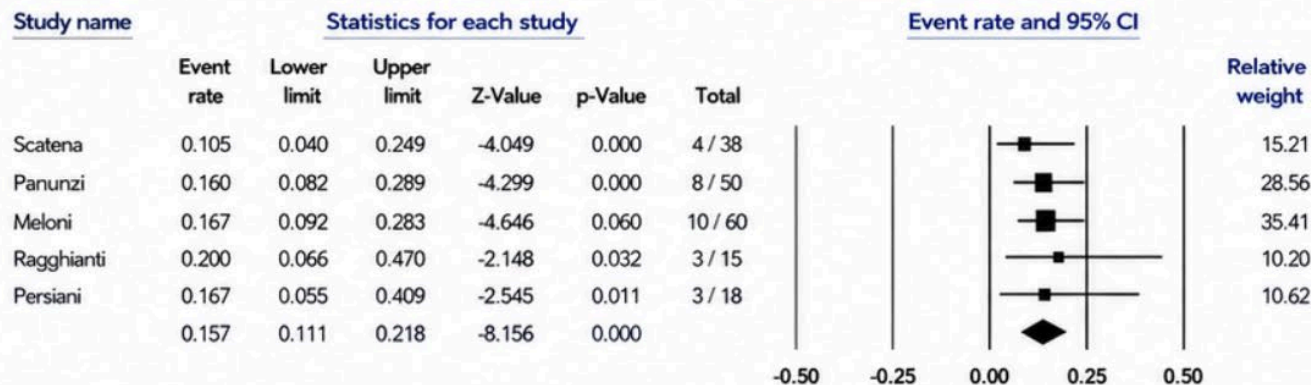


(B)

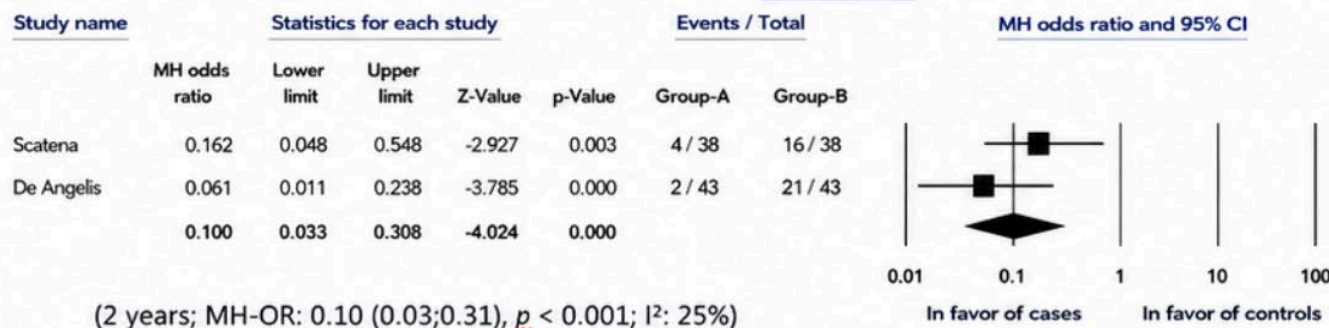
Figure 1. Angiography pre- and post-PBMNC implants. (A) Pre- (Time 0) and post-14 weeks (Time 1) after a PBMNC implant in diabetic patients with no-option CLTI: the sprouting of new vasa interspersed through all of the foot (unpublished data from the University of Tor Vergata, Rome). (B) (i) Patient after unsuccessful PTA (TcPO₂ < 30 mmHg) therapy showing the typical “desert” foot condition; (ii) patient after 2 months of PB-MNC therapy showing collateral vascular remodeling (Panunzi et al. [20]).

Rehak L, Giurato L, Monami M, Meloni M, Scatena A, Panunzi A, Manti GM, Caravaggi CMF, Uccioli L. The Immune-Centric Revolution Translated into Clinical Application: Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMNC) Therapy in Diabetic Patients with No-Option Critical Limb-Threatening Ischemia (NO-CLTI)-Rationale and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med.* 2024 Nov 28;13(23):7230. doi: 10.3390/jcm13237230. PMID: 39685690; PMCID: PMC11642624.

PANEL A



PANEL B

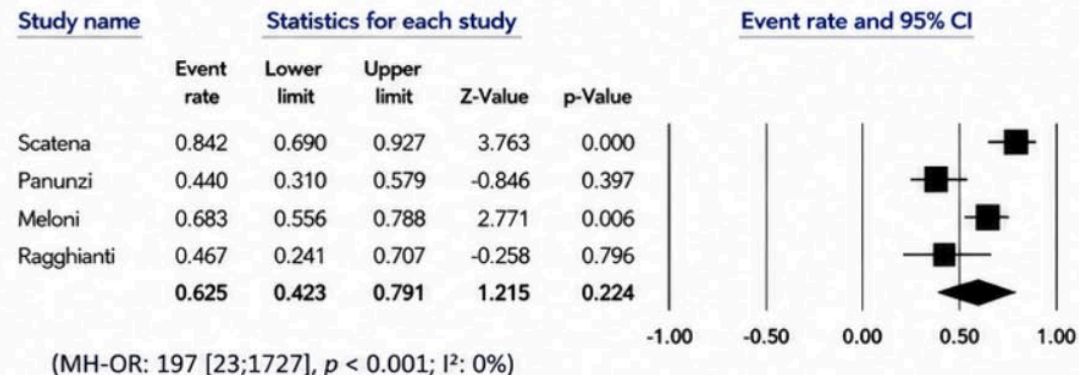


Major amputation with PBMNCs in all included studies (A), yearly rate and in case-control studies (B), at the endpoint.

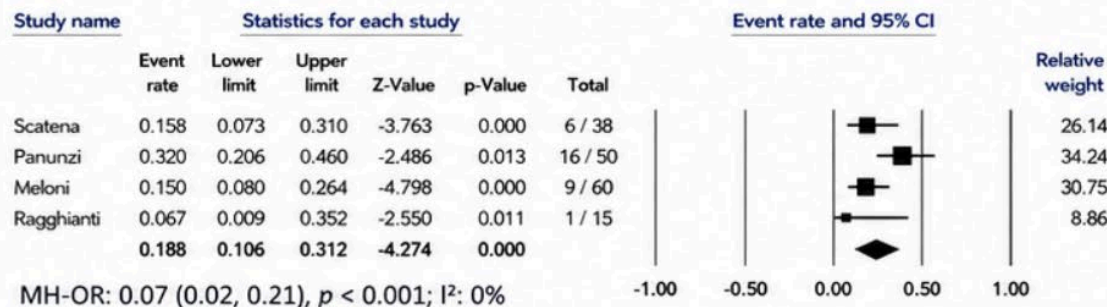


3.5. Safety: Adverse Events

All trials reported information on peri-procedural serious adverse events (SAEs). Any SAEs were reported.



Ulcer healing rate with PBMNCs in all included studies.



All-cause mortality (yearly rate) with PBMNCs in all included studies.



Rehak L, Giurato L, Monami M, Meloni M, Scatena A, Panunzi A, Manti GM, Caravaggi CMF, Uccioli L. *The Immune-Centric Revolution Translated into Clinical Application: Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMNC) Therapy in Diabetic Patients with No-Option Critical Limb-Threatening Ischemia (NO-CLTI)-Rationale and Meta-Analysis of Observational Studies. J Clin Med: 2024 Nov 28;13(23):7230. doi: 10.3390/jcm13237230. PMID: 39685690; PMCID: PMC11642624.*

Main Factors Predicting Nonresponders to Autologous Cell Therapy for Critical Limb Ischemia in Patients With Diabetic Foot

Michal Dubský, MD, PhD^{1,2}, Vladimíra Fejfarová, MD, PhD¹, Robert Bem, MD, PhD¹, Alexandra Jirkovská, MD, PhD¹, Andrea Nemcová, MD, PhD¹, Karol Sutoris, MD, PhD¹, Jitka Husáková, MD^{1,2}, Jelena Skibová, MS¹, and Edward B. Jude, MD³

Table 1. Patient Baseline Characteristics.

Parameter	Responders, n = 57	Nonresponders, n = 15	P
Age (years)	65.2 ± 11.4	65.9 ± 10.2	NS
Gender (% of men)	76	76.7	NS
Diabetes duration (years)	24.5 ± 12.1	24.1 ± 18.2	NS
HbA _{1c} (mmol/mol)	59.2 ± 13.2	55.2 ± 11.9	NS
Ischemic heart disease (%)	73.6	80	NS
Hemodialysis (%)	24.5	20	NS
Immunosuppressive therapy (%) ^a	12.3	13.3	NS
Diabetic neuropathy (%)	96.5	100	NS
Hypertension (%)	94.7	93.3	NS
Current smoking (%)	17.5	26.6	NS

Abbreviations: HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; NS, not significant.

^aPatients after organ transplantation or using immunosuppressive therapy (tacrolimus, mycophenolate mofetil, sirolimus, prednisone).

Angiology
1-6
© The Author(s) 2021
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/00033197211005614
journals.sagepub.com/home/ang
SAGE

Predictive Factors #1

Table 2. Product-Related (Factors That Could Have an Impact on the Effect of Cell Therapy That Come From the Quality of the Product—Such as Number of Cells or Cell Viability) and Limb-Related Factors.

Parameter	Responders, n = 57	Nonresponders, n = 15	P
Product-related factors			
White blood cell count (×10 ⁶) ^a	66.9 ± 48.9	52.3 ± 19.3	NS
Lymphocyte count (×10 ⁶) ^a	12.3 ± 6.4	14.3 ± 6.6	NS
Monocyte count (×10 ⁶) ^a	1.4 ± 1.0	1.5 ± 0.8	NS
Platelet count (×10 ⁹ /L) ^a	392 ± 259	435 ± 277	NS
CD34+ cell count (×10 ⁶ /L) ^{a,b}	14.7 ± 12.3	13.7 ± 8.7	NS
Cell viability (%)	94.7 ± 8.1	96.1 ± 6.5	NS
Limb-related factors			
TcPO ₂ at baseline (mm Hg)	18.6 ± 10.2	19.8 ± 10.8	NS
Rutherford category	4.9 ± 0.3	5 ± 0	NS
TEXAS stages 3C-3D (%) ^c	21.1	26.7	NS
PEDIS stage ^d	1.8 ± 1.3	1.6 ± 1.0	NS
Wlfl clinical stages 1-3 (%) ^e	36.8	40	NS
Wlfl clinical stages 4-5 (%)	63.2	60	NS
Osteomyelitis (present on x-ray; %)	15.7	20	NS

Predictive Factors #1

Table 3. Univariate and Multivariate Logistic Regression.

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age ≥60 (years)	0.77 (0.39-1.6)	.48		
Diabetes duration ≥20 (years)	1.06 (0.94-1.31)	.61		
HbA _{1c} ≥ 55 (mmol/mol)	0.64 (0.24-1.78)	.427		
Ischemic heart disease	0.18 (0.08-1.29)	.141		
Dialysis	0.53 (0.37-1.46)	.457		
Hypertension	0.82 (0.74-1.98)	.622		
Smoking (current)	1.71 (0.87-3.82)	.183		
Alcohol usage (≥1 IU/d)	1.22 (0.64-2.12)	.34		
Number of white blood cells (×10 ⁶) ^a	2.31 (0.92-5.13)	.11	2.18 (0.91-5.33)	.12
Number of lymphocytes (×10 ⁶) ^a	0.89 (0.29-1.56)	.644		
Number of monocytes (×10 ⁶) ^a	0.82 (0.33-1.47)	.591		
Number of platelets (×10 ⁹) ^a	1.16 (0.7-2.11)	.395		
Number of CD34+ (×10 ⁶) ^{a,b}	0.38 (0.29-1.67)	.311		

Table 3. (continued)

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Homozygote MTHFR 1298 mutation	1.46 (0.91-2.16)	.29		
Protein C <60%	0.48 (0.34-1.38)	.442		
Protein S <50%	0.19 (0.12-0.82)	.041	0.32 (0.24-1.06)	.06
Antithrombin III <70%	0.81 (0.42-1.74)	.698		
Fibrinogen >4.5 g/L	1.14 (0.85-1.68)	.358		
D-Dimer >0.5 mg/L FEU	1.08 (0.79-1.81)	.28		
Homocysteine >18 μmol/L	0.72 (0.65-1.92)	.61		

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; FEU, fibrinogen equivalent units; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; NS, not significant; TcPO₂, transcutaneous oxygen pressure.

^aThe numbers of cells are per whole cell therapy product (40 mL).

^bCells that have a protein cluster of differentiation 34—a marker of endothelial progenitor cells.

^cTEXAS is University of Texas diabetic foot ulcer classification, consisting of number 0 to 3 regarding wound depth and letters A—no infection, no ischemia, B—infection, C—ischemia, and D—both infection and ischemia.

^dPEDIS (Perfusion, Extension, Depth, Ischemia, Sensation) is classification of diabetic foot ulcers.

^eWIFI (Wound, Ischemia, foot Infection) is classification of diabetic foot ulcers and its clinical stage is a predictor of prognosis of diabetic foot ulcer.

Table 3. Univariate and Multivariate Logistic Regression.

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Cell viability (%)	1.04 (0.74-1.83)	.276		
TcPO ₂ at baseline (mm Hg)	1.33 (0.82-1.95)	.42		
Rutherford category ≥4	0.57 (0.24-1.74)	.394		
TEXAS stages 3C-3D ^c	1.19 (0.75-1.89)	.621		
PEDIS stage ≥2 ^d	0.92 (0.44-1.67)	.74		
WIFI clinical stages 1-3 ^e	0.86 (0.39-1.38)	.524		
WIFI clinical stages 4-5	1.06 (0.69-1.8)	.36		
Osteomyelitis (present on x-ray)	0.73 (0.28-1.98)	.605		
Presence of resistant microbes	1.01 (0.63-1.72)	.444		
CRP > 5 (mg/L)	0.78 (0.31-1.53)	.59		
Heterozygote Leiden mutation	12.3 (2.13-31.7)	<.001	10.52 (1.72-40)	<.001
Heterozygote prothrombin mutation	2.56 (0.96-7.1)	.09	1.99 (0.94-7.6)	.11
Homozygote MTHFR 677 mutation	3.2 (1.12-13.5)	.002	3.43 (1.0-14.3)	.001

Conclusions: These results suggest a need for screening for inherited thrombophilia and research into anti-thrombotic therapy together with autologous cell therapy

Predictive Factors #2



64 patients were included.



The mean age was 73.8 ± 5.8 years, 75% were male, and all of them had type 2 diabetes.



At **one year of follow-up**, major amputation was documented in 12.5% of patients.

UNIVARIATE ANALYSIS FOR AMPUTATION:

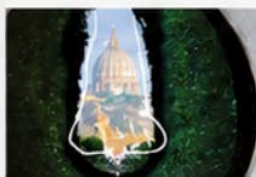
- desert foot (vs partial desert foot) (100% vs 25%, $p < 0.0001$),
- higher post-procedural pain (5.7 ± 1.9 vs. 2.2 ± 1.3 , $p < 0.0001$)
- lower $TcPO_2$ after PB-MNC therapy (30 ± 8 vs 43 ± 8 mmHg, $p = 0.0001$)
- more cases of heel ulcers (75% vs. 21.4%, $p = 0.002$).

Table 3. Multivariate analysis on outcomes of interest of independent factors found at the univariate analysis.

Variables	Major amputation		
	OR	95% CI	p value
Desert foot (vs indirect revascularization)	3.7	1.2-7.2	0.0002
Persistence of post procedural pain	2.8	1.1-4.8	0.0006
Multiple ulcers with heel location	2.8	1.7-4.1	0.008
Inability to stand or walk without help	3.9	1.5-8.6	0.0002
Heart failure	1.4	0.8-1.9	0.6



Meloni M, Bellizzi E, Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, Salvi M, Bonanni FR, Andreadi A, Bellia A, Lauro D. Predictive factors of major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated by peripheral blood mononuclear cells. Acta Diabetol. 2025 Nov;62(11):1907-1913. doi: 10.1007/s00592-025-02522-2. Epub 2025 May 27. PMID: 40423733; PMCID: PMC12640342.



LINEE-GUIDA: NECESSITÀ DI NUOVE EVIDENZE

© 2022 EDIZIONI MINERVA MEDICA
Online version at <https://www.minervamedica.it>

International Angiology 2022 mese:41(0):000-000
DOI: 10.23736/S0392-9590.22.04933-1

GUIDELINES

International Union of Angiology position statement on no-option chronic limb threatening ischemia

Nicola TROISI ^{1 *}, Mario D'ORIA ², José FERNANDES F FERNANDES ³,
Nikos ANGELIDES ⁴, Efthymios AVGERINOS ⁵, Christos LIAPIS ⁵,
Emad HUSSEIN ⁶, Indrani SEN ⁷, Peter GLOVICZKI ⁷, Pavel POREDOS ⁸, Sandeep PANDEY ⁹,
Federico BISCETTI ¹⁰, Michal JUSZYNSKI ¹¹, Petar ZLATANOVIC ¹², Roberto FERRARESI ¹³,
Alberto PIAGGESI ¹⁴, Javier PEINADO CEBRIAN ¹⁵, Armando MANSILHA ¹⁶, Pier L. ANTIGNANI ¹⁷

Key point

- About cell and gene therapy, PBMNC therapy seems to offer the better outcomes in 'no-option' CLTI patients with consolidated data about clinical success in the daily practice.

Intersocietal PAD Guideline



(2023 update)

FURTHER QUESTIONS

3. Identify effective regenerative therapies (e.g. cell or gene-based) to improve foot perfusion in persons with DFU and PAD who are not candidates for standard revascularization.

Angiogenesis (formation of new blood vessels from existing ones) is important for the development of arterial collateral formation in response to arterial occlusion and also for wound healing. Diabetes (and hyperglycaemia) are associated with impaired angiogenesis. A number of cell-, gene- and protein-based therapeutic approaches have, and are, being trialled for both "no option" CLTI and wound healing in diabetes. There are currently no therapeutic therapies which have proven beneficial and trials are ongoing (143).

New evidences



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO
Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA

META-ANALISI DEGLI RCT SULLA TERAPIA CELLULARE NEL PIEDE DIABETICO ISCHEMICO

Acta Diabetologica
<https://doi.org/10.1007/s00592-025-02455-w>

CORRECTION

Correction: Autologous cell therapy for ischemic diabetic foot: a meta-analysis of randomized controlled trials for the development of the Italian guidelines for the treatment of diabetic foot syndrome

Alessia Scatena¹ · Matteo Apicella¹ · Michele Mantuano¹ · Benedetta Ragghianti² · Antonio Silverii² · Cesare Miranda¹ · Luca Monge⁴ · Luigi Uccioli³ · Germano Scevola⁶ · Eugenio Stabile⁷ · Mauro Gargiulo⁸ · Cristiana Vermigli⁹ · Matteo Monami² · for the Panel of the Italian Guidelines for the Treatment of Diabetic Foot Syndrome and on behalf of SID and AMD

Meta-analisi per le Linee Guida Italiane SID-AMD



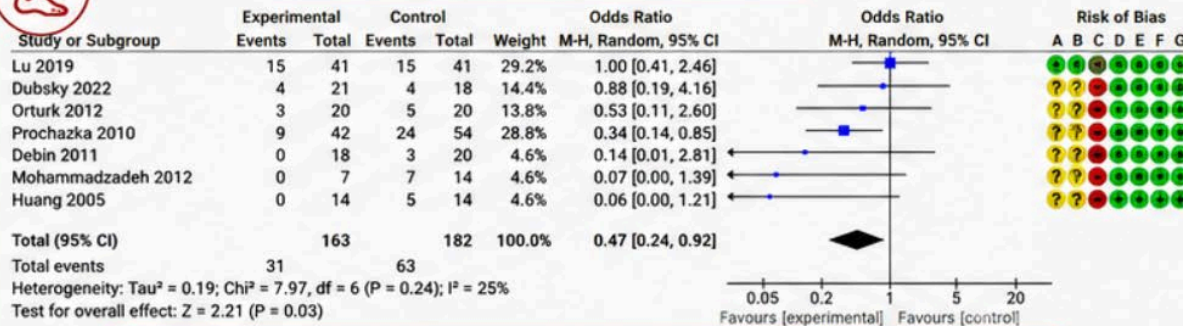
7 RCT
inclusi

345
pazienti



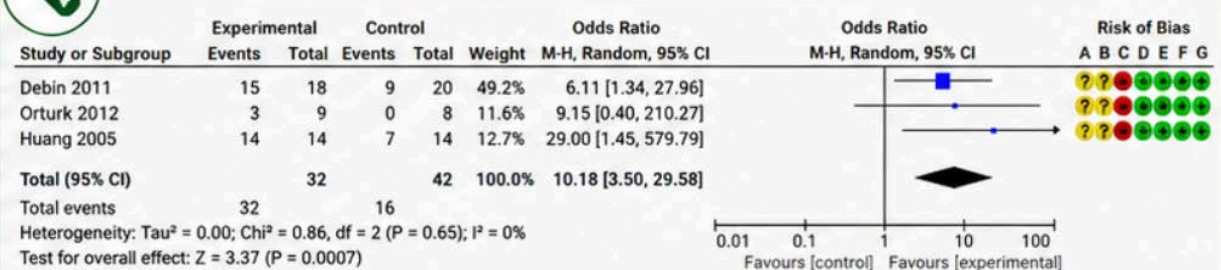
Terapie cellulari
autologhe

AMPUTAZIONI MAGGIORI



Riduzione significativa delle amputazioni maggiori
OR 0.47 (95% CI 0.24-0.92)

GUARIGIONE DELLE ULCERE



Miglioramento significativo della guarigione
OR 10.18 (95% CI 3.50-29.58)



SICUREZZA

Nessuna complicanza
periprocedurale maggiore
riportata.



TIPO DI CELLULE

Nessuna differenza significativa
tra cellule midollari e sangue
periferico.



IMPLICAZIONE CLINICA

Le evidenze supportano l'utilizzo di cellule
derivate dal sangue periferico per il favorevole
profilo di invasività e fattibilità.

Risk of Bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



TAKE HOME MESSAGE

La meta-analisi degli studi randomizzati controllati mostra una **riduzione delle amputazioni maggiori** e un **aumento della guarigione delle ulcere** nei pazienti trattati con terapia cellulare autologa.



Scatena A, Apicella M, Mantuano M, et al.
Autologous cell therapy for ischemic diabetic foot: a meta-analysis
of randomized controlled trials for the development of the Italian
guidelines for the treatment of diabetic foot syndrome.
Acta Diabetologica, 2025.

VIII CONGRESSO NAZIONALE **PIEDE DIABETICO**

Focus sul piede nella gestione del diabete

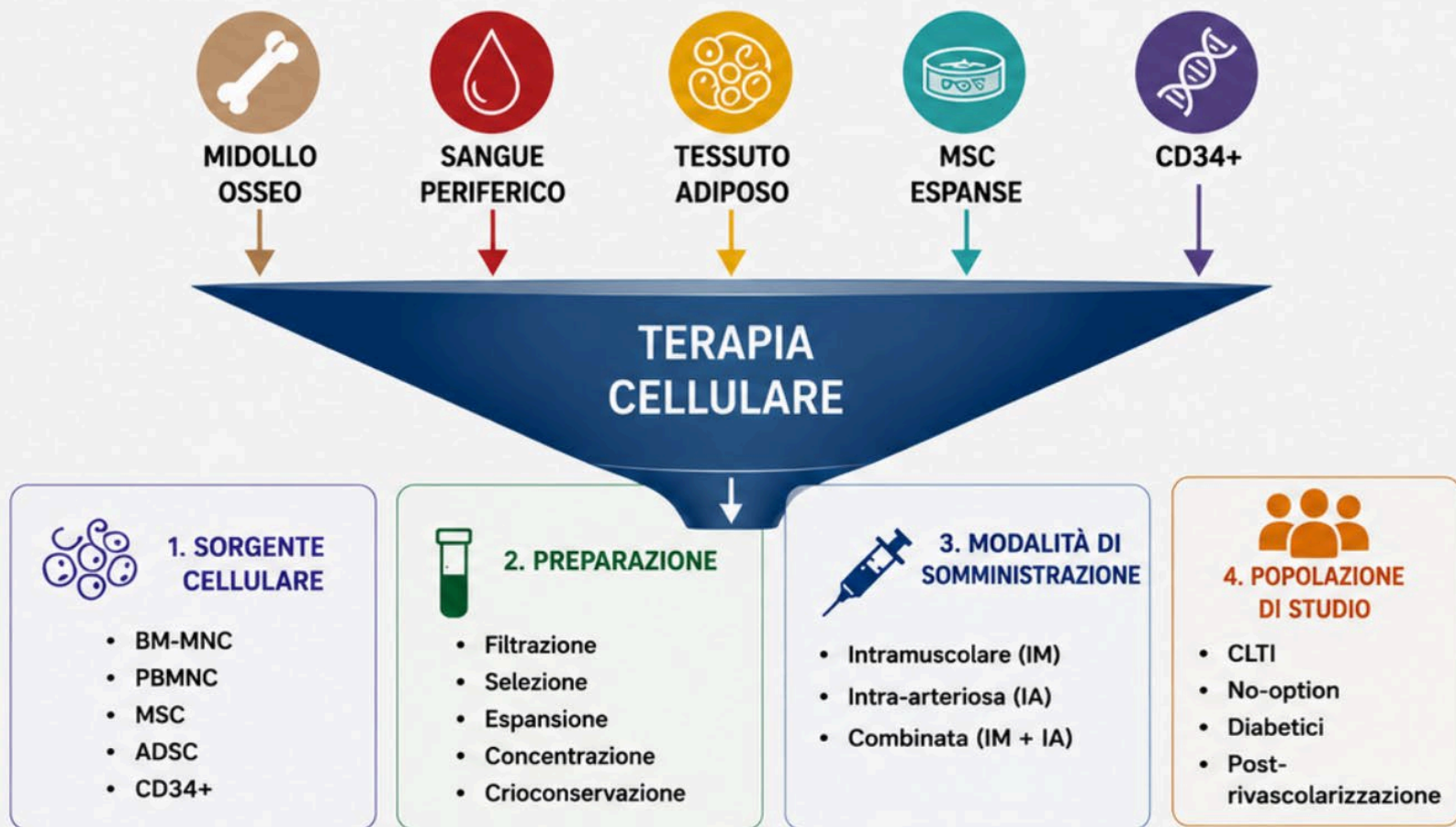
INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026

HOTEL NH VILLA CARPEGNA

1 DISEGNO DEGLI STUDI: IL PROBLEMA DELL'ETEROGENEITÀ

Perché è difficile confrontare i risultati



TAKE HOME MESSAGE

L'elevata **eterogeneità** metodologica limita il confronto diretto tra gli studi e rende difficile identificare la strategia cellulare ottimale.

Ribeiro M, et al.
Cell Therapy in Critical Limb Ischemia:
Current Evidence, Study Design
Challenges and Future Perspectives.
Cells. 2021;10(2):236.

LA MIGLIORE GESTIONE DEL PAZIENTE

Un approccio conservativo e multidisciplinare



EVITARE IL DOLORE

Gestione del dolore per migliorare la qualità di vita del paziente.



EVITARE LE INFEZIONI

Prevenzione e trattamento precoce delle infezioni del piede.



EVITARE LE OSPEDALIZZAZIONI

Riduzione delle ospedalizzazioni evitabili e gestione efficace in setting ambulatoriale.

Intersocietal PAD Guideline



(2023 update)

FURTHER QUESTIONS

23. In a person with diabetes and peripheral artery disease the following target levels should be:
- HbA1c < 8% (< 64 mmol/mol), but higher target HbA1c value can be necessary depending on the risk of severe hypoglycaemia.
 - Blood pressure < 140/ 90 mmHg but higher target levels can be necessary depending on the risk of orthostatic hypotension and other side-effects.
 - Low density lipoprotein target of < 1.8 mmol/L (<70 mg/dL) and reduced by at least 50% of baseline. If high intensity statin therapy (with or without ezetimibe) is tolerated, target levels < 1.4 mmol/L (55 mg/dL) are recommended

Best Practice Statement

24. A person with diabetes and symptomatic peripheral artery disease:
- should be treated with single antiplatelet therapy,
 - treatment with clopidogrel may be considered as first choice in preference to aspirin
 - combination therapy with aspirin (75 mg to 100 mg once daily) plus low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered for people without a high bleeding risk.

Best Practice Statement



Approccio CardioMetabolico-
Multidisciplinare Integrato

Article

Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Small Artery Disease and Diabetic Foot Ulcers: Efficacy, Safety, and Economic Evaluation

Benedetta Ragghianti, Bianca Maria Berardi, Edoardo Mannucci and Matteo Monami * 



VALUTAZIONE ECONOMICA A 1 ANNO

Studi di costo nel mondo reale

Tabella 4. Costi medi durante il follow-up di 1 anno.

Voce di costo		Media ± Dev. Std.	Mediana [IQR]
	Amputazioni minori / innesti	374 ± 562	0 [0; 731]
	Ricoveri per problemi correlati al piede (HA per FRP)	1705 ± 2508	0 [0; 4904]
	Visite ambulatoriali ed esami di laboratorio	571 ± 261	563 [324; 780]
	Amputazioni maggiori	4213 ± 8722	0 [0; 0]
	Antibiotici	272 ± 976	0 [0; 24]
	PBMNCs	3240 ± 1009	3600 [1800; 3600]
	Costo totale	8238 ± 7798	4426 [3798; 8262]

HA: hospital admission; FRP: foot-related problems; Std: standard; Dev: deviations; IQR: interquartile range.

METODI



Studio retrospettivo condotto su una serie di pazienti con diabete **tipo 2** e ulcere del piede diabetico (DFU) **grade Texas 3**, con **no-option CLTI e Small Artery Disease (SAD)**.



Tutti i pazienti avevano già effettuato **almeno una precedente rivascolarizzazione** e sono stati inseriti in lista d'attesa per amputazione maggiore.



Terapia con cellule mononucleate del sangue periferico (PBMNCs).



RIDUZIONE SIGNIFICATIVA DEI COSTI TOTALI

Il costo mediano e medio per paziente sono risultati significativamente inferiori ($p < 0.001$) rispetto al costo diretto di un'amputazione maggiore.

COSTI TOTALI NELLO STUDIO

Media ± Dev. Std.	Mediana [IQR]
8238 ± 7798 €	4426 [3798; 8262]

COSTO AMPUTAZIONE MAGGIORE

Costo diretto stimato
21.065 €

RISPARMIO MEDIANO

per paziente
16.639 € 

J. Clin. Med. 2023, 12, 4148.

Oltre il costo della procedura: quale valutazione di valore?

Considerazioni economiche dalla review di Ribeiro et al.

LIMITI DELLE ATTUALI ANALISI ECONOMICHE



Campioni ridotti



Follow-up breve



Costi immediati



Assenza di prospettiva lifetime (orizzonte temporale limitato)



PROMs e QoL sottorappresentati



Salvataggio d'arto
Evitare amputazioni maggiori



Riduzione dei ricoveri
Meno ospedalizzazioni ripetute e complicanze



Riduzione del burden familiare
Minore carico assistenziale e impatto psicologico

VALUE

Il valore potenziale sottostimato



Mantenimento della deambulazione
Conservazione della mobilità e della funzione



Miglioramento della qualità di vita
Riduzione del dolore, maggiore benessere



Possibile impatto sulla sopravvivenza
Riduzione eventi avversi cardiovascolari e mortalità

QUALE HTA DOVREMMO SVILUPPARE?



CLINICAL EFFECTIVENESS

- Amputazioni
- Guarigione ulcere
- TcPO₂ e perfusione
- Sopravvivenza



ECONOMIC EVALUATION

- Costo-utilità (QALY)
- Costo-efficacia
- Budget impact
- Analisi di sensibilità



PATIENT PERSPECTIVE

- PROMs e QoL
- Autonomia funzionale
- Deambulazione
- Soddisfazione



ORGANIZATIONAL IMPACT

- Percorsi dedicati
- Formazione team
- Capacità produttiva
- Sostenibilità operativa

STRATEGIE SUGGERITE DALLA REVIEW

- ✓ Standardizzazione dei protocolli e delle procedure point-of-care
- ✓ Definizione di endpoint clinici e di valore condivisi
- ✓ Sviluppo di registri multicentrici e real-world data
- ✓ Studi randomizzati pragmatici e studi osservazionali robusti
- ✓ Valutazioni farmaco-economiche prospettiche con orizzonte di lungo termine
- ✓ Integrazione nei percorsi di Health Technology Assessment (HTA) nazionali/regionali

VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

Focus sul piede nella gestione del diabete

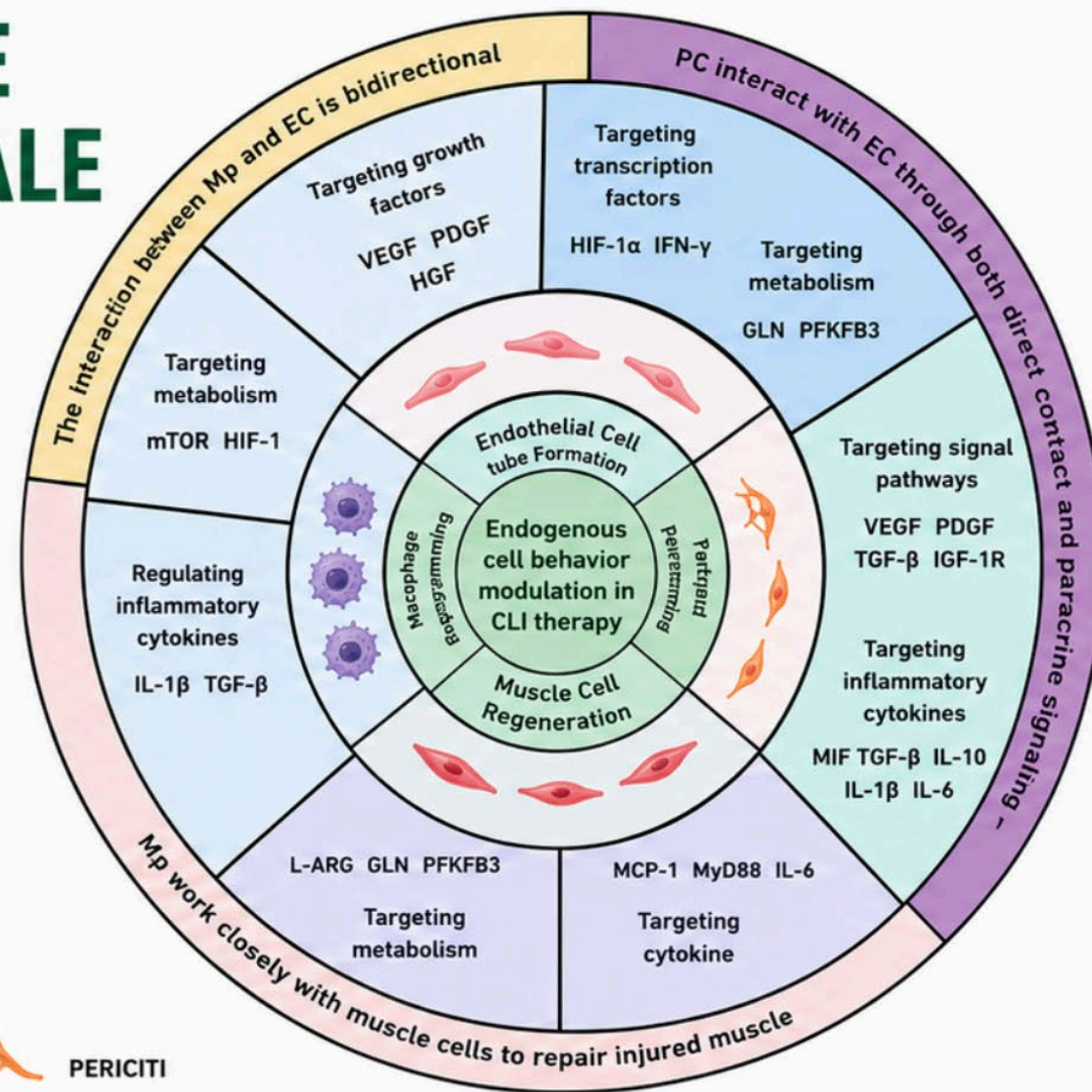
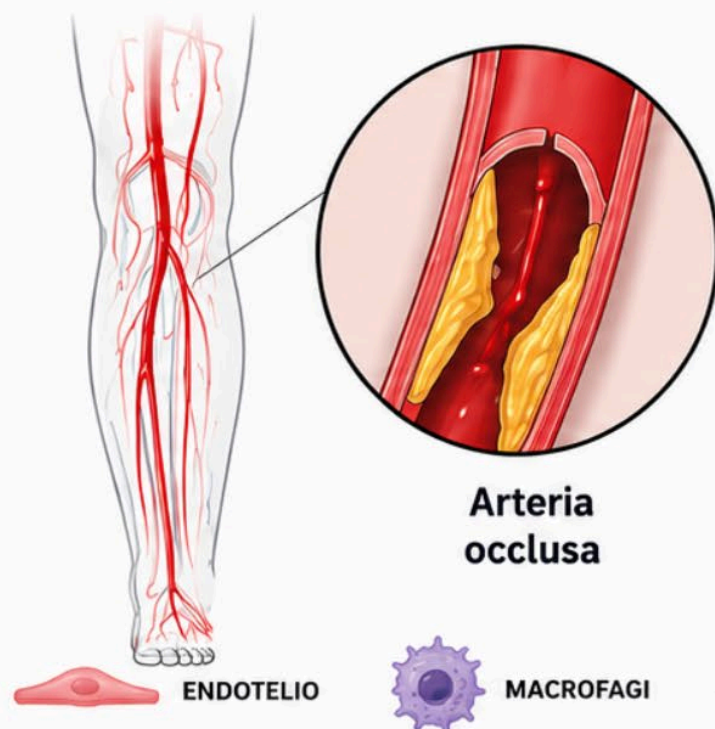
INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026

HOTEL NH VILLA CARPEGNA

DALLA RIVASCOLARIZZAZIONE ALLA RIGENERAZIONE TISSUTALE

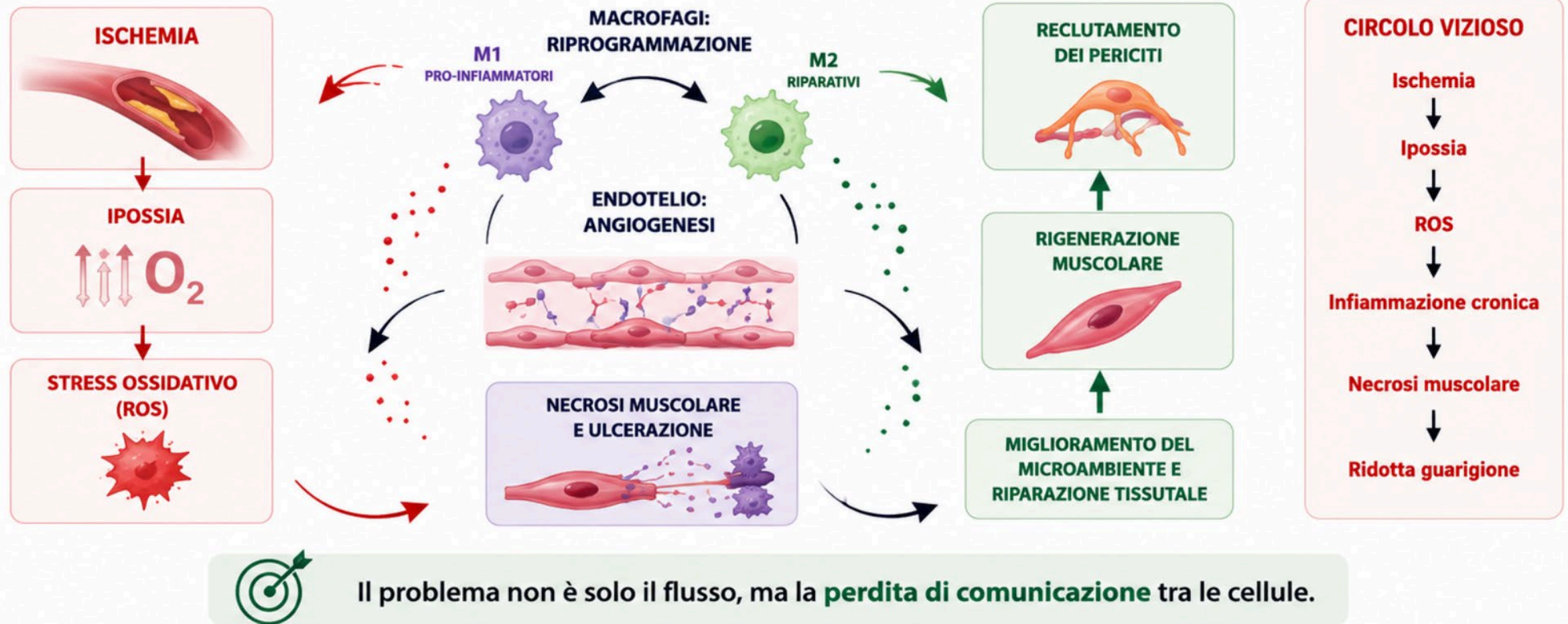
La CLI non è soltanto una malattia delle arterie ma del microambiente tissutale.



Wang H, Wang X, Liu C, Liu C. Therapeutic strategies for critical limb ischemia: a focus on endogenous cell behavior modulation. *J Mater Chem B*. 2025;13(53):12707-12737. doi: 10.1039/d5tb01357g.

PERCHÉ LA CLI NON GUARISCE?

Un circolo vizioso che mantiene il tessuto in uno stato patologico.



Wang H, Wang X, Liu C, Liu C. Therapeutic strategies for critical limb ischemia: a focus on endogenous cell behavior modulation. *J Mater Chem B*. 2025;13(53):12707-12737. doi: 10.1039/d5tb01357g.



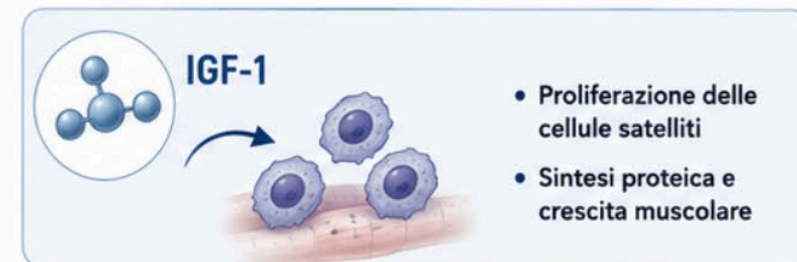
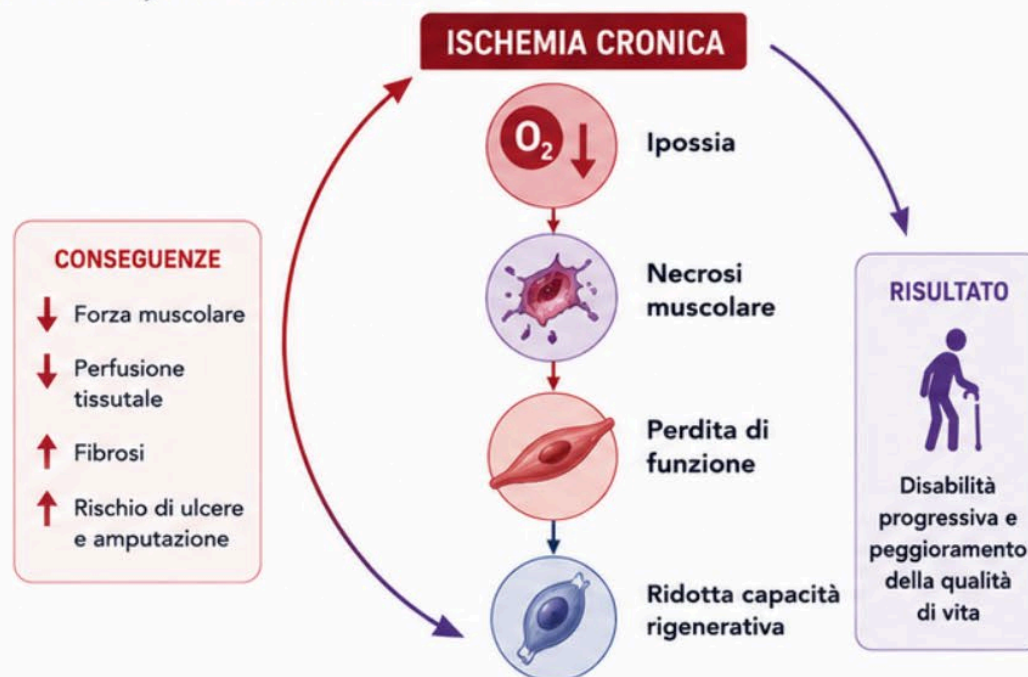
VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO
Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA

RIGENERAZIONE MUSCOLARE: IL BERSAGLIO DIMENTICATO

La CLI non danneggia soltanto i vasi, ma anche il muscolo.



SALVARE L'ARTO NON SIGNIFICA SOLTANTO RIPRISTINARE IL FLUSSO, MA RECUPERARE LA **FUNZIONE MUSCOLARE.**

Wang H, Wang X, Liu C, Liu C. Therapeutic strategies for critical limb ischemia: a focus on endogenous cell behavior modulation. *J Mater Chem B*. 2025;13(53):12707-12737. doi: 10.1039/d5tb01357g.



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO
Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

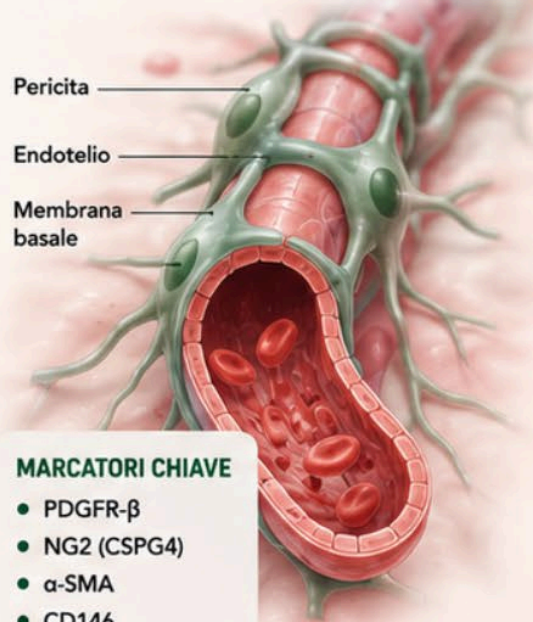
ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA

PERICITI: I REGISTI NASCOSTI DELLA STABILITÀ VASCOLARE

Dalla stabilizzazione dei nuovi vasi alla rigenerazione del tessuto.

DOVE SI TROVANO?

I periciti avvolgono i capillari e le venule post-capillari



FUNZIONI CHIAVE DEI PERICITI



STABILIZZAZIONE VASCOLARE

Rinforzano la parete vascolare e prevengono la permeabilità.



MATURAZIONE DEI NUOVI VASI

Reclutamento e avvolgimento dei vasi neoformati per una rete funzionale.



REGOLAZIONE DEL FLUSSO E DELLA PERMEABILITÀ

Modulano il tono vascolare e l'integrità della barriera.



RIPARAZIONE TISSUTALE

Rilasciano citochine e fattori rigenerativi che favoriscono la rigenerazione del tessuto ischemico.

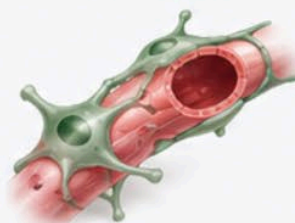


RUOLO NELLA FIBROSI

Quando attivati in eccesso, possono differenziarsi in miofibroblasti e favorire la fibrosi.

COSA ACCADE NELLA CLI?

FISIOLOGICO



- ✓ Periciti aderenti e quiescenti
- ✓ Vaso maturo e stabile
- ✓ Perfusione efficace
- ✓ Ambiente rigenerativo

ISCHEMIA CRONICA



- ↓ Perdita/atrofia dei periciti
- ↓ Vaso instabile e permeabile
- ↓ Flusso inefficiente
- ↓ Fibrosi e scarsa rigenerazione

MECCANISMI DI DISFUNZIONE

- Ipossia prolungata e stress ossidativo
- Ridotta segnalazione PDGF-B/PDGFR-β
- Infiammazione cronica
- Senescenza e perdita dei periciti

COME POTENZIARE I PERICITI?



FATTORI DI CRESCITA

PDGF-BB, TGF-β, Ang-1, HGF



FARMACI

Agonisti PDGFR, statine, cilostazolo, inibitori selettivi



TERAPIE CELLULARI

Cellule staminali e periciti ingegnerizzati



BIOMATERIALI

Scaffold bioattivi che favoriscono il reclutamento e la sopravvivenza dei periciti



PERICITI SANI = VASI STABILI, FLUSSO EFFICIENTE, RIGENERAZIONE TISSUTALE. PROTEGGERLI E RIGENERARLI È ESSENZIALE NEL TRATTAMENTO DELLA CLI.

Wang H, Wang X, Liu C, Liu C. Therapeutic strategies for critical limb ischemia: a focus on endogenous cell behavior modulation. J Mater Chem B. 2025;13(53):12707-12737. doi: 10.1039/d5tb01357g.



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO

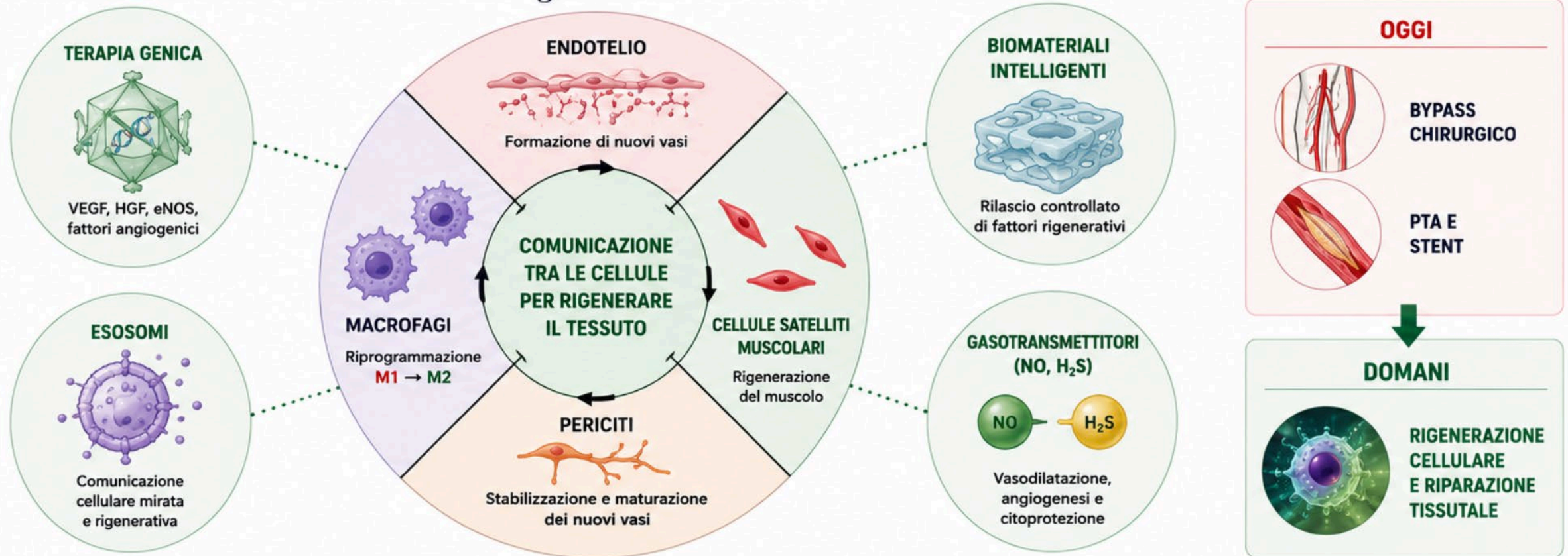
Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA

IL FUTURO DEL NO-OPTION CLTI

Dalla rivascolarizzazione dell'arteria alla rigenerazione dell'arto.



La **SINERGIA** tra cellule, biomolecole e tecnologie innovative apre la strada alla **RIGENERAZIONE DELL'ARTO**.

Wang H, Wang X, Liu C, Liu C. Therapeutic strategies for critical limb ischemia: a focus on endogenous cell behavior modulation. J Mater Chem B. 2025;13(53):12707-12737. doi: 10.1039/d5tb01357g.



VIII CONGRESSO NAZIONALE PIEDE DIABETICO
Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA



NUOVE PROSPETTIVE DI RICERCA

Verso una nuova generazione di terapia cellulare nel paziente con CLTI no-option



CENTRO PIEDE DIABETICO
AREZZO

EVIDENZE CONSOLIDATE



Cellule mononucleate
da sangue periferico



No-option CLTI



Riduzione amputazioni



Aumento guarigione ulcere



Sicurezza procedurale

Studi italiani e internazionali
(2005–2024)

DALL'EVIDENZA
AL FUTURO

CARATTERIZZAZIONE COMPLETATA

Tipizzazione del nuovo concentrato cellulare



Arricchimento di
cellule **CD34+**

↑ 0.46 fold change



Conservazione della
componente **linfocitaria**

ns
(variazione non significativa)



Incremento di **chemochine
pro-angiogeniche**

• MCP-1 ↑ 3.67 fold
• RANTES (CCL5) ↑ 1.61 fold
• Eotaxina (CCL11) ↑ 0.56 fold



Riduzione di mediatori
pro-infiammatori

• TNF-α ↓ 0.34 fold
• IL-1β ↓ 0.34 fold
• IL-17 ↓ 0.33 fold
• IP-10 ↓ 0.48 fold



Riduzione piastrine
con aumento del MPV

PLTs ↓ 0.26 fold
MPV ↑ 0.04 fl

Dati espressi come media (fold change filtrato/sangue intero)

STUDIO OSSERVAZIONALE IN PROGRESS

Valutazione su campione di pazienti clinicamente omogeneo



Pazienti con caratteristiche cliniche
omogenee
(no-option CLTI, grado Texas 3–4)



Procedura di prelievo e impianto
standardizzata



Follow-up prospettico strutturato



Analisi esplorativa di biomarcatori
cellulari e umorali predittivi
della risposta terapeutica

POTENZIALE CLINICO ATTESO



Miglioramento della
perfusione
microvascolare



Potenziamento della
rigenerazione
tissutale



Modulazione della
risposta
infiammatoria



Migliore selezione
dei pazienti
responder

OUTCOMES



Limb salvage (riduzione amputazioni maggiori)



Guarigione ulcere



Miglioramento perfusione (TcPO₂)



Sicurezza e tollerabilità



Identificazione di predittori di risposta



OBIETTIVO: GENERARE EVIDENZE CLINICHE DI ALTA QUALITÀ SUL NUOVO CONCENTRATO CELLULARE
per confermarne efficacia, sicurezza e valore aggiunto rispetto alle strategie terapeutiche attuali.

VIII CONGRESSO NAZIONALE **PIEDE DIABETICO**

Focus sul piede nella gestione del diabete

INTERASSOCIATIVO SID-AMD

ROMA, 18-20 GIUGNO 2026
HOTEL NH VILLA CARPEGNA

INDICAZIONI CLINICHE: DOVE SIAMO OGGI?

Dalla terapia di salvataggio alla medicina personalizzata



**EVIDENZA
MAGGIORE**



NO-OPTION CLTI

- Desert Foot
- Mancata rivascolarizzazione distale
- TcPO₂ persistente <30 mmHg
- Alto rischio di amputazione



**EVIDENZA
EMERGENTE**



- Rivascolarizzazione incompleta (perfusione residua insufficiente)
- Ulcera ischemica persistente
- Desert foot post-PTA
- Pazienti selezionati ad alto rischio



**POSSIBILI
SVILUPPI
FUTURI**



- Medicina rigenerativa personalizzata
- Biomarcatori predittivi di risposta
- Terapie immunomodulanti
- Terapie combinate



TAKE HOME MESSAGE

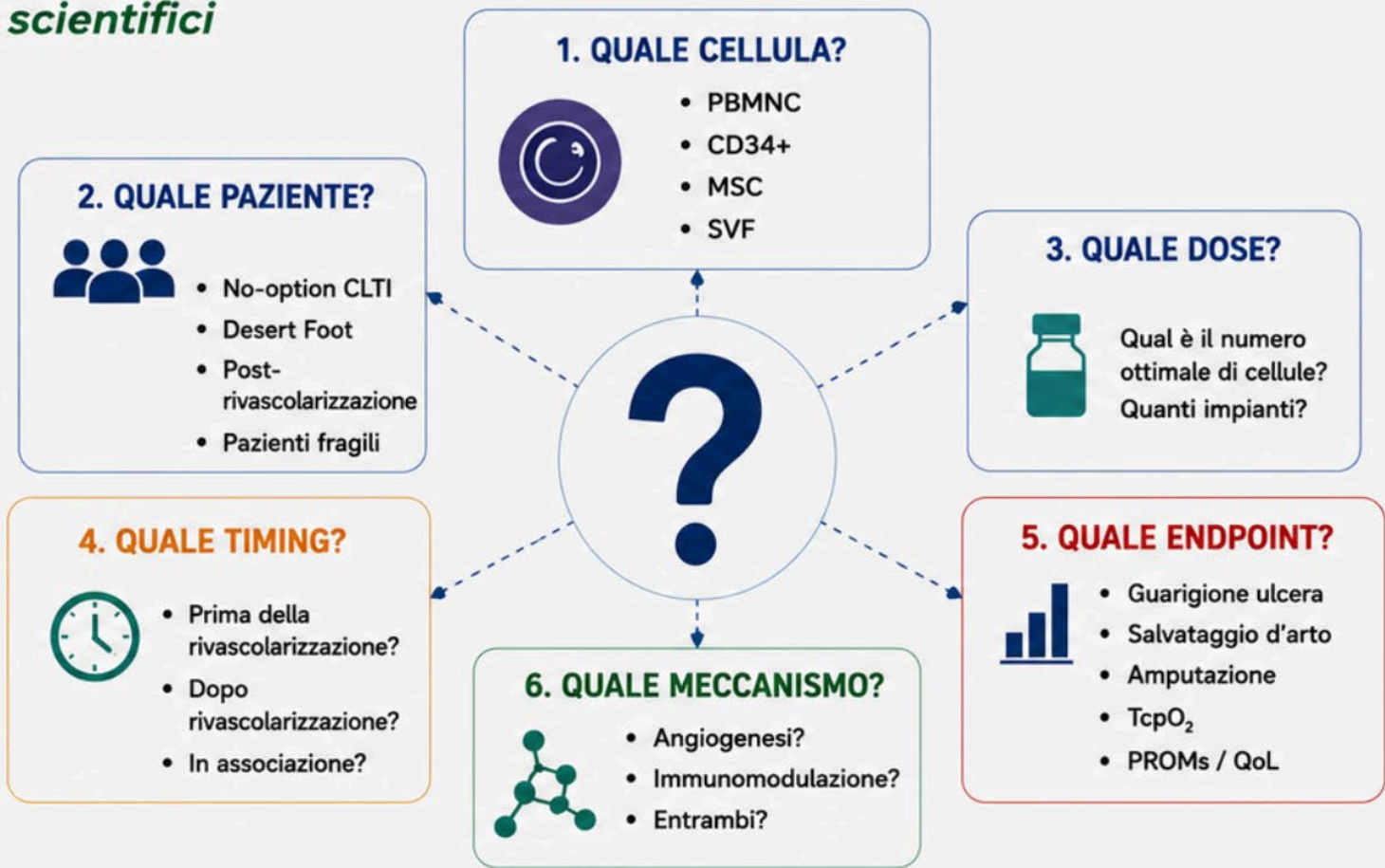
La terapia cellulare potrebbe evolvere da trattamento di salvataggio a **strategia complementare** nei pazienti ad alto rischio di perdita d'arto.

Ribeiro M, et al.
Cell Therapy in Critical Limb Ischemia:
Current Evidence, Study Design
Challenges and Future Perspectives.
Cells. 2021;10(2):236.

3

LE DOMANDE ANCORA APERTE

Gap clinici e scientifici



TAKE HOME MESSAGE

La sfida futura non è dimostrare che la terapia cellulare può funzionare, ma identificare il **paziente giusto**, il **prodotto cellulare corretto** e il **momento ottimale** del trattamento.

Ribeiro M, et al.
Cell Therapy in Critical Limb Ischemia:
Current Evidence, Study Design
Challenges and Future Perspectives.
Cells. 2021;10(2):236.



Visit Arezzo