

## Efficacia clinica del trattamento percutaneo mediante angioplastica e *provisional stenting* dei vasi femorali, poplitei e tibiali in pazienti diabetici con ischemia critica dell'arto

Francesco Liistro<sup>1</sup>, Simone Grotti<sup>1</sup>, Giorgio Venturuzzo<sup>1</sup>, Paolo Angioli<sup>1</sup>, Filippo Turini<sup>1</sup>, Kenneth Ducci<sup>1</sup>, Giovanni Falsini<sup>1</sup>, Guido Bellandi<sup>1</sup>, Lucia Ricci<sup>2</sup>, Roberto Anichini<sup>3</sup>, Leonardo Bolognese<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera di Arezzo, <sup>2</sup>Diabetologia, Azienda Ospedaliera di Arezzo, <sup>3</sup>Diabetologia, Ospedale di Pistoia

**Key words:**  
Amputation;  
Critical limb ischemia;  
Diabetes mellitus.

**Background.** The aim of this study was to assess the long-term clinical outcome of percutaneous peripheral interventions in diabetic patients with critical limb ischemia (CLI) in terms of occurrence of major amputation and mortality.

**Methods.** From January 2004 to December 2007, all diabetic patients undergoing peripheral angiography and percutaneous revascularization for the presence of CLI were enrolled in this registry and followed prospectively. Limb salvage, mortality, and repeat revascularization were reported at long term.

**Results.** 267 diabetic patients (mean age  $72.2 \pm 9.6$  years) with 290 ischemic limbs represent the study population. Hypertension was present in 227 patients (85%), hypercholesterolemia in 85 (32%), chronic renal failure in 61 (23%). Ischemic heart disease was present in 80 patients (30%), carotid disease in 75 (28%). According to the Texas Diabetic Ulcers Classification, 203 patients (70%) had type CIII lesion, 29 (10%) CII, 9 (3%) CI, 20 (7%) DIII, 23 (8%) DII, and 6 (2%) DI; 440 lesions (169 tibial arteries, 261 femoro-popliteal arteries, and 10 iliac arteries) were dilated with stent implantation in 290 of them (66%). The procedure was successful in 415 (94%) with restoration of direct flow in at least one tibial artery. The ankle-brachial index was  $0.32 \pm 0.11$  before procedure and increased to  $0.77 \pm 0.23$  ( $p < 0.001$ ). One patient died suddenly during hospital stay. Mean follow-up length was  $17 \pm 11$  months. Of the 290 limbs, major amputation was necessary in 17 (6%) of which 10 had an unsuccessful procedure. Amputation was fatal in 7 cases (41%). Complete foot lesion healing was obtained in 238 (82%) and partial healing in 35 (12%). Death occurred in 42 patients (16%) and it was related to cardiac events in 16 (6%), cerebrovascular events in 8 (3%), acute renal failure in 8 (3%), and cancer in 10 (4%). Repeat revascularization occurred in 67 patients (23%) in the target limb and in 29 (11%) in the contralateral limb.

**Conclusions.** Peripheral angioplasty with stent implantation is an effective procedure for limb salvage in diabetic patients with CLI. The high mortality is probably related to the systemic atherosclerosis process with involvement of coronary and cerebral circulation that leads to heart and cerebral fatal ischemic events.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12): 713-717)

© 2009 AIM Publishing Srl

### Introduzione

L'ischemia critica dell'arto (CLI) è una manifestazione terminale della malattia delle arterie periferiche e si contraddistingue per il dolore a riposo e per la comparsa di alterazioni trofiche di tipo ulceroso e gangrenoso con l'evoluzione finale all'amputazione<sup>1</sup>. La CLI è la causa principale di amputazione d'arto non traumatica e colpisce per il 70% la popolazione diabetica<sup>2</sup>. La patogenesi della CLI è rappresentata dall'aterosclerosi dei vasi femoro-poplitei e tibiali che determinano un danno ischemico cronico e dalla neuropatia sensitiva motoria, tipica del diabetico, che comporta spesso la riduzione della sensibilità al piede con modificazioni della postura statotonica e statocinetica. La riduzione della sensibilità de-

termina spesso dei microtraumatismi del piede e lo svilupparsi di erosioni ai tegumenti che in condizioni di ischemia non tendono alla guarigione ma evolvono spesso in flemmone e gangrena. Il successivo passo è rappresentato dall'ingresso di germi patogeni che possono portare alla gangrena umida con complicanze sistemiche di tipo tossinfettivo<sup>3</sup>. La CLI rappresenta un dramma clinico con dolore costante all'arto, infezione locale e sistemica fino alla sepsi, perdita parziale o totale dell'arto ed eventualmente la morte come complicanza generale dello stato tossinfettivo o dell'amputazione chirurgica con ovvie conseguenze cliniche e socio-economiche. L'incidenza della CLI, circa 500 nuovi casi per milione di residenti, sembra in netto aumento come conseguenza diretta dell'incremento della

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Liistro

U.O. di Cardiologia

Dipartimento

Cardiovascolare

Azienda Ospedaliera

Arezzo

Via Pietro Nenni, 22

52100 Arezzo

E-mail: francescoliiastro@

hotmail.com

durata della vita media e dell'aumento dell'incidenza e prevalenza del diabete mellito<sup>4</sup>. Il trattamento basilare per la guarigione della CLI è rappresentato dal ripristino del flusso arterioso diretto al circolo pedale mediante rivascolarizzazione dei vasi femoro-poplitei e tibio-peroneali interessati dal processo aterosclerotico occlusivo. Diversi studi hanno dimostrato un beneficio clinico mediante angioplastica percutanea del distretto vascolare periferico nei pazienti affetti da CLI con percentuali di salvataggio d'arto comprese tra l'80% ed il 100%<sup>5-8</sup>. Sebbene anche la rivascolarizzazione chirurgica abbia dimostrato un'efficacia clinica mediante interventi di bypass femoro-poplitei e femoro-tibiali, la presenza di comorbidità importanti (cardiaca, respiratoria e renale) assai frequenti nei pazienti affetti da CLI comporta una mortalità e morbilità operatoria spesso proibitiva<sup>9</sup>. Inoltre, la rivascolarizzazione chirurgica necessita, in caso di anastomosi sottogonocolari, di condotti venosi autologhi spesso non disponibili per la presenza di varicosità o di pregressi interventi di bypass aortocoronarico con vena safena. Pertanto l'angioplastica periferica è considerata oggi la metodica di prima scelta nella rivascolarizzazione dei pazienti con CLI<sup>10</sup>.

Scopo di questo registro è stato l'analisi clinica in termini di salvataggio d'arto e di mortalità in pazienti diabetici con CLI sottoposti ad angioplastica percutanea dei vasi femoro-poplitei e tibio-peroneali.

## Materiali e metodi

Tutti i pazienti diabetici afferenti al Dipartimento Cardiovascolare dell'Azienda Ospedaliera di Arezzo per la presenza di CLI e sottoposti a rivascolarizzazione percutanea nel periodo compreso tra gennaio 2004 e dicembre 2007 sono stati arruolati nello studio. Il Dipartimento Cardiovascolare in questione (U.O. di Cardiologia e U.O. di Chirurgia Vascolare) ha organizzato un percorso dedicato al salvataggio d'arto ischemico nel paziente diabetico costruendo un'equipe con competenze interventistiche vascolari e di trattamento medico e chirurgico delle lesioni trofiche del piede. Sono stati arruolati pazienti diabetici con ischemia critica (classe Rutherford 4-6) sottoposti ad angiografia dei vasi periferici e successivamente a rivascolarizzazione percutanea mediante angioplastica ed eventuale *stenting*. I criteri di esclusione sono stati unicamente il giudizio di non fattibilità tecnica da parte dell'operatore, la mancanza di consenso informato del paziente e la presenza di comorbidità che comportavano un'aspettativa di vita <6 mesi.

L'indicazione alla rivascolarizzazione endovascolare è stata posta con l'unico obiettivo del salvataggio d'arto. Le lesioni sono state classificate tipo *inflow* (lesioni localizzate nelle arterie iliache o femorali), che limitano l'accesso del flusso sanguigno ai vasi del distretto popliteo-tibiale, e lesioni di tipo *outflow*, localizzate nel distretto popliteo-tibiale, che limitano l'accesso diretto al circolo pedideo-plantare.

Il successo tecnico della procedura di rivascolarizzazione endovascolare è stato identificato con il ripristino del flusso anterogrado al circolo pedale mediante almeno uno dei tre vasi di gamba in caso di occlusione completa dei

medesimi. Nei pazienti con un vaso di gamba pervio e con flusso anterogrado diretto già all'esame angiografico diagnostico, il successo procedurale è stato definito con la ricanalizzazione di un secondo vaso di gamba per potenziare il flusso pedale.

Il successo clinico della procedura è stato identificato con la guarigione, completa o incompleta, delle lesioni trofiche al piede in assenza di amputazione maggiore.

Gli endpoint primari del registro sono stati individuati nell'incidenza di amputazioni maggiori (di gamba o coscia) e di morte per causa cardiovascolare (cardiaca e cerebrale). Gli endpoint secondari sono stati individuati nella guarigione completa delle lesioni ulcerogangrenose, nella ripetuta rivascolarizzazione guidata da motivi clinici e nell'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto (definita come un incremento >0.5 mg/dl dei valori di creatinemia rispetto al valore di base).

Le lesioni trofiche al piede sono state riportate secondo la classificazione della Texas University<sup>11</sup>. In ogni paziente è stato calcolato l'indice caviglia-braccio (ABI) prima e dopo la procedura e studiato il circolo periferico mediante eco-color Doppler degli arti inferiori con trasduttore lineare multifocale da 7.5 MHz prima di essere sottoposti alla procedura interventistica. Lo studio ecografico dell'arteria femorale comune ha dettato la scelta dell'approccio transfemorale, omolaterale anterogrado o controlaterale retrogrado, quest'ultimo nel caso di malattia steno-occlusiva della medesima arteria.

Prima della procedura interventistica, sono state acquisite per ogni paziente immagini in angiografia digitale delle arterie femorali, poplitee e tibiali e arterie del circolo pedale. Le tecniche di ricanalizzazione adottate riguardano sia l'angioplastica tradizionale con ricanalizzazione centroluminale, sia tecniche con ricanalizzazione subintimale e successivo rientro distale. Il gonfiaggio del palloncino da dilatazione è stato sempre >60 s. L'impianto di stent successivo alla dilatazione con palloncino è stato effettuato solo in presenza di risultato angiografico subottimale per la presenza di dissezione limitante il flusso o di stenosi residue >50%. L'accesso femorale 6F è stato rimosso sempre alla fine della procedura dopo somministrazione di solfato di protamina.

## Analisi statistica

Le variabili categoriche sono riportate con relative percentuali; le variabili continue sono riportate con relative deviazioni standard e confrontate con test *t* di Student. Un'analisi di regressione logistica eseguita con tutte le variabili cliniche ed angiografiche di base è stata eseguita per individuare i fattori predittivi indipendenti dell'amputazione maggiore.

## Follow-up

Dopo la dimissione ospedaliera, i pazienti sono stati sottoposti a sistematiche visite ambulatoriali per eseguire le medicazioni delle lesioni trofiche fino alla guarigione. Una valutazione eco-color Doppler dei vasi periferici è stata eseguita a 1, 6 e 12 mesi e in caso di ripresa dei sintomi. Un nuovo esame angiografico è stato eseguito solo in caso di ripresa dei sintomi o segni clinici di CLI dell'arto trattato o del controlaterale.

## Risultati

Nel periodo dello studio, 267 pazienti diabetici sono stati arruolati e trattati in 290 arti ischemici. Le caratteristiche cliniche di base e la classificazione delle lesioni trofiche sono riportate nella Tabella 1. In particolare, la popolazione dello studio appare di età avanzata, con il 65% della popolazione di età >70 anni, e con altissima incidenza di ipertensione arteriosa e coinvolgimento aterosclerotico dei distretti coronarico e carotideo. Insufficienza renale è stata riscontrata in 61 pazienti (23%), 5 (2%) dei quali in trattamento dialitico. La maggior parte delle lesioni è stata di tipo CIII (lesione ulcerativa ed infetta).

La valutazione dell'indice ABI preprocedurale ha mostrato un valore di  $0.32 \pm 0.11$ , confermando il grado severo di ischemia degli arti trattati. I vasi trattati e le caratteristiche angiografiche delle lesioni sono riportati nella Tabella 2. Delle 440 lesioni trattate, 228 (52%) erano lesioni sia di *inflow* che di *outflow*, 182 (41%) solo di *outflow* e 30 (7%) solo di *inflow*. Il successo tecnico procedurale è stato ottenuto in 415 delle lesioni trattate (94%). Il controllo dell'indice ABI postprocedurale ha mostrato un incremento significativo rispetto al valore preprocedurale ( $0.32 \pm 0.11$  vs  $0.77 \pm 0.23$ ,  $p < 0.001$ ). Un paziente, in trattamento dialitico, ha presentato morte improvvisa a distanza di 8h dalla procedura, verosimilmente correlata ad iperpotassiemia da insufficienza renale. Non ci sono state complicanze vascolari in cui si sia reso necessario un intervento chirurgico d'urgenza. I valori di creatininemia postprocedurali hanno mostrato un'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto del 7% con la necessità di trattamento dialitico in un solo paziente.

Gli eventi clinici a distanza di  $17 \pm 11$  mesi dalla procedura sono elencati nella Tabella 3. L'incidenza di amputazione maggiore è stata del 6% (17 pazienti, di cui 10 con insuccesso tecnico), la guarigione completa dell'82% (238 pa-

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche della popolazione.

N. pazienti	267
Età (anni)	$72.2 \pm 9.6$
Durata del diabete (anni)	$20 \pm 6$
Sesso maschile	142 (53%)
Familiarità per MCV	100 (37%)
Ipercolesterolemia	85 (32%)
Iperensione	227 (85%)
Fumo	37 (14%)
Pregresso IM	80 (30%)
Pregresso CABG	10 (4%)
Stenosi carotidea	75 (28%)
Creatinina >1.3 mg/dl	61 (23%)
Dialisi	5 (2%)
ABI preprocedura	$0.32 \pm 0.11$
ABI postprocedura	$0.77 \pm 0.23$
Tipo di lesione trofica	
CIII	203 (70%)
CII	29 (10%)
CI	9 (3%)
DIII	20 (7%)
DII	23 (8%)
DI	6 (2%)

ABI = indice caviglia-braccio; CABG = bypass aortocoronarico; IM = infarto miocardico; MCV = malattia cardiovascolare.

**Tabella 2.** Caratteristiche angiografiche e procedurali delle lesioni.

N. arti trattati	290
N. lesioni trattate	440
Lesioni di solo inflow	30 (7%)
Lesioni di solo outflow	182 (41%)
Lesioni di inflow e outflow	228 (52%)
Vaso	
Iliaco	10 (3%)
Femorale superficiale	150 (34%)
Popliteo	111 (25%)
Tibiale	169 (38%)
Occlusioni	380 (86%)
Lunghezza della lesione (mm)	$98 \pm 75$
Calcificazioni severe	260 (59%)
N. vasi di gamba con flusso diretto al piede	
0	50 (17%)
1	170 (59%)
2	40 (14%)
3	30 (10%)
Ricanalizzazione centroluminale	311 (71%)
Ricanalizzazione subintimale	129 (29%)
POBA	150 (34%)
Stent	290 (66%)
Successo procedurale	415 (94%)

POBA = angioplastica con solo pallone.

**Tabella 3.** Risultati clinici a distanza.

Successo clinico	272 (94%)
Amputazione maggiore	17 (6%)
Guarigione completa lesioni	238 (82%)
Guarigione parziale lesioni	35 (12%)
Morte	42 (16%)
Cardiaca	16 (6%)
Ictus	8 (3%)
Neoplasie	10 (4%)
IRA	8 (3%)
Re-PTA omolaterale	67 (23%)
PTA controlaterale	29 (11%)

IRA = insufficienza renale acuta; PTA = rivascularizzazione endovascolare.

zienti) e la guarigione parziale del 12% (35 pazienti). La mortalità è stata del 16% (42 pazienti); 6% (16 pazienti, di cui 7 con anamnesi negativa per coronaropatia) dovuta a cause cardiache, 3% (8 pazienti) ad accidente cerebrovascolare, 3% (8 pazienti) per insufficienza renale acuta e 4% (10 pazienti) per neoplasia. Dei 17 pazienti sottoposti ad amputazione maggiore, 7 (41%) sono deceduti nei primi 30 giorni; 23% pazienti hanno ripetuto l'intervento di rivascularizzazione percutanea dovuta alla recidiva clinica dell'ischemia all'arto *culprit* e 11 pazienti dell'arto controlaterale. L'analisi di regressione logistica ha evidenziato l'assenza di vasi tibiali con flusso diretto al piede come unico fattore di rischio indipendente per l'amputazione maggiore (odds ratio 1.8; intervallo di confidenza 95% 1.1-3.8,  $p = 0.02$ ).

## Discussione

Scopo di questo registro è stata la valutazione a distanza dei risultati clinici in pazienti diabetici affetti da CLI sotto-

posti a rivascolarizzazione percutanea. La popolazione dei pazienti in studio è risultata ad alto rischio per eventi cardiovascolari, sia per l'età avanzata sia per le comorbilità, cardiache cerebrovascolari e renali, tipiche dei pazienti affetti da CLI. Dalla nostra esperienza si evidenzia una buona fattibilità tecnica con un successo procedurale del 94% delle lesioni trattate a cui si associa un elevato successo clinico con il miglioramento delle condizioni cliniche nella quasi totalità dei pazienti. I nostri risultati sono simili a quelli riportati precedentemente da altri centri<sup>1,6,8,12</sup>. L'elevata mortalità riscontrata nei pazienti sottoposti ad amputazione maggiore testimonia la necessità di eseguire l'angiografia periferica e tentare la rivascolarizzazione percutanea in tutti i pazienti con CLI in quanto l'elevata incidenza di comorbilità gioca sicuramente un ruolo fondamentale nelle complicanze associate alla terapia chirurgica demolitiva<sup>13-16</sup>. La presenza di importante comorbilità è confermata dall'elevata mortalità cardiovascolare (12%) durante il follow-up. L'elevata incidenza di ictus, di insufficienza renale acuta e di morte cardiaca testimonia l'estensione sistemica del processo aterosclerotico di cui la CLI rappresenta solo una spia sintomatica della patologia sclerodegenerativa del circolo arterioso sistemico<sup>1</sup>. Infatti, la mortalità cardiaca è risultata sovrapponibile nei pazienti con diagnosi già nota di cardiopatia ischemica rispetto ai pazienti con anamnesi negativa per coronaropatia. In considerazione dell'elevata incidenza di ischemia silente nei pazienti diabetici, non possiamo tuttavia escludere che i pazienti con anamnesi negativa per coronaropatia basata su criteri clinici ed elettrocardiografici siano in realtà soggetti ad elevato rischio di infarto miocardico acuto. L'estensione e progressione della patologia aterosclerotica in questa tipologia di pazienti viene anche evidenziata dall'elevata incidenza (11%) di ischemia critica controlaterale che ha richiesto un'ulteriore procedura di rivascolarizzazione. L'incidenza di recidiva ischemica omolaterale riscontrata nella nostra esperienza (23%) rappresenta il risultato dell'angioplastica con palloni e stent convenzionali. Il recente avvento di palloni e stent a rilascio di farmaco potrebbe in futuro ridurre significativamente il rischio di recidiva<sup>17</sup>. Tuttavia i dati relativi all'utilizzo di questi dispositivi nel circolo periferico sono ancora limitati ad esperienze di singoli centri e di pochi pazienti e pertanto non conclusive.

I nostri dati mostrano un'incidenza di malattia femoropoplitea (lesioni *inflow*) molto elevata nei pazienti diabetici affetti da CLI, in contraddizione con quanto presente nella letteratura passata che attribuiva quasi elusivamente alla malattia dei vasi sottogenicolari la responsabilità dei quadri ischemici<sup>18</sup>. Questa osservazione può tuttavia essere in parte spiegata dall'età avanzata della popolazione in studio con una o due decadi in più rispetto ai controlli storici.

L'estensione della malattia aterosclerotica nel distretto sottogenicolare è risultata il fattore di rischio indipendente più importante per l'incidenza di amputazione maggiore e questo è da mettere in relazione alla scarsità di circoli collaterali per il flusso pedale in questi pazienti.

In conclusione, l'approccio percutaneo mediante angioplastica con eventuale impianto di stent rappresenta una metodica fattibile ed efficace nella maggior parte dei pazienti diabetici affetti da CLI. L'estensione della malattia

aterosclerotica nel distretto sottogenicolare è in relazione diretta con il rischio di amputazione maggiore. L'elevata mortalità a lungo termine di questi pazienti è in relazione con l'estensione sistemica del processo aterosclerotico che conferisce un elevato rischio di eventi cardiovascolari fatali.

## Riassunto

**Razionale.** Scopo di questo registro è la valutazione a distanza dell'amputazione maggiore e della mortalità in pazienti diabetici con ischemia critica dell'arto sottoposti ad angioplastica con *provisional stenting* dei vasi femoro-poplitei e tibiali.

**Materiali e metodi.** Dal gennaio 2004 al dicembre 2007, tutti i pazienti diabetici sottoposti a rivascolarizzazione percutanea dei vasi femoro-poplitei e tibiali sono stati inseriti nel registro. La percentuale di salvataggio dell'arto ischemico e la mortalità sono state valutate a lungo termine.

**Risultati.** 267 pazienti diabetici (età media di  $72.2 \pm 9.6$  anni) con 290 arti ischemici rappresentano la popolazione in studio. L'incidenza di ipertensione arteriosa è stata dell'85% (227 pazienti), di ipercolesterolemia del 32% (85 pazienti), di insufficienza renale cronica del 23% (61 pazienti). Anamnesi positiva per cardiopatia ischemica è stata riscontrata in 80 pazienti (30%), per carotidopatia in 75 pazienti (28%). In accordo con la Texas Diabetic Ulcers Classification, 203 pazienti (70%) presentavano una lesione tipo CII, 29 (10%) CII, 9 (3%) CI, 20 (7%) DIII, 23 (8%) DII e 6 (2%) DI; 440 lesioni (169 arterie tibiali, 261 arterie femoro-poplitee and 10 arterie iliache) sono state rivascolarizzate con impianto di stent in 290 (66%) lesioni. Il successo procedurale è stato ottenuto in 415 (94%) degli arti ischemici. L'indice caviglia-braccio è passato dal valore di  $0.32 \pm 0.11$  prima della procedura a  $0.77 \pm 0.23$  ( $p < 0.001$ ) nel post-procedura. La durata media del follow-up clinico è stata di  $17 \pm 11$  mesi. L'amputazione maggiore è stata necessaria in 17 pazienti (6%). L'amputazione maggiore è stata fatale in 7 pazienti (41%). La guarigione completa delle lesioni è stata ottenuta in 238 arti (82%) e parziale in 35 (12%). La mortalità a lungo termine è stata del 16% (42 pazienti) di cui il 6% dovuta ad eventi cardiaci, il 3% ad eventi cerebrovascolari, il 3% ad insufficienza renale acuta ed il rimanente 4% a malignità. La procedura di rivascolarizzazione omosede è stata ripetuta in 67 pazienti (23%) ed eterosede in 29 (11%).

**Conclusioni.** L'angioplastica con *provisional stenting* è una procedura efficace nel salvataggio d'arto in pazienti affetti da ischemia critica. L'elevata mortalità a lungo termine è verosimilmente associata alla diffusione sistemica del processo aterosclerotico e quindi all'elevato rischio cardiovascolare proprio di questi pazienti.

**Parole chiave:** Amputazione; Diabete mellito; Ischemia critica dell'arto.

## Bibliografia

1. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. A. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 822-7.
2. Johannesson A, Larsson GU, Ramstrand N, Turkiewicz A, Wirehn AB, Atroshi I. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population: a 10-year population-based cohort study of initial unilateral and contralateral amputations and reamputations. *Diabetes Care* 2009; 32: 275-80.
3. Joseph WS, LeFrock JL. The pathogenesis of diabetic foot infections - immunopathy, angiopathy, and neuropathy. *J Foot Surg* 1987; 26 (1 Suppl): S7-S11.

4. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl 1): S3-S6.
5. Matsugas MI, Rivera MA, Tran T, et al. Clinical outcome following infra-inguinal percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 251-5.
6. Feiring AJ, Wesolowski AA, Lade S. Primary stent-supported angioplasty for treatment of below-knee critical limb ischemia and severe claudication: early and one-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2307-14.
7. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 620-7.
8. Dorros G, Jaff MR, Dorros AM, Mathiak LM, He T. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2057-62.
9. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, Luther M, Ylonen K, Lepantalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day post-operative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg* 2007; 31: 217-27.
10. Tartari S, Zattoni L, Rizzati R, et al. Subintimal angioplasty as the first-choice revascularization technique for infrainguinal arterial occlusions in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 819-28.
11. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001; 24: 84-8.
12. Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. *J Vasc Surg* 2005; 41: 423-35.
13. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB, Lavery LA. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 126-31.
14. Kald A, Carlsson R, Nilsson E. Major amputation in a defined population: incidence, mortality and results of treatment. *Br J Surg* 1989; 76: 308-10.
15. Mandrup-Poulsen T, Jensen JS. Mortality after major amputation following gangrene of the lower limb. *Acta Orthop Scand* 1982; 53: 879-84.
16. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, et al. Mortality after major amputation in diabetic patients with critical limb ischemia who did and did not undergo previous peripheral revascularization. Data of a cohort study of 564 consecutive diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009, in press.
17. Ansel GM, Lumsden AB. Evolving modalities for femoropopliteal interventions. *J Endovasc Ther* 2009; 16 (2 Suppl 2): I182-I197.
18. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 453-60.