

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

QUADERNI

L'uso dell'argento ionico nella cura del piede diabetico: prevenzione e trattamento dell'infezione

Roberto Cassino, AnnaMaria Ippolito

Now free on-line
www.actabiomedica.it

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITORS

Loris Borghi - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

HONORARY EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Franco Aversa - Parma, Italy

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky - Rochester, NY, USA

Ovidio Bussolati - Parma, Italy

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Paolo Caffarra - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe Fabrizi - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Annarosa Leri - Harvard, Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

Emilio Marangio - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Tiziana Meschi - Parma, Italy

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Anna Scotti
Mattioli 1885 srl - Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
contact@actabiomedica.it

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

PUBLISHER

Mattioli 1885 srl Casa Editrice
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
E-mail: edit@mattioli1885.com



Mattioli 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/530383
fax 0524/82537
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale

Paolo Cioni

Vice Presidente e Direttore Scientifico

Federico Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager

Anna Scotti

Editing

Valeria Ceci

Foreign Rights

Nausicaa Cerioli

Segreteria

Manuela Piccinu

MARKETING E PUBBLICITÀ

Direttore Marketing

Luca Ranzato

Responsabile Area ECM

Simone Agnello

Project Manager

Massimo Radaelli

Natalie Cerioli

Responsabile Distribuzione

Massimiliano Franzoni



EXECUTIVE COMMITTEE OF
THE SOCIETY OF MEDICINE
AND NATURAL SCIENCES OF
PARMA

PRESIDENT

Maurizio Vanelli

PAST-PRESIDENT

Almerico Novarini

GENERAL SECRETARY

Maria Luisa Tanzi

TREASURER

Graziano Ceresini

MEMBERS

Franco Aversa

Loris Borghi

Ovidio Bussolati

Nicola Florindo

Piero Muzzetto

Leopoldo Sarli

Riccardo Volpi

INDEX

Volume 84 / Quaderno 6/2013

Original articles

- 3 *Roberto Cassino, AnnaMaria Ippolito*
L'uso dell'argento ionico nella cura del piede diabetico:
prevenzione e trattamento dell'infezione

L'uso dell'argento ionico nella cura del piede diabetico: prevenzione e trattamento dell'infezione

Roberto Cassino, AnnaMaria Ippolito

Vulnera - Centro Vulnologico Italiano (con il contributo non condizionante di Pharmaday srl)

Abstract. *Scopo:* Abbiamo valutato l'azione antisettica di una medicazione in polvere spray con argento ionico sia nella risoluzione che nella prevenzione di colonizzazione batterica in lesioni da piede diabetico. *Materiali e metodi:* sono stati reclutati nello studio 36 pazienti, 14 con lesione infetta e 22 con lesione detersa; si è effettuata detersione della lesione con soluzione salina e successiva applicazione di antisettico spray con argento ionico come medicazione primaria, e garza non aderente senza principio attivo come medicazione secondaria.. Il cambio della medicazione veniva effettuato ogni 48 ore. *Risultati:* tutti i pazienti con lesione infetta sono arrivati a risoluzione e solo 1 dei pazienti con lesione detersa ha avuto un recidiva dopo 60 giorni. Da sottolineare sono i tempi brevi di risoluzione dell'infezione nei due gruppi. (rispettivamente 16,7 e 15,2 giorni). *Conclusioni:* L'antisettico spray con argento ionico si è dimostrato essere efficace per il trattamento delle lesioni del piede diabetico sia infette che deterse. (www.actabiomedica.it)

Key words: Piede diabetico, ulcere, antisettico spray, argento ionico

Introduzione

Il piede diabetico è un'entità clinica ben definita, dipendente da almeno 3 fattori fondamentali: la patologia di base, cioè il diabete mellito, e due delle sue complicanze, cioè la neuropatia e l'arteriopatia (1). Anche se molti autori tendono oggi a confutare le teorie legate a macro e microangiopatia diabetica, è comunque pressoché innegabile che le due complicanze sopra citate coesistano in ogni lesione di questo tipo; non esistono infatti ulcere diabetiche solo arteriopatiche o solo neuropatiche, bensì a componente dominante dell'uno o dell'altro fattore etiologico, ma comunque entrambi contribuiscono alla formazione della lesione.

Peculiarità del piede diabetico sono la localizzazione ed il fattore scatenante: l'ulcera è prevalentemente plantare o digitale, a volte dorsale, ma comunque sempre peri-malleolare o sottomalleolare, ed il fattore scatenante è sempre un traumatismo, come il conflitto da calzatura nel caso di lesioni dorsali, digitali e del margine laterale del piede, oppure come il microtraumatismo da carico persistente nel caso delle lesioni plantari. Teoricamente quindi il piede diabetico è sempre una lesione post traumatica, ma il traumatismo non è un fatto acuto di cui il paziente possa rendersi conto, bensì un fatto ancor più subdolo ed imprevedibile: il microtrauma persistente non dà segno di sé a causa della ipoestesia neurogena (neuropatia diabetica) e pertanto si instaura lentamente un'i-

possia locale (angiopatia diabetica) conseguente a microemorragia occulta da carico che esita poi in lesione (2). La situazione viene poi complicata dalla presenza di calcificazioni intimali nelle arteriole, tipiche proprio della malattia di base (mediosclerosi calcifica di Mönckeberg (3) o mediodalcalinosi del diabetico) e da un sistema immunitario deficitario per definizione (4). La sinergia negativa di tutti questi fattori porta alla peggior complicanza che la vulnologia si trova ad affrontare giornalmente: l'infezione.

Scopo del lavoro

La necessità di gestire una lesione molto spesso infetta e, quando detersa, con la tendenza ad infettarsi molto rapidamente e subdolamente, ci ha portato a realizzare questo studio. Molte sono le medicazioni antisettiche a disposizione oggi, ma molti sono anche gli agenti infettanti, spesso ribelli a terapia locale e resistenti agli antibiotici (5). Il fatto poi che i derivati dello iodio (ed in particolare lo iodopovidone), gli antisettici maggiormente usati nelle infezioni del piede diabetico, siano ormai obsoleti ed assolutamente inefficaci su molti batteri oltre al temuto *Pseudomonas Aeruginosa* (6), ci ha costretto a trovare materiali di medicazione alternativi come clorexidina, poliesametilenebiguanide (PHMB) e argento. Ma mentre molte medicazioni a base di argento ci hanno dato risultati apprezzabili (7), i soli clorexidina e PHMB non hanno risposto in maniera congrua al bisogno rilevato; ecco perché oggi la medicazione più utilizzata nel piede diabetico è quella a base di argento. Abbiamo però notato che utilizzare più principi attivi in combinazione può essere la chiave di volta per affrontare al meglio questa complicanza.

Molto frequentemente però il solo trattamento locale è insufficiente perché l'infezione non viene sufficientemente contrastata dalla medicazione antisettica e c'è pertanto necessità di instaurare terapia antibiotica per via generale, anche perché il paziente, a seguito della neuropatia e del sistema immunitario molto lento a rispondere alle aggressioni esterne, non manifesta i segni tipici dell'infezione come accade nella colonizzazione di altri tipi di lesioni cutanee croniche per cui, almeno nel diabetico, i criteri di Cutting e

Harding (8) non sempre ci indirizzano verso una diagnosi precoce di infezione locale; pertanto l'infezione si manifesta spessissimo in fase avanzata, da cui la necessità di una terapia combinata (antisettico locale e antibiotico generale).

Sulla base di questi presupposti ci siamo posti come obiettivo quello di gestire il piede diabetico in modo tale da evitarne le complicanze infettive e controllarne l'eventuale infezione, se presente. Abbiamo infatti trattato con lo stesso materiale sia lesioni infette, sia lesioni deterse, valutando la capacità della medicazione di evitare la colonizzazione batterica e di eradicare l'infezione locale presente. Scopo del lavoro, quindi, è la dimostrazione di efficacia, su lesioni da piede diabetico, di una medicazione antisettica in polvere spray sia nella risoluzione dell'infezione, sia nella prevenzione della colonizzazione.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati pazienti con lesioni da piede diabetico, sia infette (Gruppo 1) sia deterse (Gruppo 2), con l'obiettivo della risoluzione dell'infezione nei primi e la prevenzione della stessa nei secondi. Nell'arco di tre mesi si sono selezionati pazienti da trattare con una medicazione nanotecnologica a base di biossido di silicio ed argento ionico, da seguire poi per due mesi con l'obiettivo di valutare il tempo di risoluzione dell'infezione nel gruppo con lesione infetta e la prevenzione della complicanza nel gruppo con lesione detersa. I pazienti del Gruppo 1, una volta raggiunta la risoluzione dell'infezione, sono poi stati seguiti per 60 giorni e medicati con la stessa procedura per verificare la capacità del materiale di prevenire l'eventuale reinfezione. Una volta costituiti i gruppi, i pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in due altri gruppi, sulla base dei materiali utilizzati per il trattamento; abbiamo infatti avuto a disposizione due differenti prodotti con la stessa piattaforma nanotecnologica di base, ma con due diversi antisettici in sinergia: biossido di silicio e argento ionico (9), l'uno con clorexidina ($\text{SiO}_2\text{-Ag}^+\text{-Chlorex}$) e l'altro con poliesametilenebiguanide ($\text{SiO}_2\text{-Ag}^+\text{-PHMB}$). Si sono pertanto costituiti i gruppi 1A (lesioni infette trattate con $\text{SiO}_2\text{-Ag}^+\text{-Chlorex}$), 1B (lesioni infette trattate con $\text{SiO}_2\text{-}$

Ag⁺-PHMB), 2A (lesioni deterse trattate con SiO₂-Ag⁺-Chlorex) e 2B (lesioni deterse trattate con SiO₂-Ag⁺-PHMB).

Per la valutazione dell'infezione sono stati utilizzati i criteri clinici di Cutting & Harding; per la valutazione della situazione vascolare non si è utilizzata la valutazione ABPI (Ankle Brachial Pressure Index (10)) perché non attendibile a causa della mediocalcinosi diabetica, ma si è ricorsi alla valutazione clinica (ove possibile) ed all'analisi ecoColorDoppleristica in caso di controversia.

Sono stati esclusi poi i pazienti in terapia antibiotica in corso o terminata da meno di 30 giorni.

La tabella 1 elenca i criteri di inclusione ed esclusione fissati per questo studio.

Complessivamente sono stati arruolati nello studio 36 pazienti, di cui 14 con lesione infetta (7 nel gruppo 1A - 7 nel gruppo 1B) e 22 con lesione deterse (11 nel gruppo 2A - 11 nel gruppo 2B); successivamente, risolte le infezioni dei pazienti dei gruppi 1, i gruppi 2 sono saliti a 18 pazienti ciascuno.

Il protocollo di medicazione prevedeva la detersione delle lesioni con soluzione fisiologica salina (NaCl 0.9%) (11) e l'applicazione di uno strato congruo di antisettico spray come medicazione primaria; la medicazione secondaria prevista è stata una garza non aderente, senza alcun principio attivo (garza grassa al petrolatum) con copertura mediante garze in cotone o TNT (Tessuto-Non-Tessuto) e fissaggio con benda coesiva autoaderente. Il cambio è stato programmato ogni 48 ore, ma non è stata esclusa la possibilità di cambio giornaliero sulla base dell'analisi del leakage.

La randomizzazione di trattamento è stata fatta con il criterio dell'alternanza. Tutti i pazienti dei gruppi 1 che raggiungevano la risoluzione dell'episodio infettivo venivano poi introdotti nei rispettivi gruppi 2 e seguiti per 60 giorni; i dati prodotti dal follow up di questi pazienti sono stati poi analizzati anche separatamente.

La popolazione reclutata è stata analizzata nella tabella 2.

Per quanto riguarda l'analisi dei risultati, essendo i targets primari il trattamento dell'infezione e la pre-

Tabella 1. Criteri di inclusione ed esclusione

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
Lesioni classificate come "piede diabetico"	Lesioni ad etiologia diversa
Età uguale a/maggiore di 18 anni	Età minore di 18 anni
Assenza di ischemia severa	Presenza di ischemia severa
Lesione deterse o colonizzata	Lesione necrotica
Aspettativa di vita maggiore di 60 giorni	Aspettativa di vita minore di 60 giorni
No terapia antibiotica in corso	Terapia antibiotica in corso
Pregressa antibioticoterapia da oltre 30 giorni	Pregressa antibioticoterapia entro 30 giorni
	Allergia nota ai componenti dei prodotti
	Terapie immunosoppressive

Tabella 2. Statistiche della popolazione (età e sesso)

	Maschi	Femmine	Età media
Popolazione globale	15 (41.7%)	21 (58.3%)	67.3 (M 65.7 - F 68.5)
Gruppo 1 (lesioni infette)	5 (35.7%)	9 (64.3%)	66.0 (M 65.6 - F 66.2)
Gruppo 1A (SiO ₂ -Ag ⁺ -Chlorex)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	66.7 (M 69.3 - F 64.7)
Gruppo 1B (SiO ₂ -Ag ⁺ -PHMB)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	65.2 (M 60.0 - F 67.4)
Gruppo 2 (lesioni deterse)	10 (45.5%)	12 (54.5%)	68.3 (M 65.8 - F 70.3)
Gruppo 2A (SiO ₂ -Ag ⁺ -Chlorex)	4 (36.4%)	7 (63.6%)	69.8 (M 65.5 - F 72.2)
Gruppo 2B (SiO ₂ -Ag ⁺ -PHMB)	6 (54.5%)	5 (45.5%)	66.7 (M 66.0 - F 67.6)

venzione della colonizzazione batterica, sono stati valutati il tempo di scomparsa dei segni clinici d'infezione nei gruppi 1 e la comparsa di colonizzazione critica e/o infezione entro i 60 giorni dal reclutamento nei gruppi 2.

Risultati

Tutti i pazienti con lesione infetta sono arrivati a risoluzione; pertanto sono poi passati nel gruppo di controllo preventivo e di sorveglianza della reinfezione.

Dei pazienti dei gruppi 2, solo due (uno per sottogruppo) hanno manifestato segni di colonizzazione entro i 60 giorni; dei pazienti invece passati ai gruppi 2, una volta risolta l'infezione, solo uno ha manifestato una recidiva (reinfezione), e precisamente uno dei pazienti del Gruppo 2A (in precedenza 1A). Nella tabella 3 sono riportati i dati relativi ai pazienti dei gruppi 1 riguardanti il tempo di risoluzione dei segni clinici di colonizzazione critica/infezione che, a valore medio, è risultato essere di poco superiore alle due settimane.

Come si può notare, la maggior parte delle risoluzioni (12 su 14 - 85.7%) è collocata nella fascia temporale centrale della tabella, cioè tra la seconda e la

terza settimana, dato peraltro allineato con quello della letteratura internazionale (12). Entrambi i gruppi hanno ottenuto un risultato assolutamente positivo e la differenza minima riscontrata (una risoluzione entro i 7 giorni nel gruppo 1B ed una dopo la terza settimana nel gruppo 1A) non è certamente statisticamente significativa.

Nella tabella 4 sono invece riportati i dati relativi ai gruppi 2, suddivisi in dati globali (cioè di tutti i pazienti seguiti per 60 giorni), dati riguardanti i pazienti reclutati con lesione detersa e dati riguardanti le recidive (cioè relativi ai pazienti che, superata l'infezione, sono stati inseriti nei gruppi di prevenzione/sorveglianza).

Appare evidente come le differenze tra i due gruppi siano minime e non rappresentino sicuramente un dato statistico di rilevanza.

Forse il dato più importante da sottolineare è la risoluzione in tempi relativamente brevi di 13 infezioni su 14 trattate (85.7%); questa percentuale di successo deve essere considerata statisticamente significativa. Dalle figure 1 e 2 si apprezza un esempio di risoluzione d'infezione ottenuto in 14 giorni (Gruppo 1B - SiO₂-Ag⁺-PHMB). Di successo anche il risultato sulla prevenzione dell'infezione: ricordiamo che, complessivamente, si sono avuti 3 casi di infezione su 36

Tabella 3. Tempi di risoluzione della colonizzazione critica/infezione

Tempo di risoluzione dell'infezione	Gruppo 1a (SiO ₂ -Ag ⁺ -Chlorex)	Gruppo 1a (SiO ₂ -Ag ⁺ -PHMB)
7 giorni	-----	1 (14.30%)
14 giorni	3 (42.85%)	2 (28.56%)
21 giorni	3 (42.85%)	4 (57.14%)
28 giorni	1 (14.30%)	-----
Tempo medio di risoluzione dell'infezione	16.7 giorni	15.2 giorni

Tabella 4. Dati relativi all'incidenza di infezione e di recidiva

	GRUPPO 2A (SiO ₂ -Ag ⁺ -Chlorex)	GRUPPO 2A (SiO ₂ -Ag ⁺ -PHMB)
Dato globale	2 (11.1%)	1 (5.55%)
Lesioni deterse	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Recidive (a 60 giorni)	1 (14.3%)	-----



Figura 1. Lesione infetta (conflitto da calzatura)



Figura 2. Risultato a 14 giorni

pazienti seguiti per 60 giorni, il che significa che nel 91.7% dei casi non si sono avuti fenomeni infettivi, peraltro molto più frequenti, secondo la letteratura (13), dell'esiguo 8.3% rilevato nello studio.

Altro dato rilevante è l'assoluta assenza di peggioramenti; questo sta a significare che la piattaforma nanotecnologica di base ($\text{SiO}_2\text{-Ag}^+$) è sicuramente efficace, indipendentemente dalla molecola di antisettico che va a veicolare, la quale, sia essa clorexidina o PHMB, diventa un valore aggiunto sinergico, certamente importante per una più importante azione antibatterica.

Di certo anche la sicurezza di questa nuova formulazione antisettica è da evidenziare: non si è infatti verificato alcun fatto allergico o di intolleranza.

Conclusioni

Alla luce dei risultati ottenuti possiamo sicuramente affermare che lo studio ha raggiunto i targets prefissati: le infezioni sono state debellate nel 100% dei casi e si è verificato un unico caso di recidiva a 60 giorni. Peraltro questa reinfezione non è imputabile con certezza ad un effetto solo batteriostatico e non battericida del trattamento impostato; troppi sono infatti i fattori che possono influenzare il risultato (come ad esempio, in certi pazienti, l'igiene non perfettamente eseguita al momento di rinnovare la medicazione). In ogni caso si è realizzato un abbattimento di incidenza di infezione decisamente significativo: come già segnalato in precedenza, 3 casi su 36 (8.3% della casistica globale) è certamente un numero esiguo per un follow up di due mesi, valutando anche la tipologia di lesione, non semplice da gestire e particolarmente dedita alla sovrinfezione.

Un cenno a parte meritano la sicurezza evidenziata e la facilità di utilizzo del prodotto di medicazione: il fatto di non aver rilevato alcuna forma di intolleranza né allergia rende il prodotto sicuramente annoverabile tra quelli considerati "safe", a basso coefficiente allergizzante; il fatto invece di aver ottenuto il gradimento dei pazienti e degli operatori ci fa sostenere l'assoluta facilità d'uso e maneggevolezza del prodotto.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;12:333-341
2. Cavanagh PR. et al. Biomechanical aspects of diabetic foot disease: aetiology, treatment and prevention. *Diabetic Medicine* 1996;13;S17-S2
3. Rajagopalan S. Monckeberg's arteriosclerosis *Radiography* 2007;13(2):133-134
4. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-24.
5. Bergin SM, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1): CD005082.
6. Anderson RL, Vess RW, Panlilio AL, Favero MS. Prolonged survival of *Pseudomonas cepacia* in commercially manufactured povidone-iodine. *Appl Environ Microbiol*. 1990;56(11):3598-3600

7. Dealey C. The care of wounds. Blackwell Publishing, 1999-2003
8. Cutting KF, Harding KG. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care*. 1994;3(4):198-201
9. Seminario Indoor Air Qualità. Monitoraggio Microbiologico di aria e superfici. Segreteria Simposi - Giugno 2005
10. Stubbing NJ, Bailey P, Poole M. Protocol for accurate assessment of ABPI in patients with leg ulcers. *J Wound Care*. 1997;6(9):418-8
11. The Joanna Briggs Institute. Solutions, techniques and pressure in wound cleansing. *Best Practice* 2006:10
12. Eneroth et al. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int*. 1997;18(11):716-22
13. Eneroth et al. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications*. 1999;13(5-6):254-63

Indirizzo per la corrispondenza:
Roberto Cassino
Vulnera - Via Serrano, 24
10141 Torino
E-mail: cassino@vulnera.it
info@vulnera.it