

Michael PLODARI

Infermiere, libero professionista, Pavia, Italia

plodarimichael@gmail.com

Maria Grazia MERLO

Direttore delle attività didattiche Corso di Laurea in Infermieristica, Fondazione IRCCS san Matteo, Pavia, Italia

Andrea BELLINGERI

Infermiere wound care specialist, Fondazione IRCCS san Matteo, Pavia, Italia

L'impiego della terapia foto dinamica con fotosensibilizzanti nella gestione delle ulcere da piede diabetico: una revisione

The use of dynamic photo therapy (PDT) in patients with diabetic foot: a review

Abstract italiano**Introduzione**

Il Diabete Mellito rappresenta oggi giorno una malattia cronica in continuo incremento che, se non trattata adeguatamente, può portare all'insorgenza di complicanze gravi acute e croniche. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità il numero di persone diabetiche tra la popolazione adulta di età superiore ai 18 anni è passata dal 4,7% nel 1980 all'8,5% nel 2014. In Europa, 52 milioni di persone vivono con il diabete, con un tasso di incidenza pari al 10-14% della popolazione. In Italia, oltre 3,2 milioni di persone soffrono di diabete, ovvero il 5,3% dell'intera popolazione. L'OMS ha inoltre dichiarato che il diabete è stata la settima causa di morte nel 2016 (1,6 milioni di decessi sono stati causati dalla patologia diabetica). Una delle complicanze del Diabete Mellito è l'insorgenza del piede diabetico dovuto all'ulcerazione e/o distruzione di tessuti profondi associate ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori. La terapia foto dinamica (PDT) è un trattamento innovativo, non invasivo e indolore in grado di contrastare le infezioni nei pazienti con piede diabetico e risolvere il problema dell'antibiotico resistenza.

Materiali e metodi

È stata effettuata una revisione della letteratura di tipo quantitativo nell'aprile – agosto 2021. Sono stati esaminati i database PubMed, Cinhal, Scopus e Web Of Science con parole chiave e stringhe metodologiche. Il diagramma di flusso PRISMA è stato applicato nella sezione degli studi con una limitazione temporale agli ultimi dieci anni.

Risultati

Sono stati inclusi 5 articoli risultanti dalla revisione della letteratura che dimo-

strano una riduzione dei tempi di guarigione delle ulcere da piede diabetico.

Conclusioni

Questa revisione rappresenta un primo contributo per riassumere le migliori evidenze e conoscenze in relazione alla terapia foto dinamica, con lo scopo di permettere un adeguato trattamento e facilitare l'intervento educativo mirato.

Parole chiave: Photodynamic therapy, Antimicrobial, RLP068, Foot diabetic Ulcers, Diabet foot.

Abstract inglese**Introduction**

Diabetes Mellitus represents nowadays a chronic disease in continuous increase that, if not treated adequately, can lead to the onset of severe acute and chronic complications. According to the World Health Organization, the number of people with diabetes among the adult population over 18 years of age has increased from 4.7% in 1980 to 8.5% in 2014. In Europe, 52 million people live with diabetes, with an incidence rate of 10-14% of the population. In Italy, more than 3.2 million people have diabetes, or 5.3% of the entire population. The WHO also stated that diabetes was the seventh leading cause of death in 2016 (1.6 million deaths were caused by diabetic disease). One of the complications of Diabetes Mellitus is the onset of diabetic foot due to ulceration and/or destruction of deep tissues associated with neurological abnormalities and varying degrees of peripheral vasculopathy of the lower extremities. Dynamic photo therapy (PDT) is an innovative, non-invasive, and painless treatment that can counteract infections in patients with diabetic foot and solve the problem of antibiotic resistance.

Methods

A quantitative literature review was

performed in April-August 2021. PubMed, Cinhal, Scopus, and Web Of Science databases were reviewed with keywords and method strings. The PRISMA flow chart was applied in the study section with a time limitation to the last 10 years.

Results

Five articles resulting from the literature review demonstrating a reduction in healing time of diabetic foot ulcers were included.

Conclusions

This review represents a first contribution to summarize the best evidence and knowledge in relation to photodynamic therapy, with the aim to allow an adequate treatment and to facilitate the targeted educational intervention.

Key words: Photodynamic therapy, Antimicrobial, RLP068, Diabetic foot ulcers, Diabet foot.

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 1999) il diabete mellito è una patologia caratterizzata da un disordine metabolico ad eziologia multipla, dovuto da una condizione di iperglicemia cronica con conseguenti alterazioni che riguardano il metabolismo dei glucidi, dei lipidi e delle proteine, dovuti da un deficit della secrezione di insulina (1). Si tratta di una patologia in continua crescita che interessa circa 15 milioni di individui, e circa un terzo dei casi non è diagnosticato. La prevalenza del diabete è relativamente elevata tra gli anziani: fino al 50% dei soggetti che hanno superato i 65 anni soffre di un certo grado di intolleranza al glucosio (2,3). Negli Stati Uniti l'incidenza del diabete è maggiore tra gli ispanici, gli afroamericani e in alcuni gruppi di indiani d'America ed è elevata anche tra soggetti di razza bianca (4, 5). L'Istat annualmente effettua un monitoraggio sulla condizione di salute della popolazione e su alcuni stili di vita e di comportamento adottati dagli individui, utilizzando specifici indicatori costruiti sulla base di dati raccolti nell'indagine sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana". I dati che sono stati riportati nell'annuario statistico Istat del 2015 hanno espresso una percentuale pari al 5.4 degli Italiani soggetti a patologia diabetica (6). Invece, secondo le informazioni raccolte dalla sorveglianza Passi (7), fra le Asl che hanno partecipato, la prevalenza di soggetti diabetici aumenta con il crescere dell'età (è inferiore al 2% nei soggetti con meno di 50 anni e sfiora il 10% tra i soggetti tra 50-69 anni), è più frequente fra la popolazione maschile rispetto a quella femminile (5.1% vs 3.8%), nelle fasce di popolazione più svantaggiate a livello economico e di istruzione, fra la popolazione italiana rispetto a quella straniera, e nelle Regioni dell'Italia meridionale rispetto alle regioni situate al Centro e al Nord.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità Europea, sono 52 milioni le persone diabetiche all'interno della Regione Europa OMS (8). La prevalenza del diabete mellito è in continua crescita e, in alcuni Stati, i dati registrati indicano che è diabetica il 10-14% della popolazione. La causa di questo aumento è sostanzialmente dovuta ad un progressivo invecchiamento della popolazione ma anche in risposta all'aumento dei principali fattori di rischio della patologia diabetica quali sovrappeso, obesità, sedentarietà, scorretta alimentazione e disuguaglianze economiche.

Sempre secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (9), le persone con diabete mellito a livello mondiale sono circa 346 milioni e circa l'80% delle cause di morte dovute a tale patologia sono riscontrate nei Paesi con medio-basso reddito. Inoltre, l'OMS ha stimato che i decessi correlati a

patologia diabetica raddoppieranno fra il 2005 e il 2030.

La patologia diabetica può portare all'insorgenza di complicanze, acute e croniche, nel medio-lungo periodo. Le complicanze croniche sono la causa della maggior parte della mortalità associata alla patologia. Esse si suddividono in patologie micro vascolari, patologie macro vascolari e neuropatie. La microangiopatia invece si verifica in seguito ad aumento dello spessore dei piccoli vasi con conseguente modificazione dell'elasticità e riduzione del trasporto sanguigno all'interno del lume. Tra le microangiopatie ricordiamo la retinopatia, dovuta dall'insorgenza di piccoli aneurismi che coinvolgono la retina e/o emorragie con successivo calo del visus sino alla cecità; la nefropatia, che si verifica in seguito a fibrosi glomerulare per alterazioni emodinamiche della patologia diabetica e che può incorrere in insufficienza renale cronica. La macroangiopatia è la tendenza a sviluppare aterosclerosi, causando una patologia infiammatoria con conseguente alterazione vascolare delle arterie, in maniera più precoce rispetto alla popolazione media. Tale condizione determina un rischio maggiore per lo sviluppo di vasculopatia periferica (la riduzione del flusso sanguigno rallenta i processi di guarigione delle ferite, favorendo lo sviluppo di gangrene), scompenso cardiaco, infarto miocardico e ictus. Quando si parla di neuropatia invece, si fa riferimento ad una riduzione della sensibilità dolorifica e pressoria con conseguente rischio di fissurazione della cute sino a portare, nei casi più gravi, all'atrofia muscolare con alterazioni che riguardano la forma del piede come il piede di Charcot. Tale condizione è caratterizzata da un'afezione in cui alla base vi è sempre una neuropatia diabetica ed è caratterizzata da processi di degenerazione e frammentazioni ossee con perdite dei rapporti articolari normali. È una condizione molto grave che se non curata e trascurata all'esordio porta a quadri di deformità in grado di procurare ulcere difficilmente guaribili e che esitano in amputazioni (10).

Inoltre, la neuropatia colpisce i nervi vegetativi (neuropatia autonoma), oltre quelli sensitivi e motori. La neuropatia sensitiva causa una riduzione della percezione dolorifica facendo sì che un trauma provochi una lesione. La neuropatia motoria invece, porta uno squilibrio tra i muscoli estensori e flessori delle dita causando dita in griffe, appiattimento delle volte plantari, prominenze delle teste metatarsali, riduzione della superficie d'appoggio ed eccesso di carico nei punti prominenti con formazione di ipercheratosi che, se non si riduce la pressione nel punto d'interesse, porta a lungo tempo alla formazione di un ematoma da schiacciamento e poi un'ulcera. Infine, la neuropatia autonoma compromette le ghiandole secretorie del piede con conseguente secchezza cutanea, favorendo la formazione di fissurazioni e pertanto l'ingresso di germi. Pertanto, la neuropatia, la vasculopatia e l'immunosoppressione (a causa dell'iperglicemia si verifica una riduzione della capacità da parte dei linfociti T citotossici di attaccare e distruggere le cellule infettate dai batteri), rappresentano le tre principali cause che determinano il rischio maggiore di insorgenza di piede diabetico.

Le lesioni del piede rappresentano dunque una condizione pericolosa che si potrebbe manifestare anche dopo alcuni anni dalla diagnosi della patologia. Le cause più comuni legate alla comparsa del piede diabetico sono la cattiva circolazione, che può portare ad una riduzione del lume delle arterie con una conseguente riduzione di afflusso di sangue agli arti inferiori ed una disfunzione di nervi periferici che determinano alterazioni di sensibilità (11). Le ulcere cutanee degli arti inferiori sono una delle più diffuse patologie nell'ambito sanitario. Si definisce ulcera cutanea cronica

una lesione con perdita di sostanza che persiste in assenza di tendenza alla guarigione spontanea (12).

Nel 1998 l'OMS (13) ha definito il piede diabetico come una condizione d'infezione, ulcerazione e/o distruzione dei tessuti profondi associato ad anomalie neurologiche e vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori. Nel 2003, l'International Working Group of Diabetic Foot (14) ha definito il piede diabetico come un piede con alterazioni anatomofunzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica degli arti inferiori o dalla neuropatia diabetica. Recenti studi epidemiologici (15) hanno dimostrato che il diabete provoca nel 15% dei soggetti complicanze ulcerative e nell'85% dei casi amputazioni non traumatiche. Le persone affette da piede diabetico rappresentano il 5% della popolazione diabetica (circa 300 mila individui italiani) e determina un utilizzo di risorse pari a circa il 25% della spesa complessiva per l'assistenza ai pazienti diabetici. Inoltre, il piede diabetico rappresenta il 2-4% di tutti i ricoveri per patologia diabetica. La chiusura dell'ulcera da piede diabetico non sempre rappresenta la soluzione della malattia ma – a volte – la remissione del quadro clinico, se trascurata, può recidivare in oltre il 40% degli individui. Difatti, la comparsa di un'ulcera in un individuo affetto da diabete condiziona in maniera significativa la sopravvivenza a 5 anni (solamente il 50-60% raggiunge questo traguardo). Annualmente vengono sottoposti ad amputazione circa 7 mila pazienti e il 50% di questi viene sottoposto ad amputazione maggiore dell'arto inferiore (16). La formazione del piede diabetico è dovuta all'insorgenza della neuropatia sensitivo-motoria che causa una diminuzione e/o una perdita della sensibilità all'estremità del piede sebbene l'individuo sia comunque responsivo a stimolazioni tattili, termiche, meccaniche e dolorifiche, divenendo così meno sensibile al dolore e anche in seguito all'insorgenza della vasculopatia periferica con conseguente riduzione dell'afflusso di sangue e ischemia dell'arto. A seconda dell'elemento patogenetico prevalente coinvolto possiamo distinguere differenti tipologie di piede diabetico:

- Neuropatico, causato da una riduzione della sensibilità dell'arto inferiore con alterazione della soglia dolorifica e della percezione agli stimoli, con differenziazione della evoluzione in base alle fibre coinvolte per cui troviamo forme di neuropatia sensitiva, motoria od una autonoma.
- Ischemico, dovuto alla formazione di placche aterosclerotiche con conseguente riduzione del flusso sanguigno specie nelle arterie di piccolo calibro, creando

ipossia.

- Neuro-ischemico, condizione che vede entrambe le alterazioni precedentemente descritte.

Per poter condurre un inquadramento diagnostico corretto e poter intervenire nel modo più efficace possibile è necessario effettuare la classificazione di Wagner o la Texas Wound Classification System per poter individuare le caratteristiche dell'ulcera. La classificazione di Wagner si basa su tre parametri fondamentali: profondità dell'ulcera, estensione della necrosi e grado di infezione. La classificazione della Texas Wound Classification System comprende invece sia i piani anatomici interessati dalla necrosi sia la condizione clinica. Tra le tecniche più innovative utilizzate per curare le lesioni da piede diabetico ritroviamo la terapia foto dinamica che, tramite l'utilizzo di specifici fotosensibilizzanti, è in grado di ridurre i tempi di guarigione delle ulcere, favorendo il fenomeno di riparazione tissutale, prevenendo l'insorgenza di infezione e di colonizzazioni batteriche.

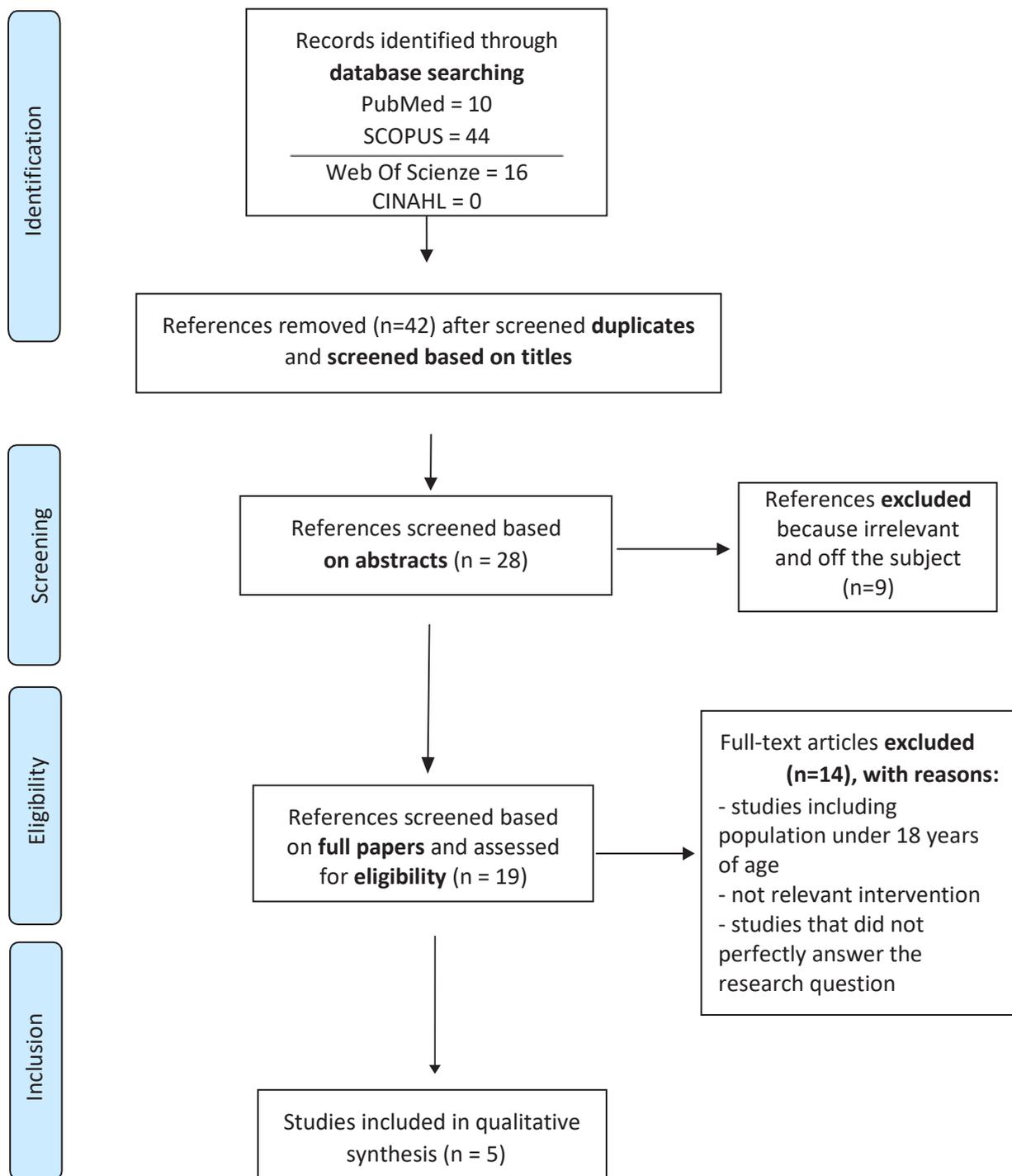
Tuttavia, non esiste un contributo in letteratura che riassume le migliori evidenze scientifiche e conoscenze sull'ambito della terapia foto dinamica, il che potrebbe potenzialmente minare ad un corretto trattamento delle ulcere da piede diabetico. Lo scopo di questo studio è quindi quello di delineare e valutare le fonti primarie della letteratura, aumentando pertanto la conoscenza sul tema della terapia foto dinamica.

MATERIALI E METODI

I criteri di inclusione applicati nella revisione sono stati: a) studi sul tema della terapia foto dinamica in relazione alle ulcere da piede diabetico; b) studi che adottano un approccio metodologico quantitativo; c) studi scritti in lingua inglese o italiana; d) studi che comprendessero una popolazione adulta (età > 18 anni) con patologia diabetica e lesioni da piede diabetico; e) studi che avessero un limite temporale non superiore agli ultimi 10 anni. Per contro, i criteri di esclusione erano: studi non inerenti all'argomento trattato e studi che adottassero un approccio metodologico qualitativo.

Gli articoli sono stati identificati in conformità con il diagramma di flusso PRISMA, che ha fornito una documentazione rigorosa delle varie fasi del processo metodologico (Figura 1). In particolare, le diverse fasi del diagramma di flusso PRISMA sono: 1. *Identificazione*: dei database utilizzati nella revisione con i relativi risultati; 2. *Screening*: esclusione dei risultati doppi o non pertinenti; 3. *Compatibilità*: definizione dei criteri di inclusione e di esclusione; 4. *Inclusione*: articoli ritenuti pertinenti allo scopo della ricerca.

Figure 1. PRISMA flowchart



Fase uno: identificazione

Le stringhe di ricerca sono state generate utilizzando parole chiave (Tabella 1) applicate per interrogare i principali database bibliometrici: PubMed, Cinhal, Scopus e Web Of Science. Le parole chiave selezionate includevano: “Pho-

tdynamic therapy”, “Antimicrobical”, “RLP068”, “Foot diabetic Ulcers”, “Diabet foot”. 70 articoli sono stati creati in questa fase del processo: 10 appartenevano a PubMed, 44 a Scopus e 16 erano i risultati di Web Of Science.

Tabella 1. Stringhe di ricerca utilizzate per la letteratura scientifica.

Database	Stringa di ricerca	Data della ricerca	Numero di articoli
PubMed	((“photochemotherapy”[MeSH Terms] OR “photochemotherapy”[All Fields] OR “photodynamic”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “photodynamic therapy”[All Fields]) AND (“anti infective agents”[Pharmacological Action] OR “anti infective agents”[MeSH Terms] OR (“anti infective”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti infective agents”[All Fields] OR “antimicrobial”[All Fields] OR “antimicrobials”[All Fields] OR “antimicrobially”[All Fields]) AND (“diabetic foot”[MeSH Terms] OR (“diabetic”[All Fields] AND “foot”[All Fields]) OR “diabetic foot”[All Fields] OR (“foot”[All Fields] AND “diabetic”[All Fields]) OR “foot diabetic”[All Fields]) AND (“ulcer”[MeSH Terms] OR “ulcer”[All Fields] OR “ulcerate”[All Fields] OR “ulcerated”[All Fields] OR “ulcerates”[All Fields] OR “ulcerating”[All Fields] OR “ulceration”[All Fields] OR “ulcerations”[All Fields] OR “ulcerative”[All Fields] OR “ulcers”[All Fields] OR “ulcers”[All Fields] OR “ulcerous”[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))	Maggio 2021	10
Cinhal	((“photochemotherapy”[MeSH Terms] OR “photochemotherapy”[All Fields] OR “photodynamic”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “photodynamic therapy”[All Fields]) AND (“anti infective agents”[Pharmacological Action] OR “anti infective agents”[MeSH Terms] OR (“anti infective”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti infective agents”[All Fields] OR “antimicrobial”[All Fields] OR “antimicrobials”[All Fields] OR “antimicrobially”[All Fields]) AND (“diabetic foot”[MeSH Terms] OR (“diabetic”[All Fields] AND “foot”[All Fields]) OR “diabetic foot”[All Fields] OR (“foot”[All Fields] AND “diabetic”[All Fields]) OR “foot diabetic”[All Fields]) AND (“ulcer”[MeSH Terms] OR “ulcer”[All Fields] OR “ulcerate”[All Fields] OR “ulcerated”[All Fields] OR “ulcerates”[All Fields] OR “ulcerating”[All Fields] OR “ulceration”[All Fields] OR “ulcerations”[All Fields] OR “ulcerative”[All Fields] OR “ulcers”[All Fields] OR “ulcers”[All Fields] OR “ulcerous”[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))	Maggio 2021	0
Scopus	((“photochemotherapy”[MeSH Terms] OR “photochemotherapy”[All Fields] OR “photodynamic”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “photodynamic therapy”[All Fields]) AND (“anti infective agents”[Pharmacological Action] OR “anti infective agents”[MeSH Terms] OR (“anti infective”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti infective agents”[All Fields] OR “antimicrobial”[All Fields] OR “antimicrobials”[All Fields] OR “antimicrobially”[All Fields]) AND (“diabetic foot”[MeSH Terms] OR (“diabetic”[All Fields] AND “foot”[All Fields]) OR “diabetic foot”[All Fields] OR (“foot”[All Fields] AND “diabetic”[All Fields]) OR “foot diabetic”[All Fields]) AND (“ulcer”[MeSH Terms] OR “ulcer”[All Fields] OR “ulcerate”[All Fields] OR “ulcerated”[All Fields] OR “ulcerates”[All Fields] OR “ulcerating”[All Fields] OR “ulceration”[All Fields] OR “ulcerations”[All Fields] OR “ulcerative”[All Fields] OR “ulcers”[All Fields] OR “ulcers”[All Fields] OR “ulcerous”[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))	Maggio 2021	44
Web Of Science	((“photochemotherapy”[MeSH Terms] OR “photochemotherapy”[All Fields] OR “photodynamic”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “photodynamic therapy”[All Fields]) AND (“anti infective agents”[Pharmacological Action] OR “anti infective agents”[MeSH Terms] OR (“anti infective”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti infective agents”[All Fields] OR “antimicrobial”[All Fields] OR “antimicrobials”[All Fields] OR “antimicrobially”[All Fields]) AND (“diabetic foot”[MeSH Terms] OR (“diabetic”[All Fields] AND “foot”[All Fields]) OR “diabetic foot”[All Fields] OR (“foot”[All Fields] AND “diabetic”[All Fields]) OR “foot diabetic”[All Fields]) AND (“ulcer”[MeSH Terms] OR “ulcer”[All Fields] OR “ulcerate”[All Fields] OR “ulcerated”[All Fields] OR “ulcerates”[All Fields] OR “ulcerating”[All Fields] OR “ulceration”[All Fields] OR “ulcerations”[All Fields] OR “ulcerative”[All Fields] OR “ulcers”[All Fields] OR “ulcers”[All Fields] OR “ulcerous”[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))	Maggio 2021	16

Fase due: screening

In questo stato del processo, è stata effettuata una selezione preliminare dei risultati e gli articoli non pertinenti sono stati esclusi: 42 articoli sono stati eliminati in quanto doppi e 28 articoli sono stati sottoposti alla lettura dell'abstract di cui 9 sono stati esclusi per popolazione non pertinente e intervento non conferme al quesito di ricerca.

Fase tre: compatibilità

I restanti 19 articoli sono stati sottoposti alla fase di compatibilità. I testi completi sono stati letti e 14 articoli sono stati esclusi in quanto inservibili per la ricerca o non specifici alla domanda. 5 articoli invece hanno soddisfatto tutti i requisiti di ricerca e i criteri di inclusione previsti. Quindi, sono stati inclusi nella fase finale della revisione della letteratura. La tabella 2 mostra la descrizione dei 5 articoli emersi dalla revisione della letteratura.

RISULTATI

L'interrogazione dei database ha prodotto 70 articoli, e 5 di essi sono stati considerati rilevanti e inerenti alla ricerca dello studio. I 5 articoli inclusi nella letteratura erano studi quantitativi, di cui: uno era uno studio di fase II randomizzato in doppio cieco e riportava anche un case report, un altro era uno studio di fase II randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo e riportava anche un case report, un altro ancora uno studio di fase II, un altro uno studio randomizzato, in doppio cieco, dose-risposta, controllato con placebo e infine un case study. Questi studi sono stati condotti nelle aree geografiche dell'Italia e del Brasile. Le persone arruolate negli studi erano principalmente pazienti con patologia diabetica e ulcere da piede diabetico. In tutti gli studi la popolazione interessata aveva un'età > 18 anni.

Tabella 2. Descrizione de 5 articoli emersi dalla revisione della letteratura

Autori, anno di pubblicazione, Nazione	Disegno dello studio	Obiettivo	Popolazione	Risultati
Martinelli, N., Curci, V., Quarantiello, A., & Saldalamacchia, G. (2019). Italia	Revisione della letteratura (Studio di fase II randomizzato in doppio cieco) + case report.	L'obiettivo dello studio è volto alla discussione del razionale dello standard di cura delle ulcere da piede diabetico e presentare il nuovo approccio terapeutico con la terapia foto dinamica.	La popolazione è composta da 62 pazienti di età adulta (> 18 anni) con ulcera da piede diabetico infetta. Per il case report la popolazione è composta da due uomini e due donne di età adulta (> 18 anni).	Tutti i partecipanti hanno avuto un miglioramento in termini di guarigioni dell'ulcera da piede diabetico in seguito all'applicazione della terapia foto dinamica con fotosensibilizzanti.
Pantò, F., Adamo, L., Giordano, C., & Licciardello, C. (2020). Italia	Revisione della letteratura (Studio di fase II randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo) + case report	L'obiettivo dello studio è volto a dimostrare l'efficacia della terapia foto dinamica nella riduzione delle infezioni da piede diabetico.	La popolazione è composta da 16 adulti (> 18 anni) con ulcere croniche delle gambe e 16 soggetti con DFU. La popolazione per il case report è composta da tre uomini e una donna di età adulta (> 18 anni).	A differenza dei pazienti trattati dal placebo, i pazienti con trattamento attivo hanno dimostrato una riduzione della carica batterica dopo il trattamento ($p < 0,0001$). Dopo tre mesi, solamente il 50% con ulcere croniche della gambe trattati attivamente con fotosensibilizzante, ha mostrato una guarigione completa, rispetto al 12% dei pazienti trattati con placebo.
Brocco, E., Curci, V., Da Ros, R., Miranda, C., Boschetti, G., Barone, S., Tedeschi, A., Salutini, E., & Anichini, R. (2020). Italia	Studio di fase II	Lo scopo di questo articolo è presentare l'esperienza clinica di 5 diversi centri di Ulcere da Piede Diabetico in Italia (Abano Terme, Milano, Monfalcone, Pistoia e Pordenone) per valutare l'efficacia della terapia foto dinamica con RLP068 durante il periodo di un anno (Dicembre 2018 – Novembre 2019)	Sono stati analizzati i dati di 22 pazienti (15 maschi e 7 femmine) con età media 69,2 anni.	I risultati mostrano, grazie all'impiego della terapia foto dinamica, una riduzione degli agenti microbici coinvolti nell'ulcera, la facilitazione della guarigione dell'ulcera, il tasso di guarigione (9 su 22) e di amputazione (1 su 22).
Mannucci, E., Genovese, S., Monami, M., Navalesi, G., Dotta, F., Anichini, R., Romagnoli, F., & Gensini, G. (2014). Italia	Studio randomizzato, in doppio cieco, dose-risposta, controllato con placebo	Lo scopo di questo studio è valutare l'effetto antimicrobico e la tollerabilità di una singola dose di gel fotoattivo contenente RLP068 nel trattamento di ulcere del piede infette in soggetti con diabete	La popolazione è composta da 62 pazienti con età > 18 anni, affetti da diabetica di tipo 1 o 2 e con ulcera da piede diabetico	È stata osservata una riduzione dipendente della dose della carica microbica totale (-1.92 ± 1.21 , -2.94 ± 1.60 e -3.00 ± 1.82 LogCFU/ml per 0.10, 0.30 e 0.50% di RLP068 rispettivamente) rispetto al placebo (-1.00 ± 1.02 LogCFU/ml) immediatamente dopo l'illuminazione. La differenza era statisticamente significativa ($p \leq 0.001$) solo per le due concentrazioni più alte di RLP068
Rosa, L. P., da Silva, F. C., Vieira, R. L., Tanajura, B. R., da Silva Gusmão, A. G., de Oliveira, J. M., dos Santos, N. A. C., & Bagnato, V. S. (2017). Brasile	Case study	Lo scopo è dimostrare l'efficacia della terapia foto dinamica	La popolazione è composta da una donna di 82 anni, con diabete di tipo 2, affetta da ulcera da piede diabetico	Riduzione totale della ferita da piede diabetico

Le ulcere da PD sono associate ad un'elevata mortalità, morbilità e costi sanitari. Il processo di guarigione naturale è spesso ritardato da infezioni o da colonizzazioni batteriche che potrebbero portare anche a gravi complicanze, come l'amputazione. Inoltre, il trattamento antibiotico potrebbe avere un successo limitato a causa dello sviluppo della resistenza batterica. Gli studiosi Martinelli, Curci, Quarantiello e Saldalamacchia, nello studio da loro pubblicato, hanno preso in considerazione tale problematica asserendo come la colonizzazione batterica delle ulcere sia comunemente coinvolta nel ritardo di guarigione e l'infezione è associata ad un alto rischio di fallimento del trattamento (17). Hanno inoltre riportato l'incidenza delle recidive delle ulcere da piede diabetico che si verificano in circa il 40% dei pazienti entro un anno dalla remissione. Gli autori hanno discusso le opzioni di trattamento per la gestione delle ulcere da piede diabetico già ben consolidate, come lo sbrigliamento chirurgico, le medicazioni, l'alleggerimento della ferita, la valutazione vascolare, la gestione attiva delle infezioni e il controllo glicemico; tuttavia, un ampio spettro di nuovi interventi è in continuo sviluppo per migliorare la guarigione delle ferite. Il trattamento delle ulcere infette da piede diabetico richiede un'appropriata terapia antibatterica sistemica, solitamente basata su antibiotici scelti in base a colture tissutali. I batteri Gram-positivi rappresentano una percentuale significativa delle infezioni, con un aumento della presenza dello *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) negli ultimi anni. In una minoranza di pazienti, le ulcere da piede diabetico non guarirebbero con il trattamento standard, o la guarigione sarebbe associata a un onere sociale molto elevato, come un'assistenza di lunga durata e costi elevati. È proprio in quest'ottica che nasce l'esigenza di trovare interventi alternativi – come la terapia foto dinamica – in grado di vincere anche il problema della resistenza batterica agli antibiotici, con l'obiettivo di uccidere gli agenti microbici lasciando abbastanza illese le cellule circostanti. Tali tecniche utilizzano l'assorbimento di fotoni da parte di specifici cromofori. Per esempio, la terapia foto dinamica (PDT) impiega un fotosensibilizzante, un colorante che viene attivato da una luce di lunghezza d'onda appropriata. Una volta attivato, il colorante agisce come intermediario per generare specie reattive dell'ossigeno, che avviano ulteriori risposte ossidative a livello locale con componenti della parete cellulare batterica, membrane cellulari, enzimi o acidi nucleici.

Anche gli autori F. Pantò, L. Adamo, C. Giordano e C. Licciardello hanno dimostrato il razionale della terapia antimicrobica foto dinamica spiegando come la PDT si basi sull'applicazione di un colorante non tossico o di un fotosensibilizzante (PS) all'area della lesione, che viene poi esposta alla luce. La luce rossa o nel vicino infrarosso è usata più spesso perché ha un alto potenziale di penetrazione nei tessuti. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) vengono generate quando l'energia o gli elettroni vengono trasferiti dal PS eccitato dalla luce all'ossigeno ambientale. In seguito alla produzione di ROS, aumenta la concentrazione di ossidazione che porta all'uccisione delle cellule. I ROS come l'ossigeno singoletto, gli anioni superossido e i radicali idrossilici agiscono su molte molecole diverse (per esempio proteine, lipidi e acidi nucleici) in modo che lo sviluppo di resistenza da parte dei microbi è molto improbabile. Inoltre, l'agente non viene necessariamente internalizzato dalla cellula per ucciderla; così, un altro meccanismo di resistenza viene saltato (18). Questo meccanismo d'azione non determina la resistenza foto-antimicrobica né altera la sensibilità ai farmaci antibatterici convenzionali, il che rende

possibile l'utilizzo della PDT come un'aggiunta al trattamento antibiotico farmacologico. Inoltre, i foto-antimicrobici agiscono su molti bersagli: batteri Gram-positivi e Gram-negativi, funghi, virus e protozoi, e questo può facilitare l'uso empirico. Gli effetti di uccisione sono rapidi, mentre gli antibiotici convenzionali possono richiedere lunghi periodi di tempo per diventare efficaci.

RLP068, in particolare, è un derivato cationico della ftalocianina di zinco, attivato dall'esposizione a luce rossa. È stato sviluppato come trattamento topico per le infezioni batteriche e fungine superficiali. In seguito alla fotoattivazione di RLP068, vengono prodotti ossigeno singoletto e altri ROS, con conseguente effetto rapido, ad ampio raggio, battericida e fungicida che sono in grado di colpire una serie di obiettivi cellulari, tra cui la membrana cellulare e/o la parete, il citoplasma e i componenti cellulari. Inoltre, a causa del gran numero di bersagli cellulari e della rapidità d'azione, la possibilità di sviluppare resistenza al trattamento da parte dei patogeni è molto bassa.

L'efficacia della terapia foto dinamica è stata valutata anche dagli studiosi E. Brocco, V. Curci, R. Da Ros, C. Miranda, G. Boschetti, S. Barone, A. Tedeschi, E. Salutini e R. Anichini che, dall'analisi degli studi condotti, dei 22 casi riportati, la guarigione è stata osservata per 9 DFU (40%) e l'amputazione è stata necessaria in un solo caso. L'uso di antibiotici o altri trattamenti non è stato osservato per influenzare la guarigione delle ulcere. In generale, l'area della ferita è rimasta stabile o diminuita in tutti i casi con una sola eccezione, che tuttavia è risultata diminuire al controllo successivo. Su T1, l'area di 13 ulcere ha presentato un'area inferiore e in 3 casi la riduzione dell'area superava il 50%. Altre 2 ulcere sono diminuite in diametro di almeno il 50% al controllo finale. Così, alla vista finale, il 68% dei pazienti era guarito o la loro area dell'ulcera era ridotta di > 50%. Inoltre, è stata riscontrata una riduzione delle lesioni infette. La diminuzione dell'area dell'ulcera osservata nella maggior parte dei casi già al T1, indipendentemente dalle caratteristiche dell'ulcera, potrebbe essere correlato alla variabilità dei bersagli cellulari e alla rapidità d'azione dei ROS prodotto dal RLP fotoattivo. Tali risultati sono stati condivisi anche dagli autori L. Pereira Rosa, F. da Silva, R. Viera, B. Tanajura, A. Gusmao, J. De Oliveria, N. dos Santos e V. Bagnato in cui, nello studio da loro condotto, affermano i benefici che la stimolazione laser attua per la guarigione delle ferite in applicazioni cliniche nell'uomo.

La valutazione dell'effetto antimicrobico e della tollerabilità del gel fotoattivo contenente RLP068 nel trattamento di ulcere dal piede infette è stata verificata anche dallo studio condotto da E. Manucci, S. Genovese, M. Monami, G. Navalesi, F. Dotta, R. Anichini, F. Romagnoli e G. Gensini. Lo studio ha infatti dimostrato che RLP068 fotoattivo è in grado di indurre una riduzione dose-dipendente della carica microbica totale e patogena nelle ulcere del piede infette in paziente con diabete. I dati ottenuti hanno pertanto confermato l'efficacia del trattamento foto dinamico in un contesto clinico e non sono state osservate reazioni locali con qualsiasi dosaggio, indipendentemente dalle dimensioni delle lesioni trattate. L'endpoint principale dello studio era infatti la riduzione della carica microbica, indipendentemente dal miglioramento clinico generale. Gli autori hanno asserito che non ci si può aspettare che una singola somministrazione di un agente antimicrobico determini risultati clinici rilevanti (19). Infatti, ulteriori studi clinici con ripetute somministrazioni del farmaco dovrebbero essere eseguiti per verificare gli effetti di RLP068 sui segni clinici dell'infezione. Nonostante queste limitazioni, il presen-

te studio dimostra che la terapia antimicrobica con RLP068 è un'opzione potenzialmente valida nel trattamento delle ulcere del piede in pazienti diabetici e in combinazione con antibiotici sistemici.

DISCUSSIONE

Questa revisione della letteratura mira a fornire le ultime evidenze scientifiche presenti in letteratura sull'impiego della terapia foto dinamica con fotosensibilizzanti in grado di curare le ulcere da piede diabetico. I risultati dei 5 articoli presentati e inclusi nella presente revisione forniscono pertanto una panoramica sull'efficacia dell'impiego della terapia foto dinamica. Inoltre, la presente revisione della letteratura evidenzia l'importanza di una corretta educazione terapeutica circa l'impiego della terapia foto dinamica e l'importanza di una corretta comprensione di essa. Il contributo da parte del personale sanitario risulta essere di fondamentale importanza per poter fornire un miglioramento in termini assistenziali, garantendo un'assistenza sanitaria personalizzata ed efficiente per le persone affette da ulcere da piede diabetico, prevenendo l'insorgenza di complicanze gravi. Alla luce di queste considerazioni si può pertanto dedurre come i pazienti affetti da lesioni da piede diabetico manifestino una qualità di vita differente, spesso peggiore, rispetto alla condizione di vita precedentemente l'instaurarsi della complicanza. In particolare, i pazienti affetti da ulcere da piede diabetico hanno restrizioni sulla mobilità e scarso aggiustamento psicosociale (20).

L'evoluzione del piede diabetico potrebbe infatti portare il paziente ad una condizione di disagio psicologico, con conseguente peggioramento della qualità di vita. Independentemente dalla cultura e dall'area geografica, l'impatto del diabete e la successiva ulcerazione del piede hanno un effetto devastante sul benessere del paziente, portando all'isolamento sociale, difficoltà finanziarie e l'impatto sullo stile di vita derivante dalla loro lesione e lo stigma ad esse associato (21).

Tali modifiche creano un peggioramento della qualità di vita dell'assistito e risulta pertanto di fondamentale importanza – al fine di ridurre il rischio che i pazienti non seguano le prescrizioni e le indicazioni adeguate – una valutazione globale del paziente, cognitiva e sociopsicologica, oltre che medica. La condizione di disagio in cui il paziente vive induce il soggetto ad una minore aderenza non solo in merito alle prescrizioni mediche ma anche circa i programmi di autocura e gestione del piede.

Tale presupposto fa sì che i pazienti affetti da piede diabetico debbano sempre porre molta attenzione alle indicazioni terapeutiche circa la cura dei propri piedi, effettuando visite regolari da personale medico e podologo per riuscire ad identificare e individuare precocemente e tempestivamente la comparsa di lesioni e/o deformità dell'arto. In aggiunta ad una corretta ispezione ed igiene giornaliera del piede, tali pazienti devono sempre indossare calzature appropriate che evitino traumi del piede; motivo per cui sono indicate scarpe con pianta larga e con tacchi inferiori ai quattro centimetri che riducano la compressione metatarsale.

Dalla revisione della letteratura condotta si può notare come un diverso approccio terapeutico sia in grado di portare significativi benefici alla persona, nell'ottica della guarigione e del benessere.

L'infermiere, nell'ambito della gestione assistenziale delle ulcere da piede diabetico, attua interventi di natura tecnico-assistenziale e di natura scientifica utilizzando strumenti e scale di valutazione per valutare l'entità e le caratteristiche della lesione e al fine di validare eventuali miglioramenti. Tale momento rappresenta una delle fasi cruciali del processo

assistenziali in quanto, una corretta valutazione dello stato della lesione e un miglioramento in termini di guarigione, oggettivata tramite scale di valutazione e strumenti adeguati, è indispensabile per definire una corretta pianificazione degli interventi assistenziali.

Inoltre, l'infermiere ha la responsabilità di valutare le caratteristiche e la stadiazione della lesione presa in oggetto e si assicurerà che l'individuo sia in grado di riconoscere segni e sintomi dell'infiammazione e/o ogni cambiamento rispetto alla condizione precedente. L'intervento educativo è dunque necessario al fine di migliorare il trattamento e la guarigione della lesione ed essere incisivi sulla prevenzione delle recidive. Nell'ottica di un approccio olistico e multidisciplinare al paziente, l'infermiere deve contribuire allo sviluppo di una cultura nei confronti dell'utilizzo della terapia foto dinamica. Gli interventi educativi ed informativi non devono solo essere rivolti all'assistito ma anche ai caregivers e ai famigliari. È di fondamentale importanza riuscire a sviluppare una cultura al fine di promuovere la conoscenza di interventi innovativi che vadano a potenziare, migliorare ad affinare il percorso assistenziale. In vista di tali indicazioni si potrebbe inoltre ottenere un miglioramento in termini di costi sanitari in quanto, le lesioni da piede diabetico, oltre che ad uno stato di sofferenza per il paziente, portano all'insorgenza di complicanze che gravano sull'economia ospedaliera.

Dall'argomento trattato evince l'importanza di utilizzare strumenti sempre più innovativi che, garantendo il continuo progresso scientifico, offrano un approccio terapeutico differente e più innovativo, con l'obiettivo primario di fornire il miglior trattamento possibile, non invasivo e indolore.

La ricerca dovrebbe pertanto continuare ad analizzare metodologie di cura a riguardo per approfondire l'argomento trattato e sperimentare l'efficacia dell'intervento. Risulta pertanto fondamentale, nell'ottica del progresso scientifico, ampliare la diffusione di nuovi mezzi, supportati da evidenze scientifiche, che conducano alla formulazione di idee e strategie innovative nella gestione della cura delle patologie da piede diabetico, al fine di ottenere supporti riguardo a studi già condotti e presenti nella letteratura per poter agire con maggiore accuratezza e attinenza secondo il metodo scientifico.

CONCLUSIONI

L'insorgenza delle ulcere da piede diabetico rappresenta un problema di grande impatto che incide significativamente sullo stile di vita dell'assistito. Questa revisione della letteratura fornisce pertanto un primo contributo volto a riassumere l'evidenza attuale e più innovativa sul tema della gestione delle ulcere da piede diabetico, al fine di identificare e trattare precocemente e correttamente le ulcere da piede diabetico, prevenendo l'insorgenza delle complicanze.

In conclusione, dall'analisi della revisione della letteratura condotta, possiamo affermare che la terapia foto dinamica mostra due vantaggi principali rispetto alla terapia antibiotica farmacologica: non induce resistenza ai microrganismi e riduce la necessità di utilizzare farmaci sistemici. La terapia foto dinamica, dunque, permette l'aumento della circolazione sanguigna locale, la proliferazione cellulare, il miglioramento dei processi cellulari e subcellulari necessari per la formazione di collagene e l'aumento della sintesi di ATP e dell'azione dei linfociti. Inoltre, oltre all'effetto antibatterico, la PDT ha anche dimostrato di diminuire la quantità di tossine batteriche, aumentare la produzione di citochine pro-infiammatorie e l'attività fibroblastica con la produzione di collagene e promuovendo la produzione dei fattori di crescita dell'endotelio vascolare e dei cheratinociti. Probabilmente tali processi avvengono in

seguito alla stimolazione, da parte della terapia foto dinamica, della fosforilazione ossidativa in grado di ridurre le risposte infiammatorie, garantendo così effetti benefici sull'infiammazione e sulla guarigione.

Possiamo però riconoscere alcune limitazioni degli studi: la ridotta dimensione del campione, che potrebbe indurre la necessità di ulteriori studi; l'aumento dei costi di trattamento delle lesioni, dovuto alla necessità di spazi ambulatoriali adeguati ad applicare la terapia e la durata del trattamento. Per quanto riguarda i costi, possiamo affermare che sono bilanciati dalla riduzione del tempo di guarigione delle ulcere croniche che altrimenti richiederebbero tempi più lunghi con maggior dispendio di risorse economiche e non economiche. Infine, possiamo considerare come un aspetto positivo il fatto che questo trattamento permette di guarire parti di tali lesioni ulcerative cronicamente infette che sono già state trattate senza successo con tutti i metodi disponibili (locali e sistemici) per l'eradicazione delle infezioni e della riduzione dell'infiammazione.

La scarsa presenza di studi presenti in letteratura è probabilmente un'ulteriore limitazione della presente revisione. Pertanto, può essere utile ampliare la diffusione di nuove pratiche e strategie analizzate al fine di poter essere supportate da evidenze scientifiche per poter consentire la continua sperimentazione e ricerca dell'ambito della cura e della gestione del piede diabetico.

Difatti, la ricerca dovrebbe continuare lo studio e l'analisi delle metodologie più innovative per poter approfondire la tematica trattata e sperimentare, anche su larga scala, l'efficacia degli interventi discussi.

BIBLIOGRAFIA

- Ministero della salute. Giornata mondiale del diabete 2018. (consultata il 06 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=n ull&id=3536#:~:text=Nel%202014%20era%20stima-ta%20pari,on%20diabetes%2C%20OMS%202016.
- Diabete – Aspetti Epidemiologici – Epicentro. (consultata il 06 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: <https://www.epi-centro.iss.it/diabete/epidemiologia#:~:text=Secondo%20l'Oms%20Europa%2C%2052,10%2D14%25%20della%20popolazione>.
- Istat – Report statistiche. Il diabete In Italia Anni 2000 – 2016. (consultata in data 06 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/archivio/202600>.
- Istat – Il Diabete in Italia. 2000-2016. (consultata in data 06 Aprile 2016). Disponibile all'indirizzo: https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf
- Anice L. Hinkle , Kerry H. Cheever. Brunner & Sud-darth. Infermieristica medico-chirurgica. Volume 1. CEA; 2017. Pag. 1136
- Diabete – Aspetti Epidemiologici – Epicentro. (consultata il 06 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: <https://www.epi-centro.iss.it/diabete/epidemiologia#:~:text=Secondo%20l'Oms%20Europa%2C%2052,10%2D14%25%20della%20popolazione>.
- Sorveglianza Passi 2015 – Epicentro. (consultata il 07 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: <https://www.epi-centro.iss.it/passi/infoPassi/archivio2015>.
- Diabete – Aspetti Epidemiologici – Epicentro. (consultata il 07 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: <https://www.epi-centro.iss.it/diabete/epidemiologia#:~:text=Secondo%20l'Oms%20Europa%2C%2052,10%2D14%25%20della%20popolazione>.
- Giornata mondiale del diabete 2019 – Ministero del-la Salute. (consultata il 07 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dal ministero&id=3960.
- Bellingeri A. Prontuario del Wound Care. CdG; 2020. Pag. 34
- Testa C. Il piede diabetico è traditore. 2020 pp. 92-93
- Bellingeri A. Prontuario del Wound Care. CdG; 2020. pp. 26-27
- Il piede diabetico: definizioni – InfezMed. Pag. 1 (consultata l'08 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: [https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBF_itIT981IT981&q=Nel+1998+l%27OMS+\(13\)+ha+definito+il+piede+d iabetico+come+una+condizione+d%E2%80%99infezio ne,+ulcerazione+e/o+distruzione+dei+tessuti+profondi +associato+ad+anomalie+neurologiche+e+vari+gradi+ di+vasculopatia+periferica+degli+arti+inferiori.&spell=1 &sa=X&ved=2ahUKEwiJ69j878f0AhUCCewKHT0FBn oQBSgAegQIARA2&biw=1280&bih=616&dpr=1.5](https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBF_itIT981IT981&q=Nel+1998+l%27OMS+(13)+ha+definito+il+piede+d iabetico+come+una+condizione+d%E2%80%99infezio ne,+ulcerazione+e/o+distruzione+dei+tessuti+profondi +associato+ad+anomalie+neurologiche+e+vari+gradi+ di+vasculopatia+periferica+degli+arti+inferiori.&spell=1 &sa=X&ved=2ahUKEwiJ69j878f0AhUCCewKHT0FBn oQBSgAegQIARA2&biw=1280&bih=616&dpr=1.5).
- Il piede diabetico: definizioni – InfezMed. Pag. 1 (consultata l'08 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: [https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBF_itIT981IT981&q=Nel+1998+l%27OMS+\(13\)+ha+definito+il+piede+d iabetico+come+una+condizione+d%E2%80%99infezio ne,+ulcerazione+e/o+distruzione+dei+tessuti+profondi +associato+ad+anomalie+neurologiche+e+vari+gradi+ di+vasculopatia+periferica+degli+arti+inferiori.&spell=1 &sa=X&ved=2ahUKEwiJ69j878f0AhUCCewKHT0FBn oQBSgAegQIARA2&biw=1280&bih=616&dpr=1.5](https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBF_itIT981IT981&q=Nel+1998+l%27OMS+(13)+ha+definito+il+piede+d iabetico+come+una+condizione+d%E2%80%99infezio ne,+ulcerazione+e/o+distruzione+dei+tessuti+profondi +associato+ad+anomalie+neurologiche+e+vari+gradi+ di+vasculopatia+periferica+degli+arti+inferiori.&spell=1 &sa=X&ved=2ahUKEwiJ69j878f0AhUCCewKHT0FBn oQBSgAegQIARA2&biw=1280&bih=616&dpr=1.5).
- Società Italiana di Diabetologia – Comunicato Stampa del 03/2019. Focus sul piede diabetico: l'Italia all'avanguardia nel mondo nel trattamento e nella rete assistenziale. Pag. 1. (consultata l'08 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: <https://www.siditalia.it/comunicati-stampa/send/106-comunicati-stampa/4640-comunicato-sid-3-19-focus-sul-piede-diabetico>.
- Società Italiana di Diabetologia – Comunicato Stampa del 03/2019. Focus sul piede diabetico: l'Italia all'avanguardia nel mondo nel trattamento e nella rete assistenziale. Pag. 1. (consultata il 09 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: <https://www.siditalia.it/comunicati-stampa/send/106-comunicati-stampa/4640-comunicato-sid-3-19-focus-sul-piede-diabetico>.
- Martinelli N., Curci V., Quarantiello A., & Saldalamacchia G. The benefits of antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 in the management of diabetic foot ulcers. *Drugs in Context*; 2020. Pagg. 1–8.
- Pantò F., Adamo L., Giordano C., & Licciardello C. Efficacy and safety of photodynamic therapy with rlp068 for diabetic foot ulcers: A review of the literature and clinical experience. *Drugs in Context*; 2020. Pagg. 1–7.
- Mannucci E., Genovese S., Monami M., Navalesi G., Dotta F., Anichini R., Romagnoli F., & Gensini G. Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: A randomized, double-blind, placebocontrolled study - The D.A.N.T.E (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study. *Acta Diabetologica*; 2020. Pagg. 435–440.
- Spanos K., Saleptsis V., Athanasoulas A., Karathanos C., Bargiota A., Chan P., & Giannoukas A. D. Factors Associated with Ulcer Healing and Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcer. *Angiology*; 2017. Pagg. 242–50.
- World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Congresso di Firenze, documento di posizionamento. Gestione locale delle ulcere del piede diabetico. *Wounds International*; 2016. Pag. 12. (consultata il 10 Aprile 2021). Disponibile all'indirizzo: file://wuwhs_dfus_italian_web.pdf