
**EFFICACIA DELLA MEMBRANA AMNIOTICA NEL TRATTAMENTO DELLE ULCERE
DEL PIEDE DIABETICO: UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Martina Raviglione¹, Mariella Genta², Lorenzo Bardone³

1. Infermiera presso S.C. Medicina Interna, Ospedale degli Infermi, Ponderano
2. Infermiera presso Ambulatori di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale degli Infermi, Ponderano
3. Infermiere presso Università del Piemonte Orientale UPO, sede di Biella

* *Corresponding Author*: Martina Raviglione, Infermiera presso S.C. Medicina Interna, Ospedale degli Infermi, Ponderano (Italy). E-mail: martina.raviglione11@gmail.com

DOI: [10.32549/OPI-NSC-32](https://doi.org/10.32549/OPI-NSC-32)

RIASSUNTO

Introduzione: Il piede diabetico è una complicanza del diabete, che può comportare gravi limitazioni nelle attività della vita quotidiana, generare complicanze come infezioni e amputazioni.

La membrana amniotica, considerata un materiale di scarto post-parto, grazie alla ricerca e ai recenti progressi, è riconosciuta come importante risorsa per le medicazioni.

Materiali e Metodi: Revisione della letteratura condotta sulle banche dati CINAHL, PubMed ed EMBASE.

Risultati: Dagli studi selezionati si evince come la membrana amniotica abbia molteplici proprietà, come ruolo nella gestione delle lesioni cutanee, contribuendo ad aumentare il comfort del paziente oltre a diminuire il periodo di degenza ospedaliera ipotizzando una riduzione dei costi a livello sanitario.

Conclusioni: La letteratura scientifica conferma che la membrana amniotica è ottimale nella risoluzione delle ulcere del piede diabetico, tuttavia ulteriori studi sono raccomandati.

Parole chiave: Piede diabetico, ulcera del piede diabetico, membrana amniotica, idratazione, standard di cura

EFFECTIVENESS OF THE AMNIOTIC MEMBRANE IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT ULCERS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: One of the complications of diabetes is the diabetic foot, whose main negative outcomes are ulcers, which can become chronic wounds leading to severe limitations in the activities of daily life, up to infection and amputation. The main objectives of nurses specialized in wound care are to promote a rapid and complete wound healing, which is why it is important to improve the awareness of new products that can help provide optimal care. The placenta, in particular the amniotic membrane, is considered a postpartum waste material but, thanks to research and recent progress, it is starting to be recognized as an important resource for dressings.

Materials and Methods: Review of the scientific literature, the databases were interrogated: CINAHL, PubMed and EMBASE.

Results: The analyzes carried out show that the amniotic membrane has multiple properties, in addition to reducing the length of hospital stay, visits, home care and increase the comfort of the patient and can result in a reduction of health costs.

Discussion: By evaluating the effects on clinical practice, it is possible to state that the amniotic membrane dressings associated with standard dressings are preferable compared to standard dressings only. Despite the large number of skin substitutes developed so far, there is no synthetic medication with these complex and multidirectional properties.

Conclusion: Research confirms that the amniotic membrane is optimal in resolving diabetic foot ulcers, however further studies are needed.

Keywords: “*diabetic foot*” “*diabetic foot ulcer*” “*amniotic membrane*” “*moist dressing*” “*standard of care*”

INTRODUZIONE

Il diabete è un importante problema di salute pubblica [1]. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità entro il 2030 sarà diagnosticato in 336 milioni di persone in tutto il mondo, contro i 171 milioni del 2000 [1]. A lungo termine provoca alterazioni vascolari, in particolare agli arti inferiori con lo sviluppo del cosiddetto "piede diabetico" [2], importante problema medico, sociale ed economico [1]. In molti casi, le lesioni cutanee non riescono a guarire rapidamente evolvendo in ulcere con conseguente perdita di mobilità con gravi limitazioni nelle attività della vita quotidiana fino ad arrivare a complicanze gravissime come l'amputazione [2]. L'amputazione può a sua volta aumentare la morbilità e i costi sanitari, riducendo allo stesso tempo la produttività e la qualità della vita di un individuo, oltre ad aumentare il livello di mortalità [3].

L'impatto sociosanitario di questa malattia cronica, è estremamente oneroso, in termini di spesa sociale, perdita della qualità della vita, morbilità e mortalità [4]. Negli USA i costi complessivi per curare una persona con ulcera agli arti inferiori oscillano tra \$ 10,000 e quasi \$ 60,000 all'anno a seconda della gravità dell'ulcera diabetica e dei risultati clinici [5]. In Italia, dal rapporto dell'anno 2017 dell'Osservatorio ARNO, il costo medio di un ricovero di una persona con patologia diabetica è di € 8.688 [6]; i costi relativi ai farmaci è pari a € 30.700 e quello relativo ai presidi corrisponde a € 92.350 all'anno per persona [7]. L'obiettivo principale del trattamento delle ulcere del piede diabetico, *diabetic foot ulcer* (DFU), è promuovere una guarigione rapida e completa al fine di ridurre il rischio di infezione, amputazione e altre forme di complicanze correlate [8].

Medicazioni umide, *debridement*, scarico delle ferite e controllo delle infezioni sono terapia standard o standard di cura, *standard of care* (SOC), nella gestione delle DFU, che viene usata comunemente in molti centri clinici in tutto il mondo (8). Le linee guida della Wound Healing Society raccomandano la considerazione di terapie avanzate della ferita se l'ulcera diabetica non diminuisce di dimensioni del 40% o più dopo 4 settimane di terapia standard [9]. Una possibile soluzione riguardo alla guarigione delle ulcere in termini di qualità della vita, percentuale delle guarigioni, costi per il

sistema sociosanitario, è rappresentata dai sostituti cutanei [10]. Un esempio di sostituto cutaneo è la membrana amniotica che viene considerata un materiale di scarto post-parto, ma, grazie alla ricerca, sta iniziando ad essere riconosciuta come importante risorsa per le medicazioni [11].

La membrana amniotica promuove la proliferazione e la differenziazione di diverse tipologie cellulari, rilasciando importanti fattori di crescita e per tal motivo ne consente un vasto utilizzo(12). Al suo interno è stata rilevata la presenza del fattore di crescita dei cheratinociti (KGF) e il relativo recettore (KGFR), il fattore di crescita degli epatociti (HGF) e il relativo recettore (HGFR) del fattore di crescita epidermica (EGF), il fattore di crescita trasformante (TGF- α , TGF β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) e dei fibroblasti (FGF) localizzati nell'epitelio della membrana amniotica(12). Un ruolo importante nella regolazione dello sviluppo dei tessuti è svolto dai fattori di crescita, in particolar modo il TGF- β è considerato il fattore di crescita più influente nel controllo dell'attività dei fibroblasti durante la guarigione della ferita [12]. Esso promuove l'adesione cellulare e sopprime la sintesi della proteasi degradante la matrice, aumenta sia la sintesi degli inibitori della proteasi che la sintesi e la deposizione delle proteine della matrice extracellulare [12]. Presenta anche proprietà antibatteriche, poiché sono espressi i peptidi antinfiammatori ed antimicrobici del sistema immunitario innato, come le b-defensine, gli inibitori dell'elastasi, l'inibitore delle proteasi dei leucociti, la lattoferrina e IL-1R. Inoltre, la trasparenza della membrana consente una diagnosi precoce d'infezione e risulta essere un indicatore al cambio della medicazione [13]. È importante che i professionisti sanitari siano a conoscenza delle nuove tecniche, delle tecnologie e dei prodotti che possono aiutare a fornire cure ottimali e a promuovere risultati positivi per le lesioni difficili [14].

Obiettivo dello studio

Valutare, attraverso una revisione della letteratura scientifica, l'efficacia del trattamento con membrana amniotica associata a medicazioni standard a confronto con le sole medicazioni standard nella guarigione delle ulcere diabetiche croniche.

MATERIALI E METODI

Per condurre la revisione è stato delineato precedentemente un quesito di ricerca utilizzando la metodologia PICO (Tabella 1).

(P) <i>population</i>	Pazienti diabetici con ulcera diabetica cronica.
(I) <i>intervention</i>	Medicazione con membrana amniotica vs medicazione standard.
(C) <i>comparison</i>	Medicazioni standard.
(O) <i>outcome</i>	Efficacia nella guarigione delle ulcere.

Tabella 1. Quesito secondo la metodologia PICO

È stata condotta una revisione della letteratura consultando le seguenti banche dati: *CINAHL*, *PubMed* ed *EMBASE* per la ricerca sono state utilizzate le stringhe riportate nella Tabella 2, composte da termini *Mesh* e *key-words* combinati tra loro attraverso gli *operatori booleani* (Tabella 2 seguente).

Banca dati	Strategia di ricerca	Data e ora	Limiti
CINAHL	(MH "Diabetic Foot") OR "diabetic foot" OR (MH "Diabetes Mellitus+") OR "diabetes mellitus" OR "diabetes complications" OR "diabetic feet" OR (MH "Diabetic Patients") OR "diabetic patients" OR (MH "Diabetes Mellitus, Type 2") OR (MH "Diabetes Mellitus, Type 1+") OR "diabetes mellitus type 1" OR "diabetic foot ulcer" OR "diabetic feet ulcer" OR "dfu" OR "dfus" AND (MH "Amnion") OR "amnion" OR "amniotic membrane" OR (MH "Amniotic Fluid") OR "Amniotic Fluid" OR "dham" OR	15/12/17 16:00	Esclusione articoli di revisione.

	"amniotic membrane dressing" OR "dama" OR "dehydrated amniotic membrane allograft" OR "cryopreservation amniotic membrane" OR "epifix" OR "grafix" OR "cryoconservation amniotic membrane" OR (MH "Biological Dressings") AND "wet dressing" OR (MH "Foam Dressings") OR "moist wound therapy" OR "alginate collagen dressing" OR "standard of care" OR (MH "Alginates") OR "alginate" OR (MH "Collagen") OR "collagen" OR "soc".		
PUBMED	((((((((((((((Diabetic Foot [Title/Abstract]) OR diabetic foot [MeSH Terms]) OR diabetes mellitus [Title/Abstract]) OR diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR diabetes complications [Title/Abstract]) OR diabetes complications [MeSH Terms]) OR diabetic feet [Title/Abstract]) OR diabetic feet [MeSH Terms]) OR diabetic patient [Title/Abstract]) OR diabetic patient [MeSH Terms]) OR diabetic patients [Title/Abstract]) OR diabetes mellitus type 1[Title/Abstract]) OR diabetes mellitus type 1[MeSH Terms]) OR type 1 diabetes mellitus [Title/Abstract]) OR type 1 diabetes mellitus [MeSH Terms]) OR diabetes mellitus type 2 [Title/Abstract]) OR diabetes mellitus type 2 [MeSH Terms]) OR type 2 diabetes mellitus [Title/Abstract]) OR type 2 diabetes mellitus [MeSH Terms]) OR diabetic foot ulcer [Title/Abstract]) OR diabetic foot ulcer [MeSH Terms])) OR DFUs [Title/Abstract])) AND ((Amnion [Title/Abstract]) OR Amnion [MeSH Terms]) OR ("Biological Dressings"[Mesh]) OR "biological dressings"[Title/Abstract]) OR	15/12/17 16:40	Esclusione articoli di revisione.

	amniotic membrane[Title/Abstract]) OR amniotic membrane [MeSH Terms]) OR dham [Title/Abstract]) OR dehydrated human amniotic membrane [Title/Abstract]) OR dehydrated human amniotic membrane [MeSH Terms]) OR amniotic membrane dressing [Title/Abstract]) OR amniotic membrane dressing [MeSH Terms]) OR DAMA [Title/Abstract])))) OR Cryopreservation amniotic membrane[Title/Abstract]) OR Cryopreservation amniotic membrane [MeSH Terms]) OR epifix [Title/Abstract]) OR grafix [Title/Abstract]) AND (((((((((wet dressing[Title/Abstract]) OR wet dressing [MeSH Terms]) OR moist wound therapy [Title/Abstract]) OR moist wound therapy [MeSH Terms]) OR alginate collagen dressing [Title/Abstract]) OR alginate collagen dressing [MeSH Terms]) OR soc[Title/Abstract]) OR standard of care [Title/Abstract]) OR standard of care [MeSH Terms])))).		
EMBASE	(('diabetic foot'/exp OR 'diabetic complication'/exp OR 'diabetic foot infection'/exp OR 'diabetes mellitus'/exp OR 'insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'diabetic patient'/exp) OR ('dfus':ab,ti OR 'diabetic feet':ab,ti OR 'diabetic foot ulcer':ab,ti)) AND (('amnion fluid'/exp OR 'amniotic fluid cell'/exp OR 'biomembrane'/exp OR 'amniotic membrane transplantation'/exp OR 'amniotic membrane graft'/exp) OR ('amniotic membrane':ab,ti OR 'dham':ab,ti OR 'dehydrated human amniotic membrane':ab,ti OR 'amniotic membrane	15/12/17 17:10	Esclusione articoli di revisione.

	dressing':ab,ti OR 'dama':ab,ti OR 'cryopreservation amniotic membrane':ab,ti OR 'epifix':ab,ti OR 'grafix':ab,ti) OR 'biological dressing':ab,ti) AND (('wet dressing'/exp OR 'alginic acid'/exp OR 'collagen'/exp) OR ('soc':ab,ti OR 'standard of care':ab,ti OR 'moist wound therapy':ab,ti OR 'alginate collagen dressing':ab,ti))		
--	--	--	--

Tabella 2. Metodologia di ricerca

Sono stati *inclusi* i record di studi primari inerenti al quesito di ricerca, mentre sono stati *esclusi* record di studi secondari, record inerenti alla popolazione pediatrica o animale. Non sono stati impostati né limiti temporali né limiti linguistici. I titoli e gli abstract, individuati nelle stringhe di ricerca, sono stati valutati in maniera indipendente da due revisori e successivamente da un terzo revisore in caso di discordanza

RISULTATI

Dalla ricerca bibliografica sono emersi 4 studi pertinenti con il nostro quesito. Non sono emerse discrepanze fra i valutatori. Nella Tabella 3 è descritta la cronologia di ricerca.

Nella fase preliminare sono stati individuati 26 *record* in CINAHL, 44 *record* in PubMed e 605 *record* in EMBASE, per un totale di 675 *report* di articoli, attraverso l'utilizzo di termini liberi come: diabetico, diabetes mellitus, diabetes complications, diabetic feet, diabetic patients, diabetic foot ulcer, diabetic feet ulcer, dfu, dfus, amnion, amniotic fluid, dham, amnion, amniotic membrane dressing, dama, dehydrated amniotic membrane allograft, cryopreservation amniotic membrane, epifix, grafix, cryoconservation amniotic membrane, wet dressing, moist wound therapy, alginate collagen dressing, standard of care, collagen, soc, e termini mesh come "diabetic foot", "diabetes

mellitus”, "diabetic patients", "diabetes mellitus type 2", "diabetes mellitus type 1", "amnion", amniotic fluid", “amniotic membrane”, "dama", "biological dressings", "foam dressings", "alginates", "alginate”, "collagen", “standard of care”.

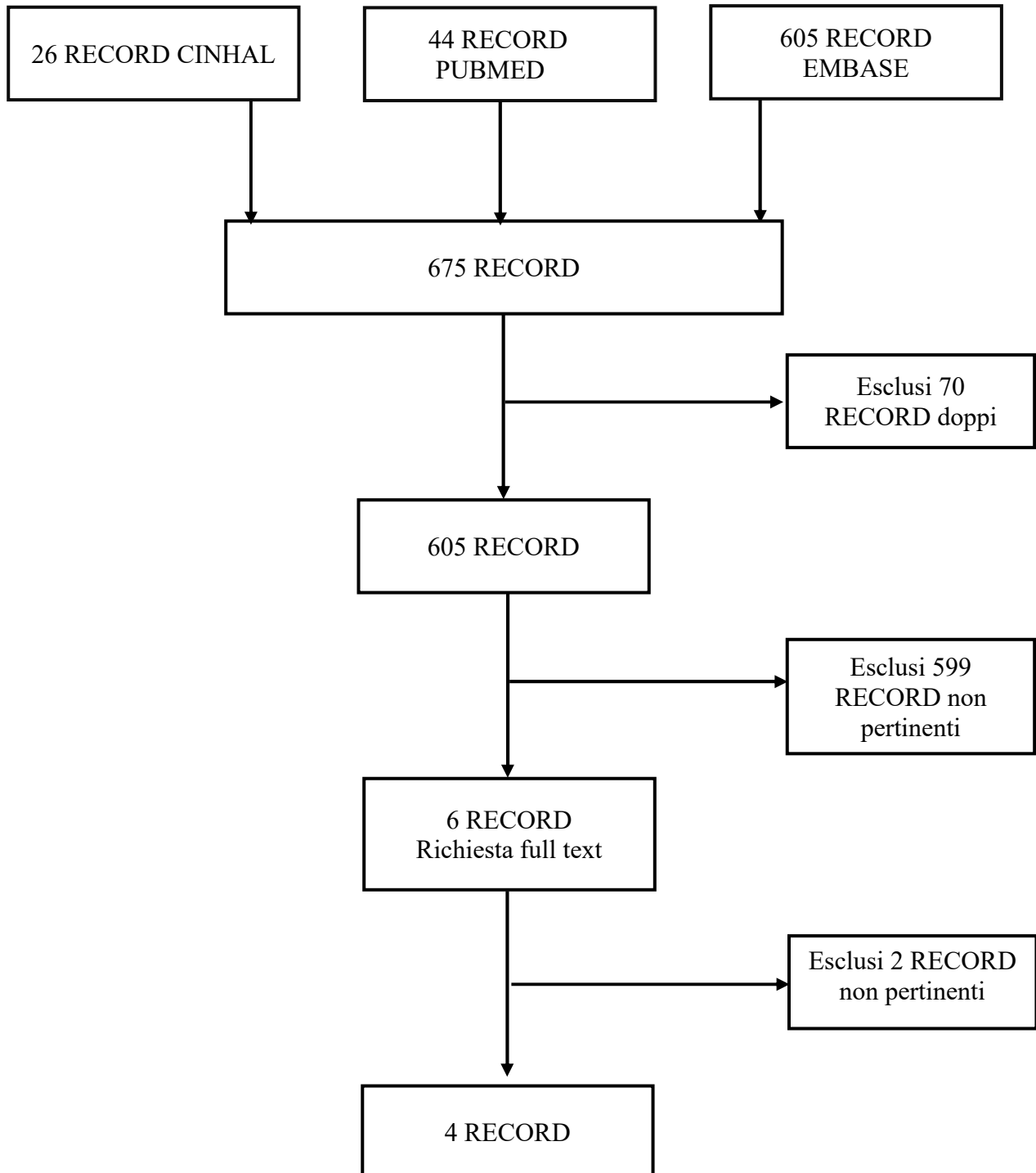


Tabella 3: flow chart diagram del nostro studio

I termini sono stati combinati tra loro attraverso gli operatori booleani AND e OR. Attraverso una prima analisi del titolo che rispondevano all'obiettivo generale della revisione, sono stati esclusi 70 *record* poiché doppi ed altrettanti 599 *record* poiché non pertinenti con il quesito di ricerca. Vengono identificati 4 studi che valutano l'efficacia del trattamento con membrana amniotica associata a medicazioni standard a confronto con le sole medicazioni standard nella guarigione delle ulcere diabetiche croniche.

Nella Tabella 4 (sezione Appendice) sono state sintetizzate le caratteristiche e i risultati degli studi selezionati. Nello studio Zelen et al. [18], condotto in USA, sono state arruolate 12 persone al regime standard di cura delle ferite (gruppo SOC), trattate con lo sbrigliamento chirurgico della ferita, medicazione umida con l'uso di idrogel a base di argento, schiuma con argento, a loro volta avvolti da una garza compressiva, e 13 persone randomizzate al gruppo della membrana amniotica disidratata (gruppo EpiFix®) sono state trattate inizialmente con lo sbrigliamento chirurgico del tessuto necrotico, successivamente l'ulcera è stata ricoperta con l'alloinnesto di membrana amniotica, a sua volta coperta da una medicazione non aderente, seguita da una medicazione idrorepellente e infine a compressione. I cambi di medicazione si sono svolti settimanalmente durante la visita in ambulatorio. Nello studio Lavery et al. [15], condotto in USA, sono stati randomizzati 50 partecipanti al trattamento con membrana amniotica crioconservata Grafix® e 47 al trattamento con medicazioni standard definito come gruppo di controllo. Le ulcere in entrambi i gruppi hanno ricevuto una cura standard che comprendeva lo sbrigliamento chirurgico, una medicazione non aderente e una garza inumidita con soluzione salina. Nello studio di Snyder et al. (16), condotto in USA, sono state arruolate 10 persone nella corte SOC e 11 nella corte DAMA (*dehydrated amnion membrane allograft*) membrana amniotica disidratata. Il gruppo che riceveva solo SOC (*Standard of care*) comprendeva lo sbrigliamento di tessuto necrotico, medicazione umida a sua volta avvolta da una fasciatura a compressione applicata come copertura e scarico dell'arto interessato, mentre un secondo gruppo riceveva DAMA (AMNIOEXCEL®), ovvero membrana amniotica disidratata, associata a

SOC. Le visite di *follow up* si sono tenute una volta alla settimana presso la clinica interessata. Nello studio Di Domenico et al. [17], condotto in USA, 20 persone sono state randomizzate per la membrana amniotica disidratata dHACA (dehydrated human amnion chorion allograft) associata a SOCe 20 per SOC. Nel gruppo trattato solo con SOC l'ulcera veniva pulita con soluzione salina sterile e medicata quotidianamente con alginato di collagene al domicilio da infermieri ogni giorno. L'applicazione del dHACA si è verificata settimanalmente durante il periodo di studio ed è stata coperta con una medicazione non aderente, con una medicazione idrorepellente e una medicazione imbottita a 3 strati. In tutti e 4 gli studi le persone hanno scaricato l'arto interessato con appositi dispositivi di deambulazione e non sono stati riscontrati eventi avversi correlati all'innesto.

DISCUSSIONE

La presente revisione ha l'obiettivo di valutare se la membrana amniotica presenta delle proprietà nella guarigione delle ulcere da piede diabetico. Dagli studi si evince che le medicazioni effettuate con la membrana amniotica garantiscono una guarigione più rapida rispetto alle terapie conservative; studio Zelen et al. [18]. È interessante notare che oltre il 50% dei pazienti nel gruppo EpiFix® sono guariti (definito come riepitelizzazione completa dell'area aperta della ferita) entro 1 settimana dall'adesione allo studio, nello studio Lavery et al. [15] 31 persone su 50 trattate con Grafix® hanno raggiunto la guarigione dell'ulcera rispetto a 10 persone su 47 trattate con medicazioni standard, nello studio Snyder et al. [16] il 45% delle persone trattate con AMNIOEXCEL® ha raggiunto la guarigione dell'ulcera verso lo 0% trattato con medicazioni standard, nello studio Di Domenico et al. [17] a 12 settimane l'85% trattato con membrana amniotica disidratata ha raggiunto la guarigione dell'ulcera verso il 25% trattato con medicazioni standard; tutte le medicazioni sono state effettuate in ambito ambulatoriale permettendo di diminuire il periodo di degenza ospedaliera, visite, assistenza domiciliare e aumentare il comfort del paziente, ipotizzando una riduzione dei costi a livello sanitario. Un ulteriore vantaggio è la disponibilità in una serie di dimensioni diverse, riducendo al minimo la

quantità di rifiuti se utilizzate su ulcere di varie dimensioni e in varie fasi di guarigione [3-6]. Negli studi è possibile riconoscere alcuni accorgimenti per ottimizzare le proprietà intrinseche del tessuto: la medicazione deve essere eseguita a intervalli regolari per permettere il rilascio costante dei fattori terapeutici, deve essere applicata direttamente sulla lesione eliminando le bolle d'aria e i liquidi in eccesso per assicurare una buona adesione. I fattori di crescita non sono presenti in egual modo nella membrana e questo suggerisce che l'epitelio e lo stroma amniotico potrebbero avere diverse influenze sulla riepitelizzazione della lesione [3-6].

CONCLUSIONE

I risultati della revisione suggeriscono come l'argomento presenti ancora forti ed importanti gap in letteratura. Nonostante il gran numero di sostituti cutanei sviluppati finora, non vi è nessuna medicazione sintetica con tali attività complesse e multidirezionali come quelle rilevate per la membrana amniotica, il cui contributo alla guarigione ottimale delle lesioni è dovuto all'azione dei fattori di crescita presenti nel tessuto placentare che promuovono la proliferazione, la differenziazione cellulare e l'angiogenesi inducendo la formazione del tessuto di granulazione.

La letteratura ha rilevato che la membrana amniotica rappresenta il più abbonante scarto biomedico nella pratica ospedaliera e il suo possibile impiego andrebbe implementato considerando i promettenti vantaggi che può offrire nella pratica clinica rispetto ad alcune terapie convenzionali meno efficaci e allo stesso tempo la facilità con cui può essere raccolta.

CONFLITTI DI INTERESSE

Non sono state necessarie fonti di finanziamento per sostenere il progetto. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi in merito a questo studio.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn. 2016
2. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle J I, Cheever KH. Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing. 4th ed. Monographs of the Society for Research in Child Development. Casa Editrice Ambrosiana; 2014. 1684 p.
3. Brown ML, Tang W, Patel A, Baumhauer JF. Partial foot amputation in patients with diabetic foot ulcers. *Foot ankle Int.* 2012 Sep;33(9):707–16.
4. Zelen CM, Serena TE, Denoziere G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2013 Oct;10(5):502–7.
5. Zelen CM, Serena TE, Denoziere G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2013 Oct 1;10(5):502–7.
6. Società Italiana di Diabetologia, Cineca. Osservatorio Arno Diabete 2017. Vol. XXX, 14 novembre. Bologna: Cube Srl - Bologna; 2017 p. 58.
7. O. Ludovico, L. Mangiacotti, P. Chiarelli², S. De Cosmo, D. Crupi. I costi standard del piede diabetico. 2015.
8. Laurent I, Astère M, Wang KR, Cheng Q, Li QF. Efficacy and Time Sensitivity of Amniotic Membrane treatment in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2017 Oct 11;8(5):967–79.
9. Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, Harkless L, et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen.* ;14(6):680–92.
10. Ministero della Salute. Linee guida per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuti a scopo di trapianto. 2016;65.

11. Koob TJ, Lim JJ, Masee M, Zabek N, Denozie G. Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: Implications for wound repair and soft tissue regeneration. *J Biomed Mater Res Part B Appl Bio-mater* [Internet]. 2014;00:0–0.
12. Koizumi NJ1, Inatomi TJ, Sotozono CJ, Fullwood NJ, Quantock AJ KS. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Reserch* . 2000;20:173–7.
13. Tehrani FA, Ahmadiani A, Niknejad H. The effects of preservation procedures on antibacterial property of amniotic membrane. *Cryobiology* . 2013 Dec;67(3):293–8.
14. Caula C, Apostoli A. *Cura e assistenza al paziente con ferite acute e ulcere croniche - Manuale per infermieri*. 2010th ed. Rimini: Maggioli Editore; 2011. 430 p.
15. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, et al. The efficacy and safety of Grafix[®] for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *Int Wound J* . 2014 Oct 1;11(5):554–60.
16. Snyder R, Shimosaki K, Tallis A, Kerzner M, Reyzelman A, Lintzeris D, et al. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcers | WOUNDS. *Wounds* . 2016;28(3):70–7.
17. DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, Serena TE, Carter MJ, Kaufman JP, et al. Aseptically Processed Placental Membrane Improves Healing of Diabetic Foot Ulcerations: Prospective, Randomized Clinical Trial. *Plast Reconstr surgery Glob open* . 2016 Oct;4(10):e1095.
18. Zelen CM, Gould L, Serena TE, Carter MJ, Keller J, Li WW. A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ul. *Int Wound J*.

Appendice

AUTORE ANNO TITOLO	TIPOLOGIA DI STUDIO	PARTECIPANTI	OBIETTIVO	INTERVENTI	RISULTATI	CONCLUSIONE
Zelen et al. 2013 A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane woundgraft in the management of diabetic foot ulcers.	Uno studio clinico prospettico, stratificato, randomizzato, comparativo, a gruppi paralleli, non in cieco.	25 persone di età maggiore o uguale ai 18 anni o più, con dimensioni dell'ulcera diabetica > 1 e < 25 cm ² , durata dell'ulcera ≥ 4 settimane, nessun segno clinico di infezione.	Valutare l'efficacia di EpiFix® (membrana amniotica umana disidratata) in aggiunta a terapie standard di cura SOC (medicazioni umide) rispetto alle sole terapie standard di cura nel trattamento delle ulcere del piede diabetico.	13 persone sono state randomizzate e trattate con la membrana amniotica disidratata in aggiunta a medicazioni standard e 12 con le sole medicazioni standard.	A 6 settimane, nel gruppo trattato con EpiFix® + SOC il 92% (12/13) delle persone ha raggiunto la riepitelizzazione dell' ulcera, mentre nel gruppo trattato con solo SOC l' 8% (1/12) ha raggiunto la riepitelizzazione dell' ulcera, (P < 0 · 001)	EpiFix® ha dimostrato un'efficacia clinica superiore rispetto a SOC nel trattamento delle ulcere del piede diabetico. Il limite è inerente alla piccola dimensione del campione.

AUTORE ANNO TITOLO	TIPOLOGIA DI STUDIO	PARTECIPANTI	OBIETTIVO	INTERVENTI	RISULTATI	CONCLUSIONI
Snyder et al. 2016 A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of DehydratedAmni otic Membrane AllograftCompar ed to Standard of Care for the Closure of Chronic DiabeticFootUlc er.	Studio prospettico, in aperto, randomizzato, controllato, multicentrico, a gruppi paralleli.	29 partecipanti di età maggiore o uguale ai 18 anni, con diabete mellito di tipo 1 o 2, con una o più ulcere diabetiche del piede con classificazione Wagner di grado 1 o 2 superficiale che misurano tra 1 cm ² e 25 cm ² in area, che presenta per più di 1 mese senza segni di infezione / osteomielite.	Valutare l'allotrapianto di membrana amniotica disidratata (DAMA) (AMNIOEXCE L, Derma Sciences Inc, Princeton, NJ) in associazione allo standard di cura (SOC) rispetto al SOC da solo per la chiusura delle ulcere del piede diabetico	15 partecipanti sono stati randomizzati e trattati con DAMA + SOC e 14 partecipanti solo con SOC.	A 6 settimane 33% (5/15) dei soggetti nella coorte DAMA + SOC versus 0% (0/14) dei soggetti nella coorte SOC ha raggiunto la chiusura completa della ferita (P = 0.017) con un dato statisticamente significativo per l' intervallo di confidenza al 95% (CI) del coefficiente di risposta (25,0%, 46,4%, P = 0,0407).	La DAMA in combinazione con SOC accelerare il tasso di chiusura della ferita e non presenta rischi di sicurezza aggiuntivi rispetto al solo SOC nel trattamento delle DFU. Il limite di questo studio è la piccola dimensione del campione, che riduce la generalizzabilità. Sono necessari ulteriori studi

AUTORE ANNO TITOLO	TIPOLOGIA DI STUDIO	PARTECIPANTI	OBIETTIVO	INTERVENTI	RISULTATI	CONCLUSIONE
Lavery et al. 2014 The efficacy and safety of Grafix® for the treatment of chronicdiabetic footulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial.	Studio clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, in cieco.	97 pazienti tra i 18 e 88 anni di età con almeno un' ulcera diabetica agli arti inferiori, di cui 85 con ulcere diabetiche a livello plantare e 12 a livello dorsale, senza segni clinici di infezione.	Confrontare la completa guarigione delle ulcere in pazienti con DFU croniche entro 12 settimane di applicazione settimanale di Grafix® associata a standard di cura (SOC) rispetto al solo SOC.	139 persone sono state valutate per un periodo di screening di 1 settimana, Da cui sono stati randomizzati 97 persone: 50 hanno ricevuto Grafix® associata a SOC e 47 hanno ricevuto solo SOC.	62% del gruppo Grafix hanno raggiunto la chiusura completa della ferita rispetto al 21% del gruppo di controllo SOC (P = 0 · 0001) entro la 12 settimana.	I risultati hanno dimostrato che l'applicazione settimanale di Grafix® accelera il tempo di guarigione, diminuisce il numero di trattamenti, riduce le infezioni e i ricoveri correlati alle infezioni rispetto ad una cura standard.

AUTORE ANNO TITOLO	TIPOLOGIA DI STUDIO	PARTECIPANTI	OBIETTIVO	INTERVENTI	RISULTATI	CONCLUSIONE
Di Domenico et al. 2016 AsepticallyPr ocessedPlace ntal Membrane ImprovesHea ling of DiabeticFoot Ulcerations: Prospective, Randomized Clinical Trial.	Trial clinico randomizzato controllato multicentrico (RTC).	40 partecipanti con almeno un DFU neuropatico maggiore di 1 cm ² non cicatizzato, senza segni di infezione, che hanno fallito la terapia conservativa per un minimo di 4 settimane.	Confrontare la completa guarigione delle ferite in pazienti con DFU non terapeutiche dopo 6 settimane di applicazione settimanale di dHACA come terapia aggiuntiva a standard di cura (SOC) con SOC da solo.	20 partecipanti sono stati randomizzati e trattati con DAHCA + SOC e 20 con SOC.	A 6 settimane, il 70% (14/20) delle DFU trattate con dHACA è guarito rispetto al 15% (3/20) trattato con SOC da solo. A 12 settimane, l'85% (17/20) delle DFU nel gruppo dHACA è guarito rispetto al 25% (5/20) nel gruppo SOC, con un tempo medio di guarigione corrispondente rispettivamente a 36 e 70 giorni.	Il dHACA trattato asetticamente guarisce le ferite del piede diabetico in modo significativamente più rapido del SOC a 6 e 12 settimane con uno spreco minimo di trapianto.

Tabella 4. Tabella sinottica degli studi inclusi nella revisione