

# Análise retrospectiva de pacientes diabéticos com infecção nos pés: fatores relacionados ao nível de amputação e à cicatrização dos ferimentos

## Retrospective analysis of diabetic patients with foot infections: factors related to the level of amputation and wound healing

Daniel Baumfeld<sup>1</sup>, Tiago Baumfeld<sup>2</sup>, Benjamim Macedo<sup>1</sup>, Thiago Silva<sup>3</sup>, Roberto Zambelli<sup>4</sup>, Fernando Lopes<sup>4</sup>, Fernando Raduan<sup>5</sup>, Caio Nery<sup>5</sup>

### Descritores:

Amputação; Diabetes mellitus/epidemiologia; Osteomielite; Infecção

### Keywords:

Amputation; Diabetes Mellitus; Osteomyelitis; Infeccion

<sup>1</sup> Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Hospital da Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>4</sup> Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>5</sup> Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### Autor correspondente:

Daniel Baumfeld  
E-mail: danielbaumfeld@gmail.com

### Conflitos de interesse:

não

### Recebido em:

18/2/2016

### Aceito em:

21/5/2016

### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho é traçar o perfil epidemiológico dos pacientes diabéticos atendidos nos serviços de ortopedia de dois hospitais de nível terciário e avaliar a influência dos parâmetros clínico-laboratoriais na determinação do nível de amputação dos membros e no tempo de cicatrização das feridas. **Métodos:** Entre abril de 2007 e dezembro de 2012, dados de 139 pacientes diabéticos foram retrospectivamente coletados. Os pacientes foram submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico nos membros inferiores, devido ao quadro de infecção e/ou necrose isquêmica do membro acometido. Dados epidemiológicos, tipo de intervenção cirúrgica (amputação e seus tipos, desbridamento), uso de antibiótico, parâmetros laboratoriais, tempo de internação e desfecho foram variáveis consideradas nesse estudo. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. **Resultados:** Cento e seis pacientes (76,3%) eram do sexo masculino. A média de idade encontrada foi de 64 anos. A cirurgia mais prevalente foi a amputação, ocorrendo em 90 indivíduos (54,9%). O nível de amputação mais frequente foi o transmetatarsal, em 26 pacientes (28,9%). O tempo médio entre a 1ª cirurgia e o fechamento final do coto foi de 35 dias. O tempo médio de internação dos pacientes foi de 23 dias. O tempo de fechamento da ferida aumentou com relevância estatística nos indivíduos não amputados, que foram submetidos a desbridamento, que não utilizaram antibiótico pré-operatório e que foram submetidos a intervenção vascular. A amputação maior foi estatisticamente relacionada a isquemia do membro, amputação prévia do membro, pacientes não desbridados e indivíduos que não utilizaram antibiótico no pré-operatório. **Conclusão:** As amputações maiores têm como fator de risco a isquemia e as amputações prévias e como fator protetor o uso de ATB no pré-operatório. O tempo de cicatrização das feridas diminui se o paciente foi amputado ou utilizou ATB no pré-operatório e aumenta se o paciente se submeteu a intervenção vascular, tem maiores níveis de leucócitos no pré-operatório e/ou teve o seu membro preservado, acarretando múltiplos desbridamentos.

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study is to trace the epidemiological profile of diabetic patients attended at the two Orthopedics tertiary hospitals and assess the influence of clinical and laboratory parameters in determining the level of amputation of limbs and the length of wound healing. **Methods:** Between April 2007 and December 2012, data of 139 diabetic patients were retrospectively collected. They underwent some type of surgical procedure in the lower limbs due to infection and/or ischemic necrosis of the affected limb. Epidemiological data, type of surgery (amputation and their types, debridement), antibiotic use, laboratory parameters, length of stay and outcome variables were considered in this study. The level of statistical significance was 5%. **Results:** One hundred-six patients (76.3%) were male. The mean age was 64 years. The most prevalent surgical intervention was amputation, occurring in 90 subjects (54.9%). The most common amputation level was transmetatarsal, in 26 patients (28.9%). The average time between the first surgery and the final closing of the wound was 35 days. The mean hospital length stay was 23 days. The wound closure time increased with statistical significance in individuals who were not submitted to amputation, who underwent debridement, who did not use preoperative antibiotics and

who underwent cardiovascular intervention. Higher level of amputation were statistically related to limb ischemia, previous amputation, patients which had not been debrided and individuals who had not used antibiotics preoperatively. **Conclusion:** Risk factors for major amputations were ischemia and previous amputations. Protective factor was the use of ATB preoperatively. The healing time of wounds decreases if the patient was amputated or if he used ATB preoperatively and increases if the patient underwent vascular intervention, has higher leukocyte levels preoperatively and / or had their limb preserved, leading to multiple debridement.

## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma doença crônica extremamente debilitante que vem assumindo padrão epidêmico nas últimas décadas, tornando-se um verdadeiro problema de saúde pública. Nos EUA, em 2007, a população de diabéticos era estimada em 23,6 milhões de norte-americanos, representando um acréscimo de 30% na prevalência da doença em relação aos cinco anos precedentes, o que gerou um custo de 174 bilhões de dólares no mesmo ano.<sup>(1)</sup> A neuropatia periférica é a complicação tardia mais observada nos membros inferiores e constitui a principal causa relacionada ao aparecimento de úlceras nos pés.<sup>(2)</sup> A infecção secundária das úlceras neuropáticas é a principal causa de internação e amputação nos membros inferiores do paciente diabético.<sup>(2,3)</sup> Além disso, dois terços dos pacientes diabéticos submetidos à amputação de um dos membros inferiores morrem em cinco anos, devido à restrição ao leito, acompanhamento psicológico inadequado e alimentação descontrolada.<sup>(4)</sup> Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a cada minuto no mundo é realizada uma amputação decorrente do diabetes. No Brasil, a real incidência do diabetes ainda é desconhecida. Estima-se que exista algo em torno de oito milhões de diabéticos e que pelo menos outros três milhões ainda não tiveram sua doença diagnosticada.<sup>(5)</sup> Não existem dados estatísticos que nos forneçam critérios para a indicação do nível correto de amputação, no entanto, sabe-se que a doença renal avançada e a ausência de pulso distal são fatores que influenciam negativamente no prognóstico de cicatrização dos pacientes diabéticos amputados.<sup>(6)</sup>

O objetivo deste trabalho é traçar o perfil epidemiológico dos pacientes diabéticos atendidos no Serviço de Ortopedia de dois hospitais de nível terciário e avaliar a influência de parâmetros clínico-laboratoriais no nível de amputação final dos membros inferiores e no tempo de cicatrização das feridas.

## MÉTODOS

No período entre abril de 2007 e dezembro de 2012, foram internados 139 pacientes devido a complicações do pé diabético em dois hospitais de nível terciário. Eles foram submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico nos membros inferiores, devido a quadro de infecção e/ou necrose isquêmica do membro acometido. Dados epidemiológicos dos 139 pacientes amputados ou debridados foram coletados retrospectivamente dos prontuários e inseridos no protocolo elaborado para estudo dos pacientes diabéticos.

Foram coletados dados dos prontuários referentes a: idade, sexo, diagnóstico, tipo de cirurgia realizada, nível de amputação, tempo de fechamento da ferida, resultado de culturas, uso de antibióticos, necessidade de intervenção vascular e tempo de internação. As variáveis laboratoriais considerada foram: leucócitos, velocidade de hemossedimentação (VHS), Proteína C Reativa (PCR), albumina sérica, creatinina e uréia.

Foram utilizados os testes Mann-Whitney e de Fisher, de acordo com cada análise, para correlacionar as variáveis estudadas. Adotamos o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ), para a aplicação dos testes estatísticos. Foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), em sua versão 17.0, para a análise dos resultados.

## RESULTADOS

### Análise descritiva

Dos 139 pacientes estudados, 106 (76,3%) eram do sexo masculino, e 33 (23,7%) eram do sexo feminino. A média de idade encontrada foi de 64 anos, variando de 23 a 100 anos. O tempo médio de internação dos pacientes foi de 23 dias, com mínimo de 1 dia e máximo de 150.

Os diagnósticos mais prevalentes foram: isquemia, ocorrendo em 63 casos (33,3%); osteomielite, em 62

pacientes (32,8%); e isquemia infectada, em 34 casos (18%). Foram observados 187 diagnósticos para os 139 pacientes, com uma média de 1,4 diagnósticos por paciente.

Em relação às cirurgias realizadas, obtivemos uma média de 1,2 cirurgias por paciente, com um total de 162 procedimentos. O procedimento mais prevalente foi a amputação, ocorrendo 90 vezes (54,9%), seguida por desbridamento, em 70 vezes (42,7%).

Das 90 amputações realizadas, o nível de amputação mais frequente foi o transmetatarsal, em 28 pacientes (31,1%) e o de um artelho, ocorrendo em 25 casos (27,7%) (Tabela 1).

Independente do número de cirurgias as quais cada paciente foi submetido, cada um deles teve o tempo de fechamento final do ferimento avaliado. Em relação ao tempo entre a 1ª cirurgia e o fechamento final, entre os 138 pacientes que tiveram essa informação registrada, o tempo médio foi de 35 dias, com mínimo de 14 e máximo de 730 dias. Em 26 pacientes (18,7%) o tempo de fechamento não foi registrado no prontuário e em em 3 deles (2,2%) o tempo não foi contabilizado, pois esses pacientes foram à óbito.

Em relação à utilização de antibióticos (ATB), 89 pacientes (64,0%) fizeram seu uso antes da internação, 55 (40%) no pós-operatório e 39 (28,1%) não utilizaram ATB. Em 11 prontuários esta informação não foi registrada. Em relação ao ATB prévio utilizado, a maioria dos pacientes utilizou amoxicilina-clavulanato (24,7%), seguido de ampicilina-sulbactam (23,6%) e da combinação ciprofloxacino + clindamicina (18,0%). Já em respeito aos ATB's utilizados no pós operatório, após adequação pelo resultado das culturas, a maioria dos pacientes utilizou amoxicilina-clavulanato (20,0%), seguido de ampicilina-sulbactam (11,3%) e da combinação Ciprofloxacino + Clindamicina (8,7%).

**Tabela 1.** Nível de amputação

Nível de amputação	Frequência	%
Chopart	2	2,2
Metatarsal	4	4,5
Raio	6	6,6
Transfemorais	6	6,6
Transtibial	19	21,1
Artelho	25	27,7
Transmetatarsal	28	31,1
Total	90	100,0

A maioria das culturas coletadas tiveram resultado positivo (74,1%), enquanto em 18,0% não houve crescimento de microorganismos. Em 7,9% dos pacientes, este resultado não foi informado. A média de bactérias encontradas por paciente foi de 2 bactérias. O maior número de bactérias encontradas foi de três. Os microorganismos mais prevalentes foram: *Staphylococcus aureus*, ocorrendo em 24 culturas (15,6%); *Pseudomonas aeruginosa*, ocorrendo em 18 culturas (11,7%) e *Enterococcus faecalis*, em 15 culturas (9,7%) (Tabela 2). As associações entre bactérias mais frequentes foi *Staphylococcus*

**Tabela 2.** Bactérias encontradas nos resultados de cultura positivos

Cultura	Frequência	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	15,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	11,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	15	9,7
<i>Proteus mirabilis</i>	12	7,8
<i>Escherichia coli</i>	12	7,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	6,5
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	9	5,8
<i>Serratia marcescens</i>	7	4,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	3,9
<i>Streptococcus agalactiae</i> Grupo B	4	2,6
<i>Staphylococcus species</i>	4	2,6
<i>Morganella morganii</i>	3	1,9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1,9
<i>Citrobacter freundii</i>	3	1,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1,3
<i>Streptococcus mitis</i>	2	1,3
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	1,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,6
<i>Streptococcus alpha-hemolítico</i>	1	0,6
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0,6
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	0,6
<i>Staphylococcus agalactiae</i>	1	0,6
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0,6
<i>Staphylococcus coagulase</i>	1	0,6
<i>Serratia rubidae</i>	1	0,6
<i>Pseudomonas species</i>	1	0,6
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,6
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,6
<i>Proteus penneri</i>	1	0,6
<i>Proteus species</i>	1	0,6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,6
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0,6
<i>Candida oaraosilosis</i>	1	0,6

*aureus* + *Enterococcus faecalis* (7 culturas) e *Pseudomonas aeruginosa* + *Enterobacter cloacae* (4 culturas). Em 5 culturas foi encontrado *Staphylococcus aureus* multirresistente (SAMR). Quatro desses pacientes haviam utilizado antibiótico (Amoxicilina-Clavulanato) antes da internação.

Dos 139 pacientes avaliados, 49 (35,3%) foram submetidos a alguma tentativa de revascularização do membro. Em três pacientes não havia infimação no protuário a respeito da abordagem vascular.

### Análise comparativa

A análise estatística demonstrou que o tempo de fechamento da ferida é impactado por diversos fatores (Tabela 3), na qual observou-se que o tempo de cicatrização é maior nos pacientes em que a preservação do membro foi tentada através de debridamentos seriados ( $p=0,005$ ) ou se sofreu intervenção vascular ( $p=0,003$ ); e o tempo de fechamento dos ferimentos é menor naqueles em que a amputação foi o procedimento de escolha inicial ( $p=0,001$ ) ou o naqueles pacientes que fizeram uso de ATB previamente ( $p=0,000$ ).

As variáveis laboratoriais também foram estudadas em relação ao tempo de cicatrização das feridas (Tabela 4).

**Tabela 3.** Comparação entre os fatores estudados e o tempo decorrido entre 1ª cirurgia e o fechamento do coto

Fatores que influenciam no tempo de fechamento da ferida	Categoria	N	Tempo médio	Valor de p
Amputação	Sim	76	47,1	0,001*
	Não	30	69,8	
Desbridamento	Sim	53	62,4	0,005*
	Não	54	45,8	
Antibiótico pré	Sim	69	42,7	0,000*
	Não	29	65,8	
Intervenção vascular	Sim	30	67,7	0,003*
	Não	76	47,9	
Membro salvo	Sim	83	49,9	0,038*
	Não	22	64,9	

\* $p<0,05$ .

**Tabela 4.** Comparação entre as variáveis laboratoriais e o tempo decorrido entre a 1ª cirurgia e o fechamento do coto

Exame pré operatório	Média	Coefficiente de correlação	Valor de p
Leucócitos (/ml)	5932	0,209	<b>0,032*</b>
Albumina sérica (g/dL)	2,82	-0,077	0,456
Creatinina (mg/dL)	1,85	-0,017	0,862
Uréia (mg/dL)	56	-0,056	0,576
PCR (mg/dL)	122	-0,043	0,665
VHS (mm/h)	47	-0,214	0,073

\* $p<0,05$ .

O único fator estatisticamente relacionado foram os leucócitos pré-operatórios ( $p=0,032$  e  $r=0,209$ ), que à medida que aumentam, impactam em um aumento no tempo de cicatrização da ferida.

Em relação ao nível de amputação, observou-se que os indivíduos que apresentaram nível maior de amputação (acima do nível do pé) eram aqueles nos quais havia o diagnóstico de isquemia associada ( $p=0,002$ ) e que já haviam sido submetidos a amputação prévia ( $p=0,010$ ). Já os indivíduos que foram submetidos a níveis menores de amputação (ao nível do pé) a maioria fez uso de ATB no pré-operatório ( $p=0,004$ ). Os pacientes que foram submetidos a amputações menores apresentaram número maior de procedimentos cirúrgicos em relação àqueles que foram submetidos a amputações maiores ( $p=0,002$ ), uma relação esperada, devido a preservação mais distal do membro, que requer mais cuidado com os ferimentos.

Não houve correlação significativa entre o tempo de internação e o resultado das culturas ( $p=0,311$ ) ou seja, o tempo médio de internação dos pacientes com cultura positiva e dos pacientes com cultura negativa foram semelhantes.

Não foi encontrada relação estatística entre o tempo de internação e o tempo de cicatrização da ferida ( $p=0,621$ ), demonstrando que o tempo internação não interferiu no tempo de cicatrização da ferida.

## DISCUSSÃO

Infecção, associada à ulceração e à neuropatia, é a principal causa de amputação nos membros inferiores dos pacientes diabéticos.<sup>(2)</sup> A relevância das feridas em membros inferiores de pacientes diabéticos é extrema, uma vez que atingem de 10-65/1000 pacientes por ano, sendo mais prevalentes que as amputações, cuja taxa pode variar entre 3,7 e 12,5/1000 por ano.<sup>(7)</sup> Na amostra apresentada, infecção estava presente em 50,8% dos pacientes (diagnóstico de osteomielite ou isquemia infectada), corroborando os dados da literatura mundial. Sabe-se ainda que o risco de amputação num paciente diabético é 10 a 15 vezes maior do que na população geral.<sup>(8)</sup>

A mortalidade dos pacientes com complicações tardias do diabetes é extremamente elevada e está relacionada com a idade, com o mau controle glicêmico e com a depressão.<sup>(9)</sup> Amputações maiores (tornozelo, transtibial ou transfemorais) estão associadas a uma sobrevivência menor do que as amputações menores (mediopé, raios ou dedos)<sup>(10)</sup> e deve-se buscar continuamente identificar fatores que possam influenciar o nível de amputação a ser selecionado.

Nessa casuística, a maioria das amputações realizadas foram amputações menores (80,6%) em detrimento das amputações maiores (18,4%). Apesar dos achados de Dillinghan et al.,<sup>(9)</sup> que pacientes com amputação inicial em nível do artelho, mediopé ou tornozelo são mais frequentemente submetidos a revisões de amputação em um nível mais proximal, aumentando o custo para o sistema de saúde, acreditamos que a busca por um coto mais distal possível, independente do tempo de cicatrização do mesmo e do número de intervenções necessárias para tal, diminui o gasto energético durante a marcha, melhorando a qualidade de vida do paciente pós-amputação. Acredita-se que a abordagem do paciente em um período mais inicial da neuropatia influencia na preservação do membro, além da abordagem multidisciplinar praticada nos serviços estudados e defendida extensamente na literatura.<sup>(11)</sup> Todo paciente com lesão isquêmica e/ou infectada nos membros inferiores recebe avaliação do clínico (clínico geral ou endocrinologista), cirurgião vascular, ortopedista, infectologista, cirurgião plástico e do enfermeiro membro da Comissão de Curativos, otimizando o cuidado e estabelecendo prioridades para a abordagem médica.

Os pacientes submetidos a amputações maiores foram aqueles com lesões mais graves, indicadas pela maior frequência estatística de isquemia associada e amputações prévias nesses pacientes. A vasculopatia com a ocorrência de amputações em pacientes diabéticos, assim como sua influência no nível final de amputação são fatores estabelecidos na literatura.<sup>(12,13)</sup> Conforme Pollard et al.,<sup>(6)</sup> pacientes com pulso pedioso palpável têm melhor cicatrização e não necessitam de ampliação da amputação na maioria dos casos. Santos et al.<sup>(14)</sup> identificou que pacientes portadores de insuficiência arterial crônica, sem possibilidade de revascularização, possuem um risco elevado de uma amputação maior.

Deve-se destacar que o uso de ATB prévio foi fator protetor a indicação de uma amputação maior, o que pode indicar que o uso de ATB empírico pode evitar a evolução de uma lesão simples para uma lesão grave, possibilitando ablações menores.

Ainda em relação aos ATB's, é digno de nota que os antibióticos utilizados empiricamente seguiram a mesma frequência de uso que os antibióticos orientados por cultura, sendo o uso da amoxicilina-clavulanato o mais frequente, seguido de ampicilina-sulbactam e da combinação ciprofloxacino + clindamicina. Além disso, observou-se que o uso de ATB pré-operatório foi um fator que diminuiu o tempo de fechamento da ferida dos pacientes. Obviamente a terapia empírica é orienta-

da pelo estudo das bactérias mais frequentes nesse tipo de lesão, mas esses são dados que corroboram com a precisão de sua indicação e podem ser utilizados para defender o seu uso.

O tempo de fechamento das feridas também foi impactado pelo tipo de intervenção realizada. Portanto, deve-se atentar que se optado por preservação do membro, com intervenções vasculares e desbridamentos seriados, o tempo de fechamento da ferida será maior em relação a um paciente no qual foi optado por terapia ablativa.

Vários parâmetros laboratoriais interferem na frequência das amputações. O estado nutricional, assim como a imunocompetência do paciente diabético são dados de importância quando se planeja realizar uma amputação no paciente diabético. Sabe-se que valores de albumina sérica inferiores a 3,0g/dl e a contagem de linfócitos totais inferiores a 1.500/mm<sup>3</sup> são considerados fatores de mau prognóstico e cursam com revisão da amputação para um nível mais proximal precocemente.<sup>(4)</sup> Além disso, a presença de doença renal avançada, é um fator de risco independente para amputações maiores.<sup>(6,10)</sup> Nesse estudo, a única variável laboratorial estudada que apresentou correlação estatística foi o número de leucócitos pré-operatórios. O maior número de leucócitos foi preditor de um maior tempo para cicatrização das feridas, o que se explica claramente pelo fato de que feridas mais infectadas apresentam maiores desafios ao processo de cicatrização.

## CONCLUSÃO

As amputações maiores têm como fator de risco a isquemia e as amputações prévias e como fator protetor o uso de ATB no pré-operatório. O tempo de cicatrização das feridas diminui com a utilização de antibioticoterapia pré-operatória e aumenta se o paciente se submeteu a intervenção vascular, tem maiores níveis de leucócitos no pré-operatório e/ou teve o seu membro preservado, acarretando múltiplos desbridamentos.

## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diabetes statistics. [Internet]. [cited 2016 May 10]. Available from: [www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp](http://www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp)
2. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care*. 1990;13(5): 513-21.
3. Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E et al: Diabetes Committee of American Orthopaedic Foot and Ankle Society. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes

Committee of American Orthopaedic Foot and Ankle Society. *Foot Ankle Int.* 2005;26(1):113-9.

4. Philbin TM, Leyes M, Sferra JJ, Donley BG. Orthotic and prosthetic devices in partial foot amputations. *Foot Ankle Clin.* 2001;6(2):215-28, v. Review.
5. Lavery LA, Wunderlich RP, Tredwell JL. Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Oct;70(1):31-7.
6. Pollard J, Hamilton GA, Rush SM, Ford LA. Mortality and morbidity after transmetatarsal amputation: retrospective review of 101 cases. *J Foot Ankle Surg.* 2006;45(2):91-7.
7. Reiber GE, Smith DG, Wallace C, Sullivan K, Hayes S, Vath C, Maciejewski ML, Yu O, Heagerty PJ, LeMaster J. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(19):2552-8.
8. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M. Amputations and diabetes: a case-control study. *Diabet Med.* 2002;19(1):35-40.
9. Dillingham TR, Pezzin LE, Shore AD. Reamputation, mortality, and health care costs among persons with dysvascular lower-limb amputations. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(3):480-6.
10. Larsson J, Agardh CD, Apelqvist J, Stenström A. Long-term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(350):149-58.
11. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 1994;331(13):854-60. Review.
12. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TM. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2006;49(11):2634-41.
13. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1029-35.
14. Santos VP, Silveira DR, Caffaro RA. Risk factors for primary major amputation in diabetic patients. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(2):66-70.