

## Lavoro originale

# Differenze nella prevalenza di complicanze micro- e macroangiopatiche in diabetici con ulcere neuropatiche o neuroischemiche

G. Papa<sup>1</sup>, R. Maiorana<sup>1</sup>, C. Licciardello<sup>1</sup>,  
C. Degano<sup>1</sup>, P. Iurato<sup>1</sup>, M. Murabito<sup>2</sup>,  
C. Finocchiaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UFC di Malattie Disendocrine e Dismetaboliche; <sup>2</sup>Reparto di Chirurgia Generale, Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Catania

Corrispondenza: dott. Giuseppe Papa,  
Centro Catanese di Medicina e Chirurgia,  
via Battello 48, 95126 Catania  
e-mail: gpapa\_98@yahoo.com

G It Diabetol Metab 2011;31:5-9

*Pervenuto in Redazione il 28-07-2010  
Accettato per la pubblicazione il 05-10-2010*

Parole chiave: diabete mellito di tipo 2,  
ulcere diabetiche, complicanze micro- e macrovascolari

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic foot  
ulcers, micro- and macrovascular complications

## RIASSUNTO

**Premesse e obiettivo.** Le lesioni ulcerative degli arti inferiori legate al diabete sono causa rilevante di morbidità e mortalità. Possono grossolanamente essere suddivise in neuropatiche "pure", laddove sia dimostrata una vascolarizzazione periferica indenne, e ischemiche o neuroischemiche se alla neuropatia (quasi sempre presente) si associa anche una AOCP (arteriopatia ostruttiva cronica periferica). Scopo del nostro lavoro è stato valutare le caratteristiche antropometriche, cliniche e laboratoristiche nonché la prevalenza delle complicanze micro- e macroangiopatiche nei pazienti affetti da ulcere neuropatiche e ulcere neuroischemiche.

**Disegno dello studio e metodi.** Sono stati studiati 112 pazienti consecutivi con presenza di lesioni ulcerative degli arti inferiori ricoverati presso il nostro reparto dal 01/01/2009 al 31/12/2009. Indipendentemente dalla presenza di infezione e dalla profondità della lesione, i pazienti sono stati classificati con ulcera neuropatica o ulcera neuroischemica in accordo allo studio neuropatico e vascolare. Dell'intero campione sono state studiate le complicanze micro- e macroangiopatiche.

**Risultati.** Cinquantatré pazienti hanno ricevuto una diagnosi di ulcera neuropatica "pura" (47,3%) (gruppo N), mentre nei restanti 59 (52,7%) è stata fatta diagnosi di ulcera ischemica o neuroischemica (gruppo I). Il gruppo I presentava un'età significativamente maggiore rispetto al gruppo N (71,9 vs 64,4 anni,  $p \leq 0,0001$ ), con durata di malattia più lunga (21,1 vs 14,9 anni,  $p = 0,0004$ ). Tra i dati antropometrici il peso e il BMI (*body mass index*) sono risultati significativamente inferiori nel gruppo I (74,7 vs 87,6 kg e 29,3 vs 34,6 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,004$  e  $p = 0,0002$ ) come anche la circonferenza vita (100,8 vs 110,3 cm,  $p = 0,004$ ). Il compenso glicemico in ingresso al reparto era significativamente peggiore nel gruppo N (emoglobina glicata, HbA<sub>1c</sub> 8,6 vs 7,9%). Non abbiamo riscontrato differenze significative per quanto concerne la presenza di retinopatia (64,2% nel gruppo N, 67,9% nel gruppo I,  $p = ns$ ); per quanto concerne la nefropatia, quando i pazienti sono stati suddivisi per AER/24 h (AER, *albumin excretion rate*, escrezione urinaria di albumina) non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due gruppi; tuttavia, quando è stata analizzata la eGFR (*estimated glomerular filtration rate*, velocità di filtrazio-

ne glomerulare stimata), il gruppo I presentava valori significativamente più bassi ( $p = 0,003$ ). Abbiamo invece registrato una differenza altamente significativa tra i due gruppi quando abbiamo studiato la presenza di complicanze macrovascolari: infatti, nei 53 pazienti con ulcera neuropatica l'81% non aveva patologia vascolare, l'11,3% presentava una cardiopatia ischemica o pregresso infarto miocardico acuto (IMA), il 5,7% pregresso ictus/patologia ostruttiva dei tronchi sovraortici (TSA) e solo l'1,9% patologia vascolare polidistrettuale; nei 59 pazienti del gruppo I invece il 35,6% presentava solo una AOCF mentre il restante 64,4% aveva una patologia vascolare polidistrettuale.

**Conclusioni.** La presenza di ulcera ischemica e neuroischemica si associa frequentemente, a differenza di quella neuropatica pura, al riscontro contestuale di patologia vascolare polidistrettuale e impone quindi una valutazione macrovascolare accurata e un trattamento aggressivo di tutti i fattori di rischio essendo tale situazione gravata da elevatissima mortalità cardiovascolare.

## SUMMARY

*Differences in the prevalence of micro- and macrovascular complications in diabetics with neuropathic or neuroischemic ulcers*

**Background and aim.** Diabetic foot ulcers are a notable cause of morbidity and mortality. They can be roughly subdivided into cases of simple neuropathic ulcers and ischemic or neuroischemic ulcers if there is a peripheral vascular disease (PVD) in addition to the (almost always present) peripheral neuropathy. Aim of this study was to evaluate anthropometric, laboratory and clinical parameters and prevalence of micro- and macrovascular complications in diabetic patients with neuropathic or neuroischemic ulcers.

**Methods.** 112 patients with ulceration of the lower limbs admitted to our ward between 01/01/2009 and 31/12/2009 were studied. Regardless of whether there was infection present and of the depth of the wound, the patients were classified as having either neuropathic or neuroischemic ulcers after neurological and vascular examinations. The entire group was screened for micro- and macrovascular complications.

**Results.** 53 patients were diagnosed with "simple" neuropathic ulcers (47.3%) (group N) while the remaining 59 (52.7%) were diagnosed with ischemic or neuroischemic ulcers (group I). Patients in group I were significantly older than those in group N (71.9 vs 64.4 years,  $p \leq 0.0001$ ), had a longer duration of diabetes (21.1 vs 14.9 years,  $p = 0.0004$ ). With regards to anthropometric data, the weight and BMI of group I were significantly lower (74.7 vs 87.6 kg and 29.3 vs 34.6 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.004$  and  $p = 0.0002$  respectively) as were the WC (waist circumference) measurements (100.8 vs 110.3 cm,  $p = 0.004$ ). Glycaemic control of group N was significantly worse than that of group I (HbA<sub>1c</sub> 8.6 vs 7.9%). We did not find significant differences in the prevalence of retinopathy (64.2% in the group N and 67.9% in the group I,  $p = ns$ ); about nephropathy, we did not find differences between the two groups when patients were divided for AER/24 h, however present for eGFR values ( $p = 0.003$ ). We did however encounter a highly significant difference between the two groups when we examined for the presence of macrovascular complications, indeed of the 53 patients with neuropathic ulcers 81% did not have vascular pathologies, 11.3% had myocardial ischemia or a history of myocardial infarction, 5.7% had previous transient ischemic attack/stroke or carotid stenosis and only 1.9% had polyvascular atherosclerotic disease. Conversely of the

59 patients in group I, 35.6% had only a PVD whilst the remaining 64.4% had polyvascular atherosclerotic disease.

**Conclusions.** Unlike simple neuropathic ulcers, ischemic/neuroischemic ulcers are frequently linked to polyvascular atherosclerotic disease. These latter thus require careful macrovascular evaluation of the patient and an aggressive treatment of all risk factors, as such patients are at extremely high risk for cardiovascular events.

## Introduzione

Il piede diabetico occupa oggi un posto preminente tra le attività che il diabetologo è chiamato a pianificare quando gestisce un ambulatorio o un reparto di diabetologia. Infatti, la prevalenza di ulcere del piede varia fra il 4 e il 10% della popolazione diabetica e l'85% delle amputazioni delle estremità inferiori associate al diabete sono precedute da ulcere<sup>1</sup>. È ormai assolutamente chiaro a tutta la comunità scientifica che il migliore contesto di gestione di tale complicanza deve essere un team multidisciplinare di specialisti<sup>2</sup>. Il più importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'ulcera del piede è la presenza di neuropatia sensitivo-motoria periferica<sup>3</sup>; per la prognosi sono invece determinanti la profondità della lesione, la presenza di infezione, ma soprattutto il deficit di vascolarizzazione definito attraverso vari gradi di arteriopatia ostruttiva cronica periferica (AOCF)<sup>4</sup>. Il *Texas Wound Classification System*<sup>5</sup> si basa appunto sui criteri prima menzionati per stabilire la gravità dell'ulcera e la probabilità di guarigione. Chiunque si occupi di piede diabetico ha ben presente che il fattore di rischio più importante che definisce la gravità della lesione orientando così la prognosi e che suggerisce un attento studio macrovascolare globale è la presenza della vasculopatia periferica. Per tale motivo le ulcere diabetiche possono essere grossolanamente suddivise in neuropatiche "pure", laddove sia dimostrata una vascolarizzazione periferica indenne, e ischemiche o neuroischemiche se alla neuropatia (quasi sempre presente) si associa anche una AOCF. I pazienti con ulcere del piede presentano di solito già complicanze micro- e macroangiopatiche<sup>6</sup>. Inoltre è noto che le ulcere diabetiche sono fortemente associate a elevato rischio cardiovascolare<sup>7,8</sup>. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare le caratteristiche antropometriche, cliniche e laboratoristiche nonché la prevalenza delle complicanze micro- e macroangiopatiche nei pazienti affetti da ulcere neuropatiche e ulcere neuroischemiche.

## Pazienti e metodi

Sono stati studiati 112 pazienti diabetici consecutivi con presenza di lesioni ulcerative degli arti inferiori ricoverati c/o il nostro reparto dal 01/01/2009 al 31/12/2009. Indipendentemente dalla presenza di infezione e dalla profondità della lesione, i pazienti sono stati classificati con ulcera neuropatica "pura" o ulcera neuroischemica in accordo allo studio neuropatico e vascolare. La valutazione della neuropatia è stata eseguita attraverso la compilazione del *diabetic neuropathy index* (DNI) e l'esecuzione del test del monofilamento e della biote-

siometria. Lo studio vascolare è stato condotto attraverso la determinazione dell'*ankle-brachial index* (ABI, indice pressorio caviglia/braccio) e l'ecocolordoppler degli arti inferiori; è stata inoltre eseguita in tutti i pazienti la determinazione della tensione transcutanea dell'ossigeno (TcP<sub>O<sub>2</sub></sub>) agli arti inferiori. Sono stati considerati suggestivi di AOCP un ABI ≤ 0,90, una stenosi rilevata all'ecocolordoppler di qualsiasi tratto studiato ≥ 50%, un valore di TcP<sub>O<sub>2</sub></sub> < 50 mmHg. La presenza di almeno due di questi criteri è stata considerata diagnostica per AOCP. Dell'intero campione sono stati raccolti i dati anamnestici (con particolare attenzione all'anamnesi cardiovascolare), valutate le caratteristiche antropometriche e cliniche [peso, BMI (*body mass index*), CV (circonferenza vita), PAS/PAD, terapia farmacologica praticata], e i dati laboratoristici [tra cui FPG (*fasting plasma glucose*), HbA<sub>1c</sub> (emoglobina glicata), HDL-C, trigliceridemia]. Le complicanze microvascolari (retinopatia e nefropatia diabetica) sono state valutate attraverso l'esecuzione dell'esame del *fundus oculi* (laddove indicato è stata anche eseguita la fluorangiografia retinica) e il dosaggio dell'AER/24 h (AER, *albumin excretion rate*, escrezione urinaria di albumina) e del calcolo dell'eGFR (*estimated glomerular filtration rate*, velocità di filtrazione glomerulare stimata) utilizzando la formula di *Cockcroft-Gault* (laddove indicata è stata anche eseguita l'ecografia renale e la consulenza nefrologica). I pazienti sono stati classificati sia per AER/24 h (normali, micro- o macroalbuminurici) sia per eGFR (eGFR ≥ 60 ml/min, 30-59 ml/min, 15-29 ml/min, < 15 o dialisi). Le complicanze macrovascolari sono invece state indagate attraverso l'esecuzione dell'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici (TSA) (laddove indicato l'angio-TC), la visita cardiologica con elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma e, laddove indicato, un test ergometrico. I pazienti sono stati considerati positivi per "macroangiopatia cardiaca" se avevano una storia positiva per pregresso infarto del miocardio, angina, precedenti procedure di rivascolarizzazione miocardica, presenza di acinesia/ipocinesia all'ecocardiogramma confermata da un test ergometrico positivo per ischemia; positivi per "macroangiopatia encefalica" se avevano una storia positiva per pregresso ictus cerebri o *transient ischemic attack* (TIA), precedente endoarteriectomia, presenza all'ecocolordoppler TSA eventualmente confermata dalla angio-TC di stenosi ≥ 70%. I dati sono espressi come medie ± DS. Il confronto tra i due gruppi è stato eseguito utilizzando il *t-test* per dati non appaiati per valori continui, il  $\chi^2$ -test per distribuzioni di frequenza. Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

Cinquantatré pazienti hanno ricevuto una diagnosi di ulcera neuropatica "pura" (47,3%) (gruppo N) mentre nei restanti 59 (52,7%) è stata fatta diagnosi di ulcera ischemica o neuroischemica (gruppo I). Il gruppo I presentava un'età significativamente maggiore rispetto al gruppo N (71,9 vs 64,4 anni,  $p < 0,0001$ ), con durata di malattia più lunga (21,1 vs 14,9 anni,  $p = 0,0004$ ). Tra i dati antropometrici il peso e il BMI sono risultati significativamente inferiori nel gruppo I (74,7 vs 87,6 kg e 29,3 vs 34,6 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,004$  e  $p = 0,0002$ ) come anche la

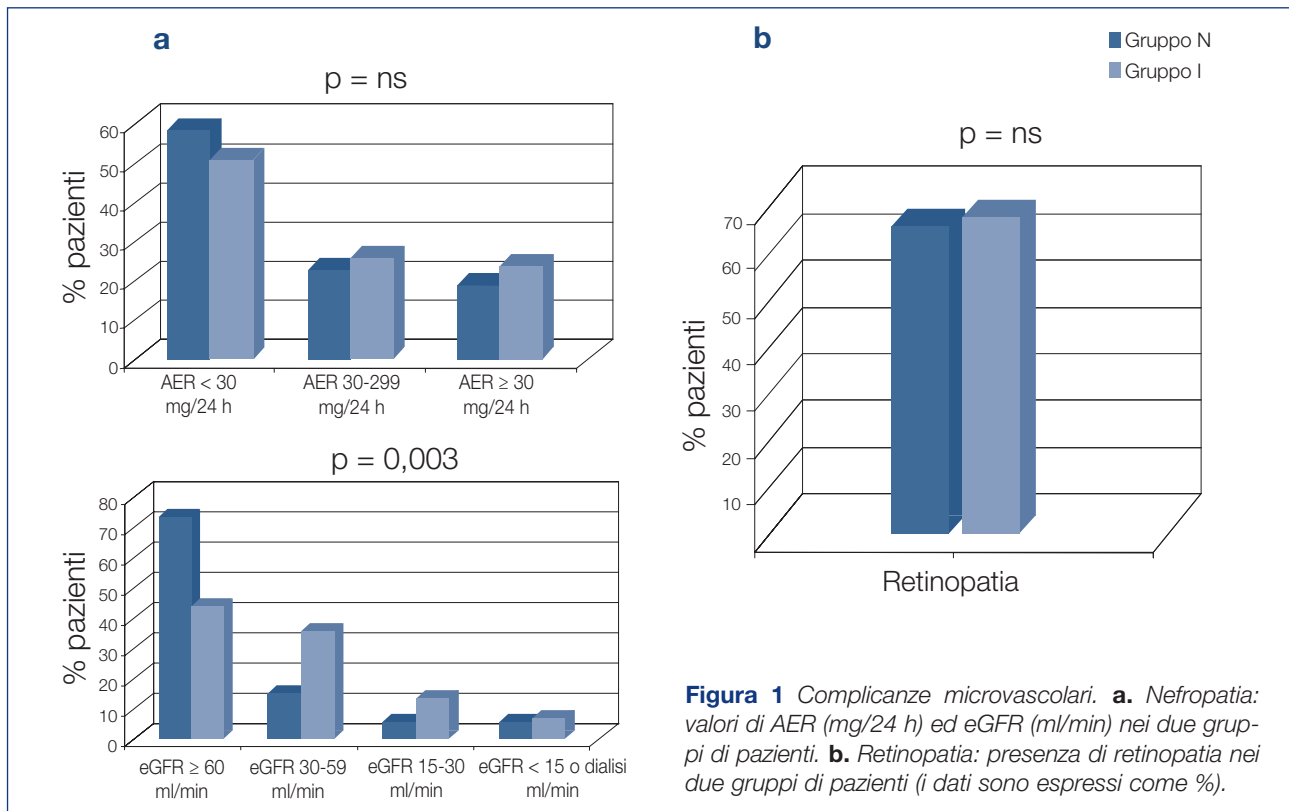
CV (100,8 vs 110,3 cm,  $p = 0,004$ ). Il compenso glicemico in ingresso al reparto era significativamente peggiore nel gruppo N (HbA<sub>1c</sub> 8,6 vs 7,9%) (Tab. 1). Non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne la presenza di retinopatia (presente nel 64,2% del gruppo N e nel 67,9% del gruppo I,  $p = ns$ ) (Fig. 1b). Per quanto concerne la presenza di nefropatia, quando i pazienti sono stati suddivisi per AER/24 h non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due gruppi; tuttavia, quando è stata analizzata la eGFR il gruppo I presentava valori significativamente più bassi ( $p = 0,003$ ) (Fig. 1a). Abbiamo registrato una differenza significativa (*overall*  $p < 0,05$ ) tra i due gruppi quando abbiamo studiato la presenza di complicanze macrovascolari: infatti dei 53 pazienti con ulcera neuropatica l'81% non aveva patologia vascolare, l'11,3% presentava una cardiopatia ischemica o pregresso IMA, il 5,7% pregresso ictus/patologia ostruttiva dei TSA e solo l'1,9% patologia vascolare polidistrettuale; dei 59 pazienti del gruppo I invece il 35,6% presentava solo l'AOCP, mentre il restante 64,4% aveva una patologia vascolare polidistrettuale (il 18,6% macroangiopatia cardiaca, il 27,1% macroangiopatia encefalica, il 18,6% una patologia combinata encefalica e cardiaca) (Fig. 2).

## Discussione

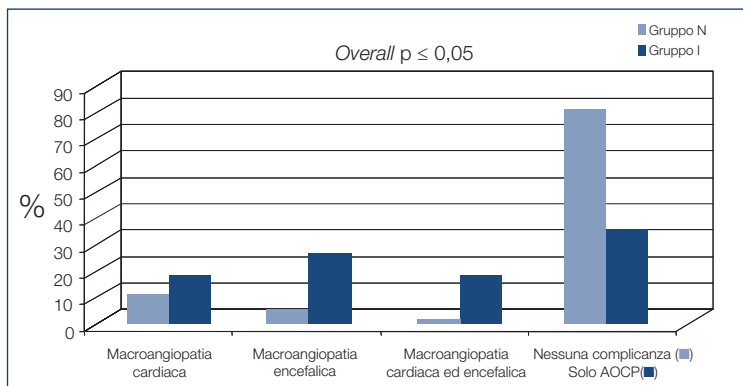
In questo studio abbiamo rianalizzato retrospettivamente 112 pazienti consecutivi ricoverati c/o il nostro reparto nei 12 mesi del 2009 con diagnosi di "ulcera diabetica". Dopo un accurato studio vascolare e neurologico (eseguiti durante il ricovero

**Tabella 1** Caratteristiche anamnestiche, antropometriche e cliniche dei pazienti (i dati sono espressi con media ± DS o %).

	Gruppo N	Gruppo I	p
n (%)	53 (47,3%)	59 (52,7%)	
Età (anni)	64,4 ± 9,0	71,9 ± 10,0	< 0,0001
Sesso % (F/M)	50,9/48,1	45,8/54,2	ns
Durata diabete (anni)	14,9 ± 9,7	21,1 ± 12,1	< 0,001
Peso (kg)	87,6 ± 20,3	74,7 ± 15,8	< 0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34,9 ± 8,7	29,4 ± 5,6	< 0,001
CV (cm)	110,3 ± 18,7	100,8 ± 12,4	0,004
PAS (mmHg)	128,3 ± 11,6	131,3 ± 14,8	ns
PAD (mmHg)	74 ± 8,5	74,3 ± 9,0	ns
FPG (mg/dl)	203,2 ± 77,2	188,4 ± 70,3	ns
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,6 ± 1,9	7,9 ± 1,8	0,05
HDL (mg/dl)	43,6 ± 13,3	43,8 ± 14,9	ns
Trigliceridi (mg/dl)	165,6 ± 125,0	161,4 ± 101,3	ns
Terapia insulinica % (almeno 1 somm/die)	73,6% (39 pz)	77,9% (46 pz)	ns
Terapia antipertensiva (%)	72%	88,7%	0,001
Terapia con statine (%)	55%	74%	0,001
Terapia con antiaggreganti (%)	45%	91%	< 0,001



**Figura 1** Complicanze microvascolari. **a.** Nefropatia: valori di AER (mg/24 h) ed eGFR (ml/min) nei due gruppi di pazienti. **b.** Retinopatia: presenza di retinopatia nei due gruppi di pazienti (i dati sono espressi come %).



**Figura 2** Complicanze macroangiopatiche (esprese in %) nei due gruppi di pazienti.

dagli stessi operatori per tutti i pazienti) le ulcere sono state divise in neuropatiche “pure” e “neuroischemiche”. Tutti coloro che trattano quotidianamente il piede diabetico conoscono bene la complessità e la difficoltà della gestione del paziente quando alla neuropatia si accompagna l’ischemia. Molto spesso è proprio l’*identikit* del paziente che varia completamente passando dalle più “banali” ulcere neuropatiche a quelle in cui la componente vascolare è invece preminente. Tutto ciò ha ricadute prognostiche non solo in termini di guarigione della lesione, ma anche e soprattutto nell’aspettativa di vita del paziente. È ampiamente noto che la presenza di neuropatia si associa ad aumento del rischio di mortalità cardiovascolare e ne rappresenta un fattore indipendente; diversi dati in letteratura hanno confermato l’associazione tra neuropatia dia-

betica (soprattutto autonoma) e cardiopatia silente<sup>9</sup> e tra ulcere neuropatiche e cardiopatia ischemica<sup>10</sup>. Ma sembra essere soprattutto il danno vascolare periferico con basso ABI ad associarsi a malattia cardiovascolare polidistrettuale. È stato ampiamente dimostrato come un ABI inferiore a 0,90 sia da considerarsi predittore indipendente di danno coronarico e di *stroke* ischemico<sup>11</sup>. Dall’analisi della nostra casistica emerge che il paziente con ulcera neuroischemica presenta un’età significativamente maggiore rispetto alla popolazione con lesioni neuropatiche pure, una più lunga durata di diabete, un peso inferiore e un compenso glicemico paradossalmente migliore. Non abbiamo registrato differenze in termini di terapia ipoglicemizzante praticata (% dei pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali vs terapia insulinica), ma, come atteso, un uso



più frequente nel gruppo I di farmaci antipertensivi, ipolipemizanti e antiaggreganti piastrinici (Tab. 1). La presenza di retinopatia è praticamente sovrapponibile tra i due gruppi. A dispetto di un AER/24 h sovrapponibile tra i due gruppi, la riduzione dell'eGFR è significativamente maggiore nel gruppo I; sia l'AER sia la eGFR sono utilizzate oggi per la stadiazione della nefropatia diabetica. Oggi l'ADA (American Diabetes Association) insiste in modo particolare sull'importanza di stimare il filtrato glomerulare indipendentemente dal livello di AER che tuttavia sembra avere un maggiore ruolo predittivo sulla mortalità cardiovascolare<sup>12</sup>. Il nostro studio conferma quanto emerso in alcuni studi che hanno dimostrato come in una notevole percentuale di soggetti diabetici adulti vi sia una diminuzione della GFR in assenza di un aumento dell'AER<sup>13,14</sup>. Del resto i soggetti nel gruppo I presentano un'età significativamente maggiore che può spiegare, almeno in parte, questa differenza. Il dato che invece emerge chiaramente è una significativa differenza nella presenza di malattia aterosclerotica nei diversi distretti; circa il 65% dei pazienti con ulcera ischemica presenta patologia vascolare in altro distretto e di questi il 18,6% ha contemporaneamente vasculopatia encefalica e cardiaca contro il solo 2% dei pazienti con ulcera neuropatica. Oggi la riduzione del rischio cardiovascolare rappresenta il primo obiettivo nella cura del diabete ed è acclarato che solo trattando contemporaneamente tutti i fattori di rischio si può ottenere una riduzione della mortalità cardiovascolare. È ormai ampiamente noto come l'associazione tra iperglicemia e macroangiopatia non sia così forte come quella tra diabete e complicanze microangiopatiche. Questo dato emerge chiaramente anche dal nostro studio in cui due gruppi di pazienti diabetici accomunati dalla presenza di ulcere agli arti inferiori presentano la stessa prevalenza in termini di retinopatia e AER/24 h, ma drammatica differenza in termini di presenza di macroangiopatia. Infatti, una HbA<sub>1c</sub> più elevata in un gruppo con minore durata di malattia sembra confermare il ruolo importante dello scadente compenso glicemico nella patogenesi della neuropatia e delle conseguenti ulcere neuropatiche. Al contrario, la macroangiopatia è probabilmente legata anche ad altri fattori indipendenti dall'iperglicemia. Certamente si tratta di diabetici "ospedalizzati" quindi di un gruppo di pazienti mediamente più "grave" rispetto a quelli ambulatoriali. Tuttavia il dato è altamente significativo e la differenza di "malattia aterosclerotica pluridistrettuale" rilevata tra pazienti con ulcere "solo" neuropatiche e quelli con ulcere neuroischemiche stigmatizza la necessità di un approfondimento diagnostico e di un trattamento aggressivo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare soprattutto nei pazienti con AOCF e ulcere. Quando infatti è stato eseguito uno studio d'intervento in pazienti con ulcere diabetiche (senza tuttavia operare un ulteriore raggruppamento per tipologia di ulcere) ed è stata confrontata la mortalità per cause cardiovascolari di questo gruppo di pazienti confrontata con quella di un altro gruppo di diabetici con ulcere in terapia preventiva cardiovascolare "standard", è stata dimostrata una riduzione di mortalità del 48,5% tra i due gruppi<sup>15</sup>. In conclusione, la presenza di ulcera ischemica e neuroischemica si associa frequentemente, a differenza di quella neuropatica pura, al riscontro contestuale di patologia vascolare pluri-distrettuale e impone quindi una valutazione

macrovascolare accurata e un trattamento aggressivo di tutti i fattori di rischio essendo tale situazione gravata da elevatissima mortalità cardiovascolare.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. *Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology*. Diabetes Care 2003;26:491-4.
2. Frykberg RG. *The team approach in diabetic foot management*. Adv Wound Care 1998;11:71-7.
3. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD, Stenstrom A. *The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers*. J Diabetes Complic 1990;4:21-5.
4. Faglia E, Favales F, Quarantiello A. *Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers*. Diabetes Care 1998;4:625-30.
5. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. *Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth infection and ischemia to risk amputation*. Diabetes Care 1998;5:855-9.
6. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Plaggesi A, Bakker K et al. *High prevalence of ischemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe: baseline results from the Eurodiale study*. Diabetologia 2007;50:18-25.
7. Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. *Increased mortality associated with diabetic foot ulcer*. Diabetic Med 1996;13:967-72.
8. Ghanassia E, Villon L, Thuan dit Dieudonne JF, Boegner C, Avignon A, Sultan A. *Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalised for diabetic foot ulcers: a 6.5 year follow-up study*. Diabetes Care 2008;31:1288-92.
9. Vinik AL, Mitchell BD, Maser RE, Freeman R. *Diabetic autonomic neuropathy*. Diabetes Care 2003;26:1553-70.
10. Chammas NK, Hill RL, Foster AV, Edmonds ME. *Is neuropathic ulceration the key to understanding increased mortality due to ischaemic heart disease in diabetic foot ulcer patients? A population approach using a proportionate model*. J Int Med Res 2002;30:553-9.
11. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson F. *The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease and death*. Arch Intern Med 2003;163:1939-42.
12. Bruno G, Merletti F, Bargero G, Novelli G, Melis D, Soddu A et al. *Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study*. Diabetologia 2007;50:941-8.
13. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. *Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2003;289:3273-7.
14. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME et al. *Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria*. Diabetes 1994;43:649-55.
15. Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JI. *Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995-2008. Possible impact of aggressive cardiovascular risk management*. Diabetes Care 2008;31:2143-7.