



당뇨병성 족부 궤양 환자의 진단 1년 내의 절단율 및 위험 인자의 분석

천동일, 전민철, 최성우, 김용범, 노재휘, 원성훈

순천향대학교 서울병원 정형외과

The Amputation Rate and Associated Risk Factors within 1 Year after the Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer

Dong-II Chun, Min Chul Jeon, Sung-Woo Choi, Yong-Beom Kim, Jae-Hwi Nho, Sung Hun Won

Department of Orthopaedic Surgery, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Purpose: This study investigates the amputation rate within 1 year after the diagnosis of diabetic foot ulcer and its associated risk factors.

Materials and Methods: This study enrolled 60 patients with diabetic foot ulcer. The mean and standard deviation age was 64.4 ± 12.8 years (range, $32\sim89$ years); the mean and standard deviation prevalence period for diabetes mellitus was 21.0 ± 7.5 years (range, $0.5\sim36$ years). The amputation rate was evaluated by dividing the subjects into two groups—the major and minor amputation groups—within 1 year following the initial diagnosis of diabetic foot ulcer. Multivariate Cox proportional hazards regression analysis was used to identify the risk factors for amputation.

Results: The total amputation rate of 38.3% (n=23) was comprised of the amputation rate for the major amputation group (10.0%) and rate for the minor amputation group (23.8%). There was a high correlation between peripheral artery disease (toe brachial pressure index <0.7) and amputation (hazard ratio [HR] 5.81, confidence interval [CI] $2.09\sim16.1$, p<0.01). Nephropathy was significantly correlated with the amputation rate (HR 3.53, CI $1.29\sim9.64$, p=0.01).

Conclusion: Clinicians who treat patients with diabetic foot complications must understand the fact that the amputation rate within 1 year is significant, and that the amputation rate of patients with peripheral artery disease or nephropathy is especially high.

Key Words: Diabetic foot ulcer, Amputation rate, Risk factor

서 론

당뇨병성 족부 병변은 당뇨병의 합병증 중 하나로 당뇨 환자의약 15%~25% 정도에서 평생 한 번은 경험하는 것으로 알려져 있다. ^{1,2)} 당뇨병성 족부 병변은 만성 고혈당에 의한 신경병증 및 말초혈관 질환이 주 원인으로, 이차적으로 감염증 등이 동반되어 족부 궤양으로 진행한다. ³⁾ 진행된 족부 궤양은 치료에 잘 반응하지 않

Received June 30, 2016 Revised July 30, 2016 Accepted August 1, 2016 Corresponding Author: Sung Hun Won

Department of Orthopaedic Surgery, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: 82-2-709-9250, Fax: 82-2-710-3191, E-mail: orthowon@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

는 경우가 많으며 절단을 해야 하는 경우가 생긴다. ⁴ 당뇨병성 족부 병변으로 인한 하지 절단은 환자에게 신체적 기능 소실을 야기하며, 이로 인해 삶의 질 감소 및 실직 등의 심각한 사회적 손실을 초래한다.

비교적 최근에 시행된 대규모 전향적 연구에 의하면 18개월의 추시 기간 동안 당뇨 환자에서 첫 당뇨병성 족부 궤양을 진단 받은후 약 84.5%에서 절단 없이 살 수 있었다(amputation free survival)고 하며,⁵⁾ 이와 유사하게 Morbach 등은 1년의 추시 기간 동안 처음 당뇨병성 족부 궤양 진단 후 약 15.4%에서 절단술이 시행되었다고하였다.^{6,7)} 두 연구 모두 처음 당뇨병성 족부 궤양 진단 12~18개월후 약 15%에서 절단술을 시행한 것으로 보고하고 있다. 또한 절단술 후에 1년 사망률이 13%~40%, 3년 사망률이 35%~65%, 그리고 5년 사망률이 약 39%~80%로 보고되고 있으며 이는 대부분의

Copyright @2016 Korean Foot and Ankle Society. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non–Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non–commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

122 Vol., 20 No., 3, September 2016

악성 종양에 비해 높은 수치이다.2)

따라서 당뇨병성 족부 병변 환자들에서 절단율과 절단에 미치는 인자에 대하여 알아보는 것은 임상적으로 의의가 있을 것으로 생각된다. 이에 본 연구에서는 당뇨병성 족부 궤양을 가진 환자들에서 처음 당뇨병성 족부 궤양 진단 후 1년의 추시 기간 동안 절단을 하는 비율과 이에 영향을 미치는 요인에 대하여 분석해보고자 한다. 특히 절단에 관한 위험인자로서 본원에서 시행하는 발가락상 완 지수(toe-brachial pressure index)와 절단율을 추가적으로 분석해보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 후향적 연구로 본원의 생명윤리위원회로부터 연구 승인을 받았다. 초진 환자를 기준으로 2010년 1월부터 2014년 12월 까지 본원에 내원한 당뇨병성 족부 병변 환자 중에서 International Classification of Diseases (ICD)-10 code를 기준으로 하여 당뇨병성 족부 병변에 부합하는 codes (E10.7 "당뇨발, 제 1형", E11.7 "당뇨발, 제 2형", E14.70 "궤양이 동반된 당뇨발", E14.71 "궤양과 괴저가 동반된 당뇨발", 그리고 E14.78 "많은 합병증이 동반된 당뇨발")를 이용하여 전산팀의 협조하에 200명의 환자를 선별하였다. 이 중 추시 기간이 1년 이상인 환자 중에서 족부의 허혈을 검사하기 위한 발목-상완 지수(ankle-brachial index) 및 발가락-상완 지수(toe-brachial index)를 시행한 환자를 포함하였다. 또한 족부 궤양의 발견 시점이 불분명한 환자와 피부 병변이 없는 Wagner grade 0 환자 및 과거에 소절단술을 시행한 환자를 제외한 총 60명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

저자들은 환자의 의무기록을 통하여 나이, 성별, 당뇨의 종류, 당뇨 치료의 종류 및 당뇨의 유병 기간 등을 조사하였다. 또한 문헌 조사 후에 당뇨병성 족부 병변의 절단에 영향을 끼친다고 알려진 흡연 유무, 말초혈관 질환, 당뇨병성 족부 궤양의 심한 정도, 궤양의 유병 기간, 당화혈색소(HbA1c) 수치, 투석 여부 및 당뇨와 관련된 합병증(대혈관[macrovascular], 소혈관[microvascular], 신성 [nephropathy], 신경성[neuropathy] 및 뇌혈관[cerebrovascular]) 유무에 대하여 알아 보았다. 소절단군은 발목 관절(ankle) 원위부 절단으로, 대절단군은 발목 관절 근위부 절단으로 정의하였다. *⑤ 흡연에 관하여서는 의무기록을 통하여 파악하였으며, 파악이 안 되는 환자들에 대해서는 전화 문의로 흡연의 유무를 알아보았다. 말초혈관 질환에 대해서는 발목-상완 지수 및 발가락-상완 지수를 파악하였고, 발목-상완 지수 0.9 미만 또는 발가락-상완 지수 0.7 미만을 말초혈관 질환으로 정의하였다. *9.10 궤양의 심한 정도에 대해서는 Wagner classification에 따랐으며, *11 grade 2 이하의 궤양

을 group 1로, grade 3 이상의 궤양을 group 2로 분류하였다. 궤양의 유병 기간은 환자가 처음 궤양을 인지한 때를 의무기록을 통하여 알아 보았으며, 당화혈색소는 최초 내원 시를 기준으로 하였다. 대혈관 합병증은 협심증 또는 심근 경색의 기왕력, 심장 스트레스 검사에서 양성 및 심혈관 조형술에서의 병적 병변 등이 있는 경우로 정의하였고, 5.60 소혈관 합병증은 망막혈관 병변으로 정의하였다. 50 신장 합병증은 현저한 알부민뇨 또는 현재 투석하고 있는 환자로 정의하였다. 50 또한 말초 신경병증은 전족부에서 Semmes-Weinstein monofilament (5.07)를 사용하여 10 g의 압력을 인지하지 못하는 경우로 정의하였다. 21 뇌혈관 합병증은 신경학적 증상의유무에 대하여 알아 보았고, 지속 유무는 고려하지 않았다. 60

Table 1. Demographic and Clinical Patient Characteristics

| Characteristic | Value |
|--|---------------|
| Mean age (yr) | 64.4±12.8 |
| Sex | |
| Male | 34 (56.7) |
| Female | 26 (43.3) |
| Type of diabetes | |
| Type 1 | 4 (6.7) |
| Type 2 | 56 (93.3) |
| Treatment | |
| Insulin | 29 (48.3) |
| Tablet | 31 (51.7) |
| Current smoking status | |
| Non- or ex-smoker | 34 (56.7) |
| Smoker | 26 (43.3) |
| Mean duration of diabetes (yr) | 21.0±7.5 |
| Mean glycosylated hemoglobin level (%) | 7.3±1.2 |
| Wagner classification | |
| Grade 1 | 26 (43.3) |
| Grade 2 | 9 (15.0) |
| Grade 3 | 15 (25.0) |
| Grade 4 | 10 (16.7) |
| Grade 5 | 0 |
| Duration of ulcer (mo) | 4.1 ± 2.3 |
| ABPI | |
| ≥0.9 | 39 (65.0) |
| <0.9 | 21 (35.0) |
| TBPI | |
| ≥0.7 | 40 (66.7) |
| <0.7 | 20 (33.3) |
| Complication | |
| Macrovascular | 14 (23.3) |
| Microvascular | 21 (35.0) |
| Nephropathy | 24 (40.0) |
| Neuropathy | 46 (76.7) |
| Cerebrovascular | 10 (16.7) |
| Amputation | |
| Major (above the ankle) | 6 (10.0) |
| Minor (below the ankle) | 17 (28.3) |

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). ABPI: ankle brachial pressure index, TBPI: toe-brachial pressure index.

3. 통계 방법

통계 처리는 PASW Statistics 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하였다. 첫 궤양 발견 후 1년 추시 동안 하지 절단의 시행 여부에 대하여 알아 보았으며, 다중 Cox 회기분석을 통하여 절단에 영향을 미치는 각각의 요인을 분석하였다.

결 과

평균 추시 기간은 12.9±7.3개월(범위 9~32개월)이었다. 56 명의 환자(93.3%)가 제 2형 당뇨병이었고, 29명의 환자(48.3%)가 인슐린 치료를 받고 있었다. 평균 당뇨병 유병 기간은 21.0±7.5년(범위 0.5~36년)이었다. 23명의 환자(38.3%)가 절단술을 시행 받았으며, 6명의 환자(10.0%)에서는 대절단술을, 17명의 환자(28.3%)에서는 소절단술을 받았다.

26명의 환자(43.3%)는 추시 당시 흡연자였고, 34명의 환자(56.7%)는 비흡연자 혹은 흡연을 중단한 자였다. Grade 1 궤양이 26명(43.3%)으로 가장 많았고, 다음으로는 grade 3 궤양(15명, 25.0%), grade 4 궤양(10명, 16.7%), grade 2 궤양(9명, 15.0%) 순이었다. 평균 궤양 유병 기간은 4.1±2.3개월(범위 1~10개월)이었다. 평균 당화혈색소 수치는 7.3%±1.2% (범위 6.1%~15.0%)였다. 발목-상완 지수가 0.9 미만인 환자는 21명(35.0%)이었으며, 발가락-상완 지수가 0.7 미만인 환자는 20명(33.3%)이었다.

당뇨 합병증은 신경병증이 46명(76.7%)으로 가장 많았고, 다음 으로는 신병증(24명, 40.0%), 소혈관(21명, 35.0%), 대혈관(14명, 23.3%) 및 뇌혈관(10명, 16.7%) 순이었다(Table 1).

절단과 관련된 요인 분석을 위한 단변량 분석에서는 발목-상완지수 0.9 미만, 특히 발가락-상완 지수 0.7 미만, 궤양의 심한 정도 및 신병증이 합병증 발생에 유의하게 관련되었다(Table 2). 다변

량 분석에서는 발가락-상완 지수 0.7 미만(hazard ratio [HR] 5.81, confidence interval [CI] 2.09~16.1, p<0.01; Fig. 1) 및 신병증(HR 3.53, CI 1.29~9.64, p=0.01; Fig. 2) 등이 중요한 절단과 관련된 위험인자로 분석되었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 당뇨가 있는 환자에서 처음 당뇨병성 족부 궤양을 인지한 후 1년 동안의 절단율 및 절단에 영향을 끼치는 위험인 자를 분석하여 보았다. 1년 기간 동안의 절단율은 38.3%로 나타났으며, 소절단율은 28.3%, 대절단율은 10.0%로 나타났다. 동반된 말초혈관 질환, 특히 발가락-상완 지수 0.7 미만과 신병증 등이 다변량 분석에서 통계적으로 유의하게 높은 위험인자로 분석되었다.

이전에도 당뇨병성 족부 병변이 있는 환자에서 절단율에 관하여 많은 연구들이 시행되었다. 여러 저자들은 궤양 발생 후 1년에서 18개월 사이의 기간 동안 약 15%에서 절단을 시행한다고 보고하였는데, 이는 본 연구에서의 절단율과는 다소 차이가 있다. 5,60 하지만 이러한 연구들이 대절단율만을 반영하였고, 소절단은 반영하지 않았기 때문인 것으로 생각되며, 대절단율만 비교하면 본 연구에서의 절단율은 이전의 연구들과 비슷하거나 조금 낮은 수치이다. 한 연구에서는 소절단까지 포함하여 1년의 기간 동안에 약35% 정도로 보고하고 있으며, 본 연구에서도 유사하게 나타났다(38,3%).7

많은 이전의 연구에서 말초혈관 질환과 절단과의 높은 상관관계를 보고하고 있다. ^{7,12)} 본 연구에서도 말초혈관 질환이 있는 환자에서 높은 절단율을 보였다(HR 5.81, CI 2.09~16.1, p<0.01). 하지만 많은 이전의 연구들이 발목-상완 지수를 기준으로 하여 보고하고 있으며, 발가락-상완 지수와 절단과의 관계에 대해서 보고하고

Table 2. Univariate Cox Proportional Hazards Regression Models

| Explanatory variable – | All amputation (n=23) | | Major amputation (n=6) | | Minor amputation (n=17) | |
|--------------------------|------------------------|---------|------------------------|---------|-------------------------|---------|
| | HR (95% CI) | p-value | HR (95% CI) | p-value | HR (95% CI) | p-value |
| Age | 1.01 (0.98~1.05) | 0.31 | 1.05 (0.98~1.12) | 0.15 | 1.00 (0.97~1.03) | 0.87 |
| Sex (male vs female) | 1.67 (0.71~3.89) | 0.23 | 0.50 (0.16~1.59) | 0.24 | 1.98 (0.89~4.44) | 0.09 |
| Duration of diabetes | 1.03 (0.97~1.09) | 0.33 | 0.98 (0.93~1.04) | 0.5 | 0.99 (0.96~1.02) | 0.66 |
| Smoking (current smoker) | 1.07 (0.59~1.97) | 0.82 | 0.03 (0.00~13.17) | 0.28 | 1.29 (0.69~2.42) | 0.43 |
| ABPI (<0.9) | 5.83 (2.27~14.9) | < 0.01 | 11.11 (1.29~96.17) | 0.02 | 4.79 (1.66~13.8) | < 0.01 |
| TBPI (<0.7) | $7.64(2.81 \sim 20.7)$ | < 0.01 | 8.12 (0.96~52.3) | 0.05 | 5.03 (1.74~14.5) | < 0.01 |
| Severity of ulcer | 4.12 (1.61~10.5) | < 0.01 | 8.07 (0.94~68.9) | 0.05 | 3.35 (1.16~9.65) | 0.02 |
| Duration of ulcer | 1.18 (0.99~1.40) | 0.76 | 1.00 (0.93~1.09) | 0.89 | 0.99 (0.94~1.05) | 0.72 |
| HbA1c (>7.5%) | 1.06 (0.52~2.14) | 0.87 | 1.01 (0.32~3.22) | 0.99 | 0.50 (0.26~0.95) | 80.0 |
| Macrovascular | 2.04 (0.78~5.32) | 0.14 | 2.04 (0.55~7.59) | 0.29 | 1.10 (0.62~1.97) | 0.74 |
| Microvascular | 1.13 (0.46~2.76) | 0.77 | 0.91 (0.29~2.89) | 0.88 | 0.67 (0.36~1.26) | 0.22 |
| Nephropathy | 5.19 (1.99~13.5) | < 0.01 | 10.03 (1.17~86.5) | 0.03 | 4.19 (1.41~12.47) | 0.01 |
| Neuropathy | 0.41 (0.14~1.18) | 0.10 | 24.8 (0.01~81893.46) | 0.44 | 1.13 (0.44~2.89) | 0.81 |
| Cerebrovascular | 1.53 (0.50~4.60) | 0.45 | 1.16 (0.31~4.29) | 0.83 | 0.60 (0.27~1.36) | 0.22 |

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, ABPI: ankle brachial pressure index, TBPI: toe-brachial pressure index.

124 Vol, 20 No, 3, September 2016

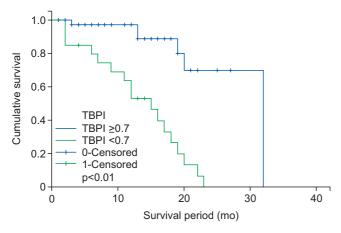


Figure 1. Kaplan–Meier curves depending on toe–brachial pressure index (log–rank test p<0.01). TBPI: toe–brachial pressure index.

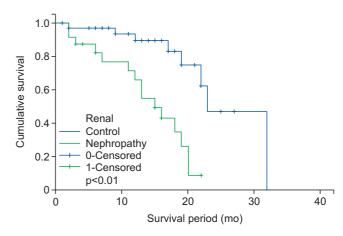


Figure 2. Kaplan-Meier curves depending on nephropathy (log-rank test p<0.01).

Table 3. Multivariate Cox Proportional Hazards Regression Models

| Explanatory variable — | All amputation (n=23) | | Major amputation (n=6) | | Minor amputation (n=17) | |
|----------------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|
| | HR (95% CI) | p-value | HR (95% CI) | p-value | HR (95% CI) | p-value |
| ABPI (<0.9) | 1.46 (0.27~7.78) | 0.66 | 1.05 (0.06~12.3) | 0.65 | 2.02 (0.25~16.6) | 0.51 |
| TBPI (<0.7) | 5.81 (2.09~16.1) | < 0.01 | 5.97 (1.52~14.9) | 0.02 | 4.07 (1.39~11.9) | 0.01 |
| Severity of ulcer Nephropathy | 0.72 (0.17~2.99) 3.53 (1.29~9.64) | 0.65 0.01 | 0.56 (0.08~6.36) 4.23 (1.04~10.0) | 0.73 0.04 | 0.84 (0.16~4.36) 3.23 (1.04~10.0) | 0.83 0.04 |

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, ABPI: ankle brachial pressure index, TBPI: toe-brachial pressure index.

있는 연구는 매우 드문 실정이다. ^{7,10,12)} 발목-상완 지수는 경화가 진행된 혈관이나, 동맥 경화 초기 단계에서는 신뢰도가 떨어지는 것으로 알려져 있으며, 이러한 혈관 질환이 있는 환자에서는 발가락-상완 지수가 민감도와 특이도가 좀 더 높은 것으로 알려져 있다. ¹⁰⁾ 본 연구에서는 다중 Cox 회기분석으로 절단의 여러 위험인자에 대하여 분석하여 보았으며, 이 중에서 발가락-상완 지수가 가장 높은 위험인자로 분석되었다(HR 5.81, CI 2.09~16.1, p<0.01). 이는 당뇨병성 족부 병변을 치료하는 의사들에게 발가락-상완 지수의 중요성을 일깨워 줄 수 있는 중요한 결과로 생각된다.

또한 본 연구에서는 신병증이 있는 환자들에서 절단의 위험성이 높은 것으로 확인되었다(HR 3.53, CI 1.29~9.64, p=0.01). 신부전과 당뇨발의 절단율과의 관계는 이전의 연구를 통해서도 확인된바 있으며, Miyajima 등¹³⁾은 당뇨발 환자에서 여러 인자들과 절단율과의 관계를 분석한 연구에서 투석 환자들이 투석하지 않는 환자들에 비해 절단율이 높은 것을 확인하였다(HR 2.14). 또한 Kaminski 등¹⁴⁾은 당뇨병과 말기 신부전이 같이 있는 환자들이 당뇨병만 있는 환자들에 비해서 절단율뿐만 아니라 족부 궤양에 이환된확률이 높으며, 이는 말초신경병증 혹은 말초혈관 질환과 연관이었다고 하였다. 당뇨병이 있는 환자가 신부전을 함께 가지고 있다면, 궤양 등의 당뇨병성 족부 병변에 대한 주의 깊은 관찰과 교육이 더욱 중요하며, 족부 병변이 확인된 환자는 병변의 악화가 절단

으로 이어질 확률이 높기 때문에 이에 대한 더욱 세심한 관찰이 필 요하겠다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째로 후향적 연구 디자인으로 환자에 대한 정보를 의무기록을 바탕으로 하였기 때문에 부정확한 정보 획득의 가능성이 있다. 둘째로 발가락-상완 지수를 연구에 포함함으로써 발가락-상완 지수를 시행하지 않았던 과거의 대부분의 많은 환자들이 본 연구의 선택 기준에 맞지 않아 제외되었다. 이로 인해 연구에 포함되어 있는 환자의 수가 단일 기관을 대표하기에는 제한적이라 생각한다. 하지만 본 연구에서는 발가락-상완 지수가 당뇨발의 예후에 매우 중요한 것으로 분석되었고, 이는 당뇨발을 치료하는 많은 의사들에게 발가락-상완 지수의 중요성을 알릴 수 있을 것으로 생각된다. 셋째로 본 연구에서는 궤양의 심한 정도에 대하여 Wagner classification을 기준으로 하여 분석해 보았으나, 이는 당뇨발 절단에서 중요한 위험인자인 골수염에 대해 잘 반영이 안 되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 추후 골수염이 잘 반영될 수 있는 기준으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

당뇨병성 족부 병변을 치료하는 의사들은 환자에게 항상 그들의

발 상태를 면밀하게 관찰할 것을 인지시켜주며, 특히 동반된 말초 혈관 질환이나 신병증을 가지고 있는 환자에서는 상처 발생 시 병 원에 조기 방문하여 치료할 것을 주지시켜 주는 것이 필요할 것으 로 생각된다.

REFERENCES

- 1. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. Med Clin North Am. 2013;97:775-90.
- 2. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005;293:217–28.
- 3. Stiegler H. Das diabetische Fußsyndrom [Diabetic foot syndrome]. Herz. 2004;29:104-15. German.
- 4. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population >=40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. Diabetes Care. 2004;27:1591-7.
- Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds ME, Ismail K. Risk factors associated with adverse outcomes in a population-based prospective cohort study of people with their first diabetic foot ulcer. J Diabetes Complications. 2007;21:341-9.
- Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. Diabetes Care. 2012;35:2021-7.

- 7. Won SH, Chung CY, Park MS, Lee T, Sung KH, Lee SY, et al. Risk factors associated with amputation-free survival in patient with diabetic foot ulcers. Yonsei Med J. 2014;55:1373-8.
- 8. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V, Somalvico F. Prognostic difference between soft tissue abscess and osteomyelitis of the foot in patients with diabetes: data from a consecutive series of 452 hospitalized patients. J Foot Ankle Surg. 2012;51:34-8.
- Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. Diabetologia. 1995;38:86-96.
- 10. **Høyer C, Sandermann J, Petersen LJ**. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2013;58:231-8.
- 11. Sharp CS, Bessman AN, Wagner FW Jr, Garland D. Microbiology of deep tissue in diabetic gangrene. Diabetes Care. 1978;1:289-92.
- 12. Pscherer S, Dippel FW, Lauterbach S, Kostev K. Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real-life conditions in Germany. Prim Care Diabetes. 2012;6:241-6.
- 13. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, Okada N, Matsushita T. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. Diabetes Res Clin Pract. 2006;71:272-9.
- Kaminski M, Frescos N, Tucker S. Prevalence of risk factors for foot ulceration in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. Intern Med J. 2012;42:e120-8.