

Anna Korzon-Burakowska

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego
i Diabetologii Akademii Medycznej
w Gdańsku

Zespół stopy cukrzycowej — patogeneza i praktyczne aspekty postępowania

Przedrukowano z: *Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4 (2): 93–98

STRESZCZENIE

Zespół stopy cukrzycowej jest najczęstszą przyczyną nieurazowej utraty kończyny. Owrzodzenia stóp u chorych na cukrzycę stanowią istotny czynnik ryzyka amputacji. Najważniejszym czynnikiem etiologicznym w patogenezie owrzodzeń jest neuropatia, a współistnienie niedokrwienia kończyn znacznie pogarsza rokowanie. Gojenie ran u chorych na cukrzycę jest zaburzone.

Infekcje w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej są najczęstszą przyczyną hospitalizacji związanych z cukrzycą. Podstawą rozpoznania zakażenia jest wnikliwa ocena występowania klinicznych cech infekcji. W przypadku ran z objawami infekcji trzeba wykluczyć współistnienie zapalenia kości. Antybiotykoterapię zakażonych ran należy prowadzić na podstawie wyników badania bakteriologicznego. Leczenie owrzodzeń u chorych na cukrzycę obejmuje wiele elementów i powinno się odbywać w specjalistycznych wielodyscyplinarnych poradniach stopy cukrzycowej. Edukacja pacjentów i personelu medycznego stanowi najważniejszy element prewencji owrzodzeń i amputacji kończyn. Wytyczne dotyczące postępowania w zespole stopy cukrzycowej od kilku lat są uwzględniane w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 3, 234–241

słowa kluczowe: zespół stopy cukrzycowej, neuropatia, owrzodzenie, infekcja, wielospecjalistyczne poradnie stopy cukrzycowej

Adres do korespondencji:

dr med. Anna Korzon-Burakowska
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego
i Diabetologii AMG
ul. Dębinki 7c, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349–25–03
e-mail: akorzon@wp.pl

WSTĘP

Cukrzycę uważa się za globalną epidemię XXI wieku. Zgodnie z prognozami liczba chorych na cukrzycę w 2025 roku osiągnie 333 miliony. Źle wyrównana cukrzyca prowadzi do rozwoju powikłań — wśród nich za jedno

z najpoważniejszych uważa się zespół stopy cukrzycowej, ponieważ w krótkim czasie może doprowadzić do ciężkiego inwalidztwa.

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) „zespół stopy cukrzycowej” oznacza

obecność infekcji, owrzodzenia (rany), destrukcji głębokich tkanek z obecnością cech neuropatii oraz niedokrwienia o różnym stopniu zaawansowania.

EPIDEMIOLOGIA

Ryzyko powstania owrzodzenia w ciągu całego życia chorego na cukrzycę wynosi 12–25% [1], a prawdopodobieństwo amputacji u pacjentów z cukrzycą jest 30–40 razy wyższe niż u osób bez cukrzycy [2–5]. Większość przypadków amputacji poprzedza owrzodzenie, które łatwo może ulec zakażeniu. Infekcje w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej są najczęstszym powodem hospitalizacji związanych z cukrzycą [6, 7]. U około 1% osób z tym schorzeniem dochodzi do amputacji kończyn dolnych, a w krajach rozwiniętych zespół stopy cukrzycowej stanowi najczęstszą przyczynę nieurazowej utraty kończyny.

PATOGENEZA

Neuropatia cukrzycowa oraz niedokrwienie kończyn dolnych są najważniejszymi czynnikami etiologicznymi owrzodzenia stóp. Na skutek uszkodzenia czuciowych włókien nerwowych dochodzi do zaniku odczuwania bólu, dlatego drobne i większe skaleczenia nie powodują żadnych dolegliwości i mogą przez długi czas pozostawać niezauważone przez chorego. Urazy powstają tym łatwiej, że neuropatia motoryczna prowadzi do zmiany kształtu stopy (palce młoteczkowate, podwyższenie sklepienia podłużnego stopy) i w związku z tym noszone dotychczas obuwie przestaje pasować (czego chorzy często nie zauważają, ponieważ nie odczuwają dyskomfortu związanego z noszeniem za ciasnego, źle dopasowanego obuwia) (ryc. 1). Zniekształcenia stóp mogą być również spowodowane ograniczoną ruchomością stawów obserwowaną w cukrzycy.

W warunkach prawidłowych stopa, której architektura jest bardzo złożona, stanowi misterną konstrukcję przystosowaną do



Rycina 1. Neuropatyczna stopa cukrzycowa

dużego obciążenia. Zmiany jej kształtu powodują zaburzenia rozkładu sił nacisku i przeciążenie pewnych obszarów stopy (szczyty palców, okolice głów kości śródstopia, pięta). W tych okolicach powstają mandle — obszary twardego zrogowaciałego naskórka, które wywołują uszkodzenie leżących głębiej tkanek i są czynnikiem ryzyka owrzodzeń. Przyczyną powstania owrzodzenia może być też samodzielne obcinanie paznokci u stóp przez chorych, którzy bywają niesprawni i często niedowidzą, a także stosowanie preparatów na odciski, chodzenie boso (ryzyko nadeptnięcia na ostre przedmioty leżące na podłodze) i grzanie stóp o piecze lub kaloryfery. Dowiedziono, że **urazy zewnętrzne** są najczęstszą przyczyną powstawania ran u chorych z zespołem stopy cukrzycowej, chociaż sami pacjenci najczęściej nie są w stanie podać bezpośredniej przyczyny.

Neuropatia autonomiczna powoduje zmniejszenie potliwości stóp, wysuszenie skóry i skłonność do pęknięć, które stanowią potencjalne wrota infekcji.

U większości chorych neuropatia czuciowa nie wywołuje żadnych dolegliwości. Jeśli pacjent nie zostanie zbadany pod kątem uszkodzenia włókien nerwowych, ani lekarz, ani on sam nie będą świadomi obecności tego powikłania. Badanie jest łatwe, nie wymaga skomplikowanej aparatury, tylko prostego urządzenia — nylonowego włókna,



Infekcje w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej są najczęstszym powodem hospitalizacji związanych z cukrzycą



Neuropatia cukrzycowa oraz niedokrwienie kończyn dolnych są najważniejszymi czynnikami etiologicznymi owrzodzenia stóp



U wielu chorych na cukrzycę, z powodu neuropatii, nie występuje typowy objaw chromania przestankowego



Rycina 2. Badanie czucia za pomocą monofilamentu: pacjent jest proszony, by powiedział „tak” za każdym razem, kiedy czuje dotknięcie na podszwie stopy; okolice badane to: opuszki palucha, palca III i V, rzut głowy I, III, V kości śródstopa, dwa punkty na śródstopiu oraz jeden punkt na pięcie; jeżeli pacjent nie odczuwa około 40% bodźców, stanowi to podstawę rozpoznania neuropatii



Rycina 4. Stopa cukrzycowa z cechami niedokrwienia



Rycina 3. Badanie tętna na tętnicy grzbietowej stopy

tak zwanego monofilamentu (ryc. 2) i może je wykonać przeszkolona pielęgniarka. Obecność neuropatii stwierdza się w 82% przypadków owrzodzeń stóp u chorych na cukrzycę [8].

Zmiany miażdżycowe w naczyniach kończyn dolnych powodują ich **niedokrwienie**, a w konsekwencji — upośledzenie procesu gojenia, zwalczania infekcji, a także gorszą penetrację antybiotyków do zakażonych tkanek.

Niedokrwienie stóp można stwierdzić na podstawie palpacyjnej oceny tętna na tętnicy grzbietowej stopy i tętnicy piszczelowej tylnej (ryc. 3). Stopa niedokrwiona (ryc. 4) charakteryzuje się cienką, błyszczącą skórą, brakiem owłosienia. Paznokcie są pogruba-

łe. Opuszczone stopy są zaczerwienione, a przy elewacji bledną. Należy pamiętać, że u wielu chorych na cukrzycę, z powodu neuropatii, nie występuje typowy objaw chromania przestankowego. Za pomocą przenośnego aparatu dopplerowskiego można zmierzyć również tak zwany wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI, *ankle/brachial index*; wysokość ciśnienia skurczowego badanego na tętnicy piszczelowej tylnej podzielona przez wysokość ciśnienia skurczowego na tętnicy ramieniowej). Wartość 0,9–1,1 uważa się za prawidłową, zaś wskaźnik poniżej 0,5 świadczy o krytycznym niedokrwieniu — szansa na wygojenie rany bez zabiegu rewaskularyzacji jest wówczas niewielka. Interpretacja tych wyników pozostaje jednak przedmiotem pewnej kontrowersji, ponieważ z uwagi na obserwowaną w cukrzycy kalcyfikację naczyń wartość ABI może być fałszywie zawyżona. Brak postępu gojenia rany mimo właściwego leczenia również może wskazywać na niedokrwienie.

Ponadto w cukrzycy obserwuje się **zaburzenia procesów gojenia**, dysfunkcję limfocytów T i zaburzenia immunologiczne [9–11].

Wszystkie te czynniki powodują, że zagrożenie amputacją u chorych na cukrzycę z owrzodzeniem stopy jest bardzo duże.

LECZENIE OWRZODZEŃ

Podstawą sukcesu w leczeniu ran u pacjentów z cukrzycą jest wczesna interwencja.



Podstawą sukcesu w leczeniu ran u pacjentów z cukrzycą jest wczesna interwencja

Każdy chory powinien móc jak najszybciej skontaktować się ze swoim lekarzem lub pielęgniarką w sytuacji, gdy zauważy ranę na swojej stopie. Ranę należy odkazić łagodnym środkiem antyseptycznym (nie powinna być to woda utleniona) i zabezpieczyć jałowym opatrunkiem. W poradni stopy cukrzycowej leczenie owrzodzeń stóp obejmuje 6 elementów:

1. **Regularne, chirurgiczne oczyszczenie rany skalpelem** (*debridement*), którego celem jest usunięcie martwiczych tkanek i bakterii. Najlepiej, aby zabieg ten był wykonywany raz na tydzień lub co 2 tygodnie. Nie wykazano przewagi miejscowych środków oczyszczających ranę nad klasyczną metodą chirurgiczną. Po oczyszczeniu ranę należy ocenić pod względem wielkości, głębokości oraz obecności cech infekcji (zaczerwienienie wokół rany lub w pewnej odległości od owrzodzenia, obrzęk, zwiększone ucieplenie, naciek zapalny). Zakażenie stwierdza się na podstawie obecności treści ropnej w ranie lub 2 z wymienionych wyżej objawów.
2. **Pobranie materiału do badania mikrobiologicznego** (najlepiej aspirat, fragment tkanek, ponieważ powierzchniowe wymazy są mało wartościowe) — zawsze po oczyszczeniu rany. Dodatni wynik badania bakteriologicznego nie jest równoznaczny z rozpoznaniem zakażenia — zawsze decyduje obraz kliniczny. Trzeba jednak mieć na uwadze fakt, że niektóre drobnoustroje, które są komensalami lub stanowią prawidłową florę skóry (takie jak: *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*), mogą być przyczyną znacznego uszkodzenia tkanek [12].
3. **Odciążenie kończyny** — to najważniejszy, a jednocześnie najtrudniejszy do realizacji w polskich warunkach element leczenia. Na świecie stosuje się opatrunki gipsowe oraz specjalne czasowe obuwie odciążające przodostopie lub piętę,

czyli tak zwane aircasty (duże plastikowe buty przypominające buty narciarskie). Te metody nie wszędzie w Polsce są dostępne.

4. **Ocena ewentualnego niedokrwienia stopy** (*patrz wyżej*) i w razie potrzeby konsultacja chirurga naczyniowego.
5. **Ocena wyrównania metabolicznego** (glikemia, profil lipidowy, ciśnienie tętnicze, stężenie albumin).
6. **Edukacja** pacjenta w zakresie pielęgnacji rany i prewencji owrzodzeń.

Chory lub jego rodzina powinni zmieniać opatrunek raz lub 2 razy dziennie, jednocześnie obserwując owrzodzenie pod kątem występowania niepokojących objawów (cechy infekcji, ból, nieprzyjemny zapach). Absolutnie niewskazane jest moczenie stóp w nadmanganianie potasu, szarym mydle, korze dębowej itp.

Jeżeli obecne są wspomniane wyżej cechy infekcji, konieczne jest wdrożenie ogólnoustrojowej antybiotykoterapii (w większości przypadków nie zaleca się wyłącznie miejscowego leczenia infekcji).

Zakażenia ran ostrych, które niedawno powstały, u pacjentów do tej pory nieleczonych antybiotykami najczęściej są spowodowane przez bakterie Gram-dodatnie. Są to głównie tlenowe ziarniaki — *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus* β -hemolityczny. W takich przypadkach empiryczną antybiotykoterapię można ograniczyć do antybiotyków o węższym spektrum działania. Z ran przewlekłych zazwyczaj hoduje się patogeny zarówno Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne (*Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*) oraz bakterie beztlenowe — konieczne jest wówczas zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. Do antybiotyków, które można stosować w łagodnych infekcjach, należą: klindamycyna, amoksycylina z kwasem klawulonowym, zaś w infekcjach umiarkowanych podaje się: amoksycylinę z klawulanianem, ceftriakson, line-



Chory lub jego rodzina powinni zmieniać opatrunek raz lub 2 razy dziennie, jednocześnie obserwując owrzodzenie pod kątem występowania niepokojących objawów

”
U 50% chorych na cukrzycę nie występują takie objawy, jak wzrost wartości OB czy leukocytoza, a niektóre kliniczne cechy infekcji mogą być stłumione na skutek współistniejącej neuropatii

”
W każdym przypadku owrzodzenia z cechami infekcji należy wykonać badanie radiologiczne i powtórzyć je po kilku tygodniach

Tabela 1

Klasyfikacja infekcji stopy cukrzycowej według *Infectious Disease Society of America* [13]

Infekcja łagodna

Obecne co najmniej 2 objawy infekcji, ale zaczerwienienie wokół rany nie przekracza średnicy 2 cm
Infekcja jest ograniczona do skóry lub powierzchownej tkanki podskórnej
Nie ma ogólnych objawów infekcji

Infekcja umiarkowana

Jak wyżej, plus co najmniej jedna z poniższych cech:

- zaczerwienienie przekracza średnicę 2 cm wokół rany
- rana penetruje poniżej powięzi
- ropień tkanek głębokich
- zgorzel
- zajęcie mięśni, ścięgien, kości lub stawów

Infekcja ciężka

Pacjent z ogólnymi objawami infekcji: gorączka, dreszcze, tachykardia, niskie ciśnienie tętnicze, hiperglikemia, kwasica

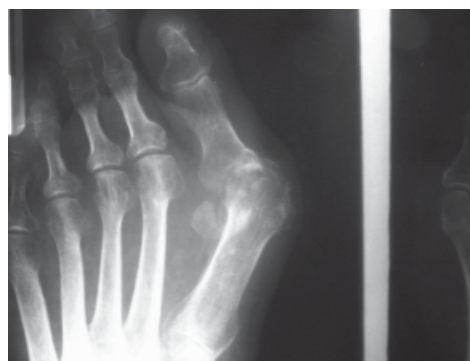
zolid, ertapenem, cefuroksym z metronidazolem, ciprofloksacynę z klindamycyną, natomiast w poważnych infekcjach w terapii dożylniej stosuje się cefalosporyny o szerokim spektrum działania, ciprofloksacynę z klindamycyną oraz wankomycynę z ceftazydymem i metronidazolem. Zawsze jednak wskazane jest pobranie materiału do badania mikrobiologicznego i ewentualne skorygowanie leczenia po uzyskaniu wyników wrażliwości drobnoustrojów [13].

Oceniając nasilenie infekcji, należy pamiętać, że u 50% chorych na cukrzycę nie występują takie objawy, jak wzrost wartości OB czy leukocytoza, a także o tym, że niektóre kliniczne cechy infekcji (np. zaczerwienienie) mogą być stłumione na skutek współistniejącej neuropatii.

Klasyfikację infekcji według *Infectious Disease Society of America* [13] przedstawiono w tabeli 1.

Infekcje łagodne i umiarkowane można leczyć antybiotykami doustnymi, a infekcje poważne, przynajmniej w pierwszym okresie, wymagają hospitalizacji i terapii parenteralnej.

Trzeba również pamiętać o możliwości wystąpienia zapalenia kości, zwłaszcza



Rycina 5. Zapalenie kości w przebiegu owrzodzenia w zespole stopy cukrzycowej

w przypadku owrzodzeń trwających dłużej niż kilka tygodni oraz znajdujących się nad wyniosłościami kostnymi (zapalenie kości u chorych z owrzodzeniami stóp szerzy się „przez ciągłość”) [14]. Dlatego w każdym przypadku owrzodzenia z cechami infekcji należy wykonać badanie radiologiczne (ryc. 5) i powtórzyć je po kilku tygodniach, ponieważ cechy zapalenia kości na zdjęciu rentgenowskim w początkowej fazie mogą być niewidoczne. Niebezpieczeństwo współistnienia zapalenia kości należy brać pod uwagę szczególnie w sytuacji, gdy przy penetracji rany jałowym zgłębnikiem w dnie owrzodzenia wyczuwa się kość. Według niektórych

autorów jest to równoznaczne z rozpoznaniem [15].

Nie ma zgodności wśród ekspertów co do sposobu terapii zapalenia kości (leczenie zachowawcze czy chirurgiczne). Jeżeli stan pacjenta na to pozwala, można próbować leczenia zachowawczego — wówczas zaleca się długotrwałą antybiotykoterapię, trwającą ponad 6 tygodni, a według niektórych autorów nawet 3–6 miesięcy [16–18].

Do najbardziej obiecujących **terapii wspomagających** leczenie owrzodzeń stóp w cukrzycy należą: płytkowe czynniki wzrostu, substytuty ludzkiej skóry oraz stosowana z powodzeniem w naszym ośrodku (we współpracy z Ośrodkiem Medycyny Hiperbarycznej Akademickiego Centrum Medycyny Tropikalnej Akademii Medycznej w Gdańsku) terapia tlenem hiperbarycznym.

Leczenie owrzodzeń u chorych z zespołem stopy cukrzycowej to postępowanie złożone, wymagające zaangażowania specjalistów z wielu dziedzin, dlatego powinno być prowadzone w poradniach wielodyscyplinarnych.

Znaczenie i rolę wielodyscyplinarnych poradni stopy cukrzycowej w zmniejszaniu liczby amputacji udowodniono w badaniach prowadzonych w wielu krajach [19–21]. Od czasu stworzenia w *King's College Hospital* w Londynie (gdzie zespół autorki uczył się podstaw opieki nad chorymi z tym powikłaniem) takiej poradni na początku lat 80. ubiegłego stulecia częstość dużych amputacji udało się obniżyć o 50% [22].

PREWENCJA

Zasadniczą rolę w prewencji owrzodzeń stóp i amputacji u chorych na cukrzycę odgrywa edukacja, która powinna się rozpoczynać już na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej i obejmować zarówno samych pacjentów, jak i personel medyczny.

Podstawową zasadą (jakże często zaniebdywaną) jest regularna kontrola stóp chorego na cukrzycę oraz badanie w kierunku

Tabela 2

Czynniki ryzyka owrzodzenia i amputacji kończyny u chorych na cukrzycę

- Neuropatia czuciowa — brak czucia bólu
- Niedokrwienie kończyn dolnych
- Deformacje stóp, obrzęki
- Modzele
- Suchość skóry będąca wynikiem neuropatii autonomicznej
- Przewlekła hiperglikemia
- Zaburzenia widzenia
- Źle dobrane obuwie
- Przebyte owrzodzenie
- Owrzodzenie stopy lub amputacja kończyny dolnej w wywiadzie

neuropatii oraz innych czynników ryzyka owrzodzeń i amputacji (tab. 2). Stwierdzenie cech uszkodzenia włókien nerwowych powoduje, że pacjent taki znajduje się w grupie ryzyka rozwoju owrzodzenia i powinien zostać przeszkolony w zakresie zasad postępowania (codzienne oglądanie stóp przez samego chorego lub jego opiekuna, noszenie właściwego obuwia, unikanie chodzenia boso oraz ogrzewania stóp o piece, kaloryfery itp.). Wczesne wykrycie i właściwe leczenie owrzodzeń pozwala zmniejszyć częstość amputacji o 85% [23].

Edukacja musi również obejmować personel medyczny, który powinien zdawać sobie sprawę z zagrożenia dla chorego, jakie niesie ze sobą neuropatia, a także z faktu, że skuteczność leczenia ran u pacjentów z cukrzycą oraz obniżenie ryzyka amputacji zależy od wczesnej interwencji. Każdy chory, u którego doszło do rozwoju owrzodzenia, znajduje się w grupie ryzyka powstawania kolejnych ran. Działania profilaktyczne obejmują również regularne usuwanie obszarów hiperkeratozy (modzeli) za pomocą skalpela. Dane z randomizowanych badań klinicznych sugerują, że takie postępowanie w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki przyczynia się do redukcji ryzyka powstawania owrzodzeń [24, 25]. Bardzo ważną rolę w prewencji odgrywa dążenie do dobrego



Wczesne wykrycie i właściwe leczenie owrzodzeń pozwala zmniejszyć częstość amputacji o 85%

wyrównania cukrzycy od pierwszych chwil po jej rozpoznaniu.

Doceniając potrzebę właściwej organizacji opieki nad chorym z zespołem stopy cukrzycowej, 9 lat temu grono ekspertów powołało do życia Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Stopy Cukrzycowej (*International Working Group on Diabetic Foot*), która sformułowała zalecenia dotyczące postępowania w tym powikłaniu; zalecenia te są co kilka lat aktualizowane (najnowsze zostaną opublikowane w bieżącym roku). Również w Polsce przy Polskim Towarzystwie Diabetologicznym działa Sekcja Stopy Cukrzycowej, a od kilku lat coroczne zalecenia Towarzystwa obejmują postępowanie w zespole stopy cukrzycowej. Zgodnie z wytycznymi Towarzystwa wielodyscyplinarne poradnie powinny się znajdować w każdym województwie.

Główną barierę w skutecznym leczeniu zespołu stopy cukrzycowej jest najczęściej brak

zrozumienia roli, jaką odgrywa zanik czucia bólu w rozwoju owrzodzeń, a także szczególnego podłoża patogenetycznego ran stopy u chorych na cukrzycę, jak również lekceważenie wczesnych zmian, które od samego początku wymagają intensywnego leczenia.

W ciągu ostatnich 20 lat na świecie nastąpił znaczny postęp w terapii zespołu stopy cukrzycowej. Zmniejszenie liczby amputacji u pacjentów leczonych w wielodyscyplinarnych poradniach stopy cukrzycowej wynika z polepszenia opieki nad chorymi z neuropatyczną i niedokrwinną stopą cukrzycową oraz z coraz lepszej terapii infekcji. Poprawa widoczna jest też w Polsce. Nadal jednak istnieje pilna potrzeba organizowania kolejnych wielodyscyplinarnych poradni stopy cukrzycowej, które mogłyby objąć specjalistyczną opieką pacjentów z owrzodzeniem w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej w jak najszybszym czasie od chwili pojawienia się owrzodzenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes JAMA 2005; 293: 217–228.
2. Lavery L.A., Ashry H.R., van Houtum W. i wsp. Variation in the incidence and proportion of diabetes related amputations in minorities. Diabetes Care 1996; 19: 48–52.
3. Lavery L.A., van Houtum W., Astry H.R. i wsp. Diabetes related lower extremity amputations disproportionately affect blacks and Mexican Americans. South Med. J. 1999; 92: 593–599.
4. Siitonen O.I., Niskanen L.K., Laakso M. i wsp. Lower extremity amputations in diabetic and non diabetic patients. Diabetes Care 1983; 16: 16–20.
5. Most R.S., Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care 1983; 6: 87–91.
6. Pecoraro R.E. Chronology and determinant of tissue repair in diabetic lower extremity ulcers. Diabetes 1991; 40: 1305–1313.
7. Pecoraro R.E., Reiber G.E., Burgess E.M. Pathways to diabetic limb amputations: basis for prevention. Diabetes Care 1990; 13: 513–521.
8. Gibbons G., Eliopoulos G.M. Infection of the diabetic foot. W: Kozak G.P. i wsp. (red.). Management of diabetic foot problems. Saunders, Philadelphia 1984: 97–102.
9. Geerlings S.E., Hoepelman A.I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1999; 26: 259–265.
10. Delamaire M., Maugendre D., Moreno M. i wsp. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. Diabet. Med. 1997; 14: 29–34.
11. Blakytyn R., Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. Diabet. Med. 2006; 23: 594–608.
12. Edmonds M., Foster A.V.M. The use of antibiotics in the diabetic foot. Am. J. Surg. 2004; 187 (supl.): 25S–28S.
13. Lipsky B.A., Berendt A.R., Gunner Deery H. i wsp. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Guidelines of Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2004; 39: 885–896.
14. Lipsky B.A. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabet. Metab. Res. Rev. 2004; 20 (supl.): S68–S77.

15. Grayson M.L., Gibbons G.W., Balogh K. i wsp. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995; 273: 721–723.
16. Bamberger D.M., Duas G.P., Gerding D.N. Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Am. J. Med.* 1987; 83: 653–659.
17. Peterson L.R., Lissack L.M., Canter K. i wsp. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease or both. *Am. J. Med.* 1987; 82 (supl.): 146–215.
18. Lipsky B.A. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25: 1328–1326.
19. Larsson J., Apelqvist J., Agardh C.D. i wsp. Decreasing incidence of major amputations in diabetic patients; a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet. Med.* 1995; 12: 770–776.
20. Holstein P., Ellitsgaard N., Olesn B.B. i wsp. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 844–847.
21. Faglia E., Favales F., Aldeghi A. i wsp. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980's: prognostic determinants for major amputation. *J. Diabet. Complications* 1998; 12: 96–102.
22. Edmonds M.E., Blundell M.P., Morris M.E. i wsp. Related articles, improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q. J. Med.* 1986; 60: 763–771.
23. Edmonds M.E. Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic. W: Connor H., Boulton A.J., Ward J.D. (red.). *The foot in diabetes: proceedings of the 1st National Conference on the Diabetic Foot*, Malvern, May 1986. Wiley, Chichester, NY 1987: 121–131.
24. Plank J., Haas W., Rakovac I. i wsp. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 1691–1695.
25. Ronnema T., Hamalainen H., Toikka T. i wsp. Evaluation of the impact of podiatrist care in the primary prevention of foot problems in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1997; 20: 1833–1837.