

TRABAJO ORIGINAL

## FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ÚLCERAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: SIETE AÑOS DE EXPERIENCIA

### RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF ULCERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2: SEVEN YEARS OF EXPERIENCE

Jorge Waitman<sup>1</sup>, Beatriz García<sup>2</sup>, María Eugenia Lozano<sup>2</sup>, Valentina Cuniberti<sup>3</sup>, Noelia Mercado<sup>3</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** las amputaciones de extremidades inferiores relacionadas con la diabetes son precedidas por una úlcera del pie. Los factores de riesgo incluyen neuropatía, enfermedad vascular periférica, altas presiones plantares, trauma menor, ulceración o amputación previa y discapacidad visual.

**Objetivos:** determinar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de úlcera del pie en pacientes diabéticos asistidos en la Unidad Provincial de Pie Diabético (UPPD) en el Hospital Córdoba, Argentina.

**Materiales y métodos:** estudio transversal y descriptivo en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que consultaron en la UPPD entre julio de 2008 y julio de 2015.

**Resultados:** se evaluaron 2.990 pacientes, sexo masculino en un 58,3%. En tratamiento con ADOs 54,9% e insulina 30,5%, promedio HbA1c 8,4%. El 34,9% de los pacientes presentó úlcera, 14,5% infección y 34,7% alteración vascular. El 72,5% presentó algún grado de neuropatía (25,8% grave, 22,1% moderada y 24,6% leve). Del total de pacientes 9,4% había sufrido una amputación previa (7,4% menor y 2% mayor). Un 30,5% manifestó alteraciones ortopédicas.

El riesgo de úlcera fue mayor en los pacientes con alteración vascular, OR 2,63 ( $p < 0,001$ ), con más de 10 años de evolución de la diabetes, OR 2,19 ( $p < 0,05$ ) y en pacientes con alteraciones ortopédicas, OR 1,64 ( $p < 0,05$ ).

La presencia de neuropatía se asoció con riesgo de úlcera, OR 2,31 ( $p < 0,05$ ). Con neuropatía grave presentaron un OR 5,9 ( $p < 0,001$ ) y con moderada un OR 2 ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de úlcera son la neuropatía (principalmente neuropatía grave), enfermedad vascular periférica, tiempo de evolución de la enfermedad, alteraciones ortopédicas y mal control metabólico.

**Palabras clave:** pie diabético, úlceras, factores de riesgo, neuropatía.

#### ABSTRACT

**Introduction:** lower extremity amputations related to diabetes are preceded by a foot ulcer. Risk factors include neuropathy, peripheral vascular disease, high plantar pressures, minor trauma, previous ulceration or amputation, and visual impairment.

**Objectives:** to determine the risk factors related to the development of standing ulcer in diabetic patients assisted in the Provincial Unit of Diabetic Foot (UPPD) in the Hospital Córdoba, Argentina.

**Materials and methods:** transversal and descriptive study in adults with type 2 diabetes mellitus (DM2) who consulted the UPPD (July 2008-July 2015).

**Results:** a total of 2.990 patients were evaluated, 58.3% male. 54.9% were treated with OADs and 30.5% with insulin, mean HbA1c 8.4%. 34.9% of the patients presented ulcer, 14.5% infection and 34.7% vascular alteration. 72.5% had some degree of neuropathy (25.8% severe, 22.1% moderate and 24.6% mild). Overall, 9.4% had suffered a previous amputation (7.4% lower and 2% higher) and 30.5% presented orthopedic alterations.

The risk of ulcer was higher in patients with vascular alteration, OR 2.63 ( $p < 0.001$ ), with more than 10 years of evolution of diabetes, OR 2.19 ( $p < 0.05$ ) and in patients with orthopedic disorders, OR 1.64 ( $p < 0.05$ ).

The presence of neuropathy was associated with ulcer risk, OR 2.31 ( $p < 0.05$ ). Patients with severe neuropathy presented an OR 5.9 ( $p < 0.001$ ) and those with moderate had an OR 2 ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** the main risk factors associate to ulcer development are neuropathy (mainly severe neuropathy), peripheral vascular disease, evolution time of the disease, orthopedic disorders and poor metabolic control.

**Key words:** diabetic foot, ulcer, risk factors, neuropathy.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2018; Vol. 52 (04-09)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2018; Vol. 52 (04-09)

<sup>1</sup>Jefe de Servicio de Diabetología, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

<sup>2</sup>Médica de Planta, Servicio de Diabetología, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

<sup>3</sup>Médica Residente, Servicio de Diabetología, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

Contacto de la autora: Noelia Mercado

E-mail: noelia\_mercado1485@hotmail.com

Correspondencia: Av. Patria 656 (CP 5000), Córdoba, Argentina

Tel.: (0351) 4349090

Fecha de trabajo recibido: 14/02/18

Fecha de trabajo aceptado: 01/03/18

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las principales enfermedades crónicas y causa de pérdida de extremidades en todo el mundo; actualmente afecta a 425 millones de personas. Se predice que para el año 2045 el número de casos de diabetes se elevará a 629 millones<sup>1</sup>.

Argentina es un país en vías de desarrollo, en el cual la prevalencia de DM alcanza un 9,8%<sup>2</sup>. Esta enfermedad afecta a los países pobres de manera desproporcionada; más del 80% de las muertes por diabetes se produce en países de bajos y medianos ingresos<sup>3</sup>.

Cada año más de un millón de personas con diabetes sufre la pérdida de una extremidad inferior como consecuencia de la misma. Esto significa que cada 20 segundos se produce una amputación a nivel mundial como resultado de esta enfermedad<sup>4</sup>.

El pie diabético constituye un problema de Salud Pública por su alta frecuencia y sus enormes costos sanitarios y sociales generados por el elevado número de ingresos hospitalarios, las prolongadas internaciones, la demanda de atención médica y la incapacidad laboral de los pacientes.

Aproximadamente el 80% de las amputaciones de extremidades inferiores relacionadas con la diabetes es precedido por una úlcera del pie. Los factores de riesgo de ulceración incluyen neuropatía, enfermedad vascular periférica, deformidad del pie, limitación del rango de movimiento del tobillo, altas presiones plantares, trauma menor, ulceración o amputación previa y discapacidad visual<sup>5</sup>.

El mal control metabólico, evaluado mediante HbA1c, también demostró ser un factor de riesgo asociado al desarrollo de úlceras del pie<sup>6</sup>.

La mayoría (60-80%) de las úlceras del pie se cura, mientras que el 10-15% de éstas se mantendrá activa y un 5-24% requerirá amputación en un plazo de seis a 18 meses después de la primera evaluación del pie<sup>7</sup>.

Existe evidencia que demuestra que la educación de las personas con diabetes acerca de la necesidad de cuidar sus pies parece mejorar el conocimiento de su cuidado y la evolución a corto plazo<sup>8</sup>.

La ulceración del pie es una condición prevenible, donde las intervenciones simples multidisciplinarias pueden disminuir las amputaciones hasta en un 70% a través de programas que reducirían sus factores de riesgo<sup>9</sup>.

Los estudios sobre úlceras del pie con muestras significativas y representativas, tales como el

*European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity (EURODIALE)*, son escasos especialmente en países en desarrollo<sup>10</sup>.

La Unidad Provincial de Pie Diabético (UPPD) comenzó a funcionar en el año 2008, en el Hospital Córdoba, institución pública de la provincia de Córdoba, Argentina. Su finalidad es desarrollar actividades de promoción y prevención de las lesiones del pie en pacientes diabéticos y realizar de manera interdisciplinaria una evaluación individual para establecer el diagnóstico del pie de riesgo de manera precoz.

El objetivo del presente trabajo es determinar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de úlcera del pie en pacientes diabéticos asistidos en la UPPD.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal y descriptivo, en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, con diagnóstico de DM2 que consultaron por primera vez en la UPPD, desde julio de 2008 hasta julio de 2015. Se excluyeron aquellos pacientes con DM1<sup>11</sup>.

Se recolectaron datos de la historia clínica registrados durante la primera consulta en la UPPD. Las variables analizadas fueron: sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento de la diabetes, educación en relación a los cuidados del pie, presencia de úlcera e índice de alteraciones neurológicas valorado por el *Neurological Disability Score* (NDS), el cual tiene en cuenta la sensibilidad vibratoria valorada con biotesiómetro, la sensibilidad al dolor, a la temperatura y los reflejos rotuliano y aquiliano. La alteración en alguno de estos parámetros otorga un puntaje y de acuerdo al total se clasifica a la neuropatía en leve, moderada y grave<sup>12</sup>. También se evaluaron las alteraciones ortopédicas y la enfermedad vascular periférica (mediante el examen de los pulsos periféricos e índice tobillo-brazo). La presencia de infecciones se valoró según la clasificación clínica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, sus siglas en inglés)<sup>13</sup> para pie diabético infectado. Las amputaciones se clasificaron en menores (amputación transfalángica, digital transmetatarsiana, transmetatarsiana del pie) y mayores (a nivel de la articulación del tobillo, infracondílea o transtibial, desarticulación de la rodilla, supracondílea y desarticulación de cadera)<sup>14</sup>.

El examen del pie lo realizó un equipo interdisci-

plinario de profesionales formado por médicos diabetólogos, médicos especialistas en traumatología y ortopedia, enfermeras especializadas en diabetes y podología.

El control metabólico se evaluó mediante HbA1c por método de inmunoturbidimetría. Se estableció como punto de corte para mal control metabólico HbA1c  $\geq 8\%$ .

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron estadísticamente a través del software SPS versión 18.1; las variables continuas se expresaron en medias y desvío estándar, y las categóricas en porcentajes. Las variables continuas se compararon mediante el Test t de Student y las categóricas mediante el Test de Chi cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0,05.

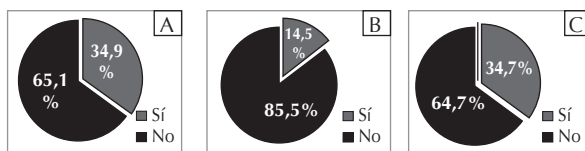
### RESULTADOS

Durante el período de julio de 2008 a julio de 2015 se evaluaron 3.270 pacientes en la UPPD. De éstos, 2.990 fueron pacientes con DM2 que cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 280 pacientes con diagnóstico de DM1. Las características basales de la muestra se detallan en la Tabla 1.

Total de pacientes estudiados (n)	2.990
<b>Edad (años)</b>	57,5
<b>Sexo Masculino</b>	58,3%
<b>Tratamiento</b>	
Hipoglucemiantes orales	54,9%
Insulina	30,5%
Combinado	7%
Sin tratamiento	3,2%
<b>Tiempo de evolución de la diabetes</b>	
<5 años	39,3%
6-10 años	23%
>10 años	37,7%
<b>HbA1c (n=1.277)</b>	8,41% $\pm$ 2,16
<b>Pacientes con educación previa</b>	14,8%

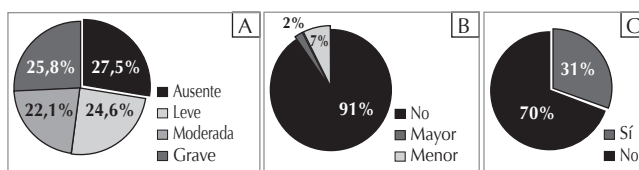
**Tabla 1:** Características basales.

Al momento del examen un 34,9% de los pacientes incluidos presentó úlcera, 14,5% algún grado de infección y 34,7% manifestó alteración vascular (Gráfico 1).



**Gráfico 1:** A) Distribución según lesión. B) Distribución según infección. C) Distribución según alteración vascular.

Al examen neurológico se objetivó que un 72,5% presentaba algún grado de neuropatía (25,8% grave, 22,1% moderada y 24,6% leve). Del total de pacientes, 9,4% había sufrido una amputación previa (7,4% amputación menor y 2% amputación mayor). Presentó alteraciones ortopédicas un 30,5% (Gráfico 2).



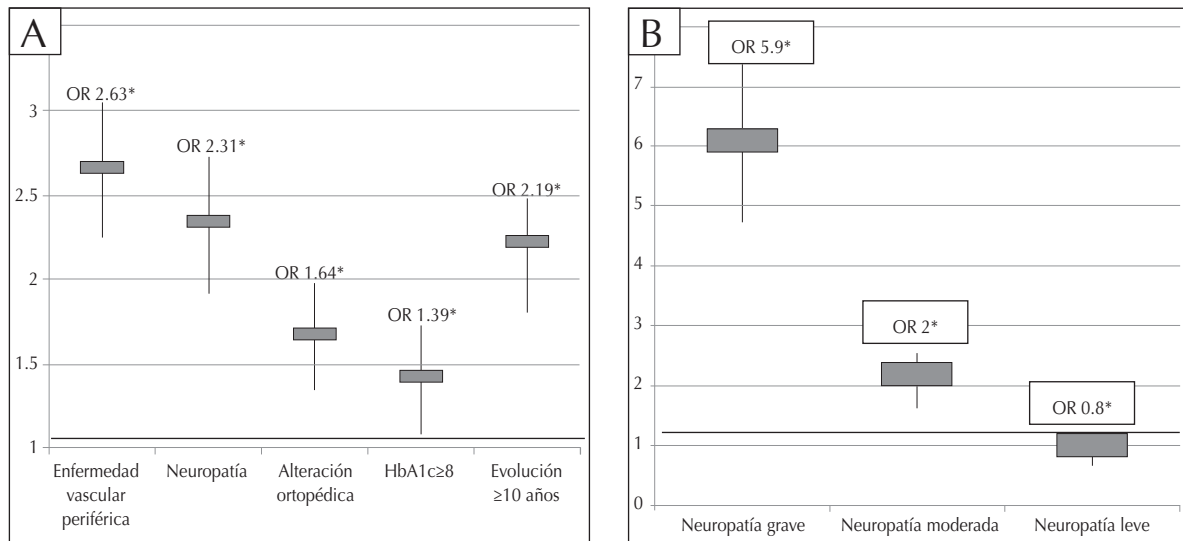
**Gráfico 2:** A) Distribución según neuropatía. B) Distribución según amputación. C) Distribución según alteración ortopédica.

Se obtuvo HbA1c en un 42% de la muestra (n=1.277), con una media de 8,41% ( $\pm 2,16$ ).

Al analizar el control metabólico con HbA1c en relación a las distintas variables estudiadas, se halló que con valores de HbA1c  $> 8\%$  aumentó el riesgo de presentar úlcera, OR 1,39 (CI 1,08-1,79)  $p=0,009$  e infección, OR 1,56 (CI 1,10-2,21)  $p=0,011$ . No se encontró relación estadísticamente significativa entre el mal control metabólico y la alteración vascular o presencia de amputación.

El riesgo de úlcera fue mayor en los pacientes con alteración vascular, OR 2,63 (CI 2,25-3,08)  $p<0,001$ , en aquellos con más de 10 años de evolución de la diabetes, OR 2,19 (CI 1,8-2,56)  $p<0,05$ , y en pacientes con alteraciones ortopédicas, OR 1,64 (CI 95 1.34-2)  $p<0,05$ .

La presencia de neuropatía se asoció con riesgo de úlcera, OR 2,31 (CI 1,91-2,78)  $p<0,05$ . Según el grado de neuropatía comparado con aquellos sin alteración, se observó que los pacientes con neuropatía grave presentaron un OR 5,9 (CI 4,73-7,35)  $p<0,001$  y con moderada un OR 2 (CI 1,59-2,52)  $p<0,001$ . Sin diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con neuropatía leve OR 0,80 (CI 0,62-1,02)  $p=0,08$  (Gráfico 3).



**Gráfico 3:** A) Factores asociados a riesgo de úlcera. B) Grados de neuropatía y riesgo de úlcera.

## DISCUSIÓN

El incremento de la prevalencia de diabetes en todo el mundo ha aumentado drásticamente el número de personas que presenta complicaciones crónicas de esta enfermedad potencialmente incapacitante. La neuropatía periférica diabética y el pie diabético se encuentran entre las más temidas. Con frecuencia terminan en úlcera, infección y amputación, y reducen significativamente la calidad de vida<sup>2</sup>.

El estudio BRAZUPA -que analiza los factores de riesgo para úlcera, amputación y neuropatía severa en pacientes diabéticos- es uno de los primeros a gran escala, multicéntrico, epidemiológico e integral del pie en riesgo, fuera de Europa, Australia o China<sup>10</sup>.

En cuanto a las características de la población, en dicho trabajo la media de edad (57 años) fue menor que la reportada para pacientes de Europa Occidental y América del Norte. Nuestro trabajo coincide con la misma, y en relación al sexo existe predominio masculino al igual que en la mayoría de los reportes<sup>10</sup>.

Al momento de la primera consulta en la UPPD, el 34% de los pacientes ya presentaba algún tipo de lesión, porcentaje mayor a lo objetivado por el estudio brasilero en el cual fue de 18,6%. Es importante destacar en este punto que dicho estudio incluyó 19 centros de atención diabetológica y, de éstos, seis eran unidades especializadas en el cuidado del pie diabético. En nuestra población

podría existir un sesgo debido a que se trata de un centro de referencia que atiende pacientes propios y aquellos derivados de otras instituciones exclusivamente para control de sus pies.

En nuestro trabajo los pacientes con neuropatía tuvieron dos veces más riesgo de presentar úlcera del pie comparado con aquellos que presentaron examen neurológico normal. Al evaluar los grados de severidad de la misma, en los casos de neuropatía grave el riesgo de úlcera aumentó casi seis veces. Este hallazgo coincide con lo publicado en la bibliografía<sup>15</sup>, que considera a dicha alteración un fuerte factor de riesgo independiente para el desarrollo de lesiones del pie. En este sentido, un estudio multicéntrico y prospectivo observó que el 99% de los pacientes diabéticos que desarrolló úlceras de pie tenía un *score* NDS alto y/o test de monofilamento positivo<sup>16</sup>. Este *score* demostró ser un buen predictor de desarrollo de úlceras del pie.

Independientemente de la metodología utilizada para evaluar y documentar los signos de neuropatía, cabe destacar que el examen neurológico de la extremidad inferior es el aspecto más importante en el diagnóstico clínico de la neuropatía diabética<sup>17</sup>.

En el estudio EURODIALE la asociación entre neuropatía y úlcera del pie también fue significativa y se observó en un 78% los casos<sup>18</sup>. Esta alteración en la sensibilidad también predominó en otras series y alcanzó un 62% según reportes del Reino Unido<sup>19</sup> y hasta un 87% en el *Miami Diabetic Foot Ulcer Study*<sup>20</sup>.

Encontramos un 34,7% de alteración vascular, lo cual se asoció con riesgo aumentado de úlcera de manera estadísticamente significativa; esto difiere de otros autores que no obtuvieron los mismos resultados<sup>13</sup>. En el estudio EURODIABLE y otros<sup>20</sup>, la enfermedad vascular se asoció de manera significativa con peor cicatrización de las lesiones y aumento de la tasa de amputaciones mayores, ingresos hospitalarios y mortalidad<sup>18,21,22</sup>.

Nuestro trabajo muestra mayor riesgo de úlceras en relación a las alteraciones ortopédicas. Un estudio prospectivo que evaluó los factores de riesgo asociados a úlceras del pie diabético demostró que las deformidades del pie y las alteraciones en la movilidad articular podrían ser factores de riesgo potenciales, pero de éstos, sólo la artropatía de Charcot y el dedo en martillo o en garra en pacientes sin historia de úlcera fueron considerados factores de riesgo independientes. Otras deformidades del pie podrían relacionarse con úlceras, pero en menor magnitud<sup>23</sup>.

Mientras que el tratamiento intensivo, cuyo objetivo es lograr valores de HbA1c <7%, ha mejorado el curso clínico de la nefropatía, neuropatía y retinopatía, la mayoría de los estudios no ha evaluado los beneficios del mismo cuando se aplica después la aparición de complicaciones crónicas, tales como úlceras del pie diabético<sup>16</sup>.

Es interesante observar que muchos de los ensayos que comparan el control glucémico intensivo vs convencional incluyen la presencia de amputaciones como objetivo primario, no así en relación al desarrollo o curación de úlcera del pie. Esto se debe a la facilidad de medir la presencia de amputación como resultado final. Teniendo en cuenta que la presencia de úlcera precede a la aparición de amputaciones en miembros inferiores hasta en un 85% de las personas con diabetes, parecería lógico que la curación de una úlcera prevendría la progresión hacia amputación y, por tanto, ser de importancia clínica<sup>24</sup>.

Encontramos mayor riesgo de úlcera en relación al mal control metabólico, a diferencia de otros autores como Săman et al. en un estudio alemán que evaluó la prevalencia de pie diabético en la atención primaria de la salud<sup>25</sup>. Por otro lado, una revisión publicada recientemente por Cochrane<sup>15</sup> no halló ningún ensayo clínico aleatorizado que comparara el control glucémico convencional vs intensivo sobre el efecto en las úlceras del pie.

Ya en el año 1989, la Declaración Europea de San Vicente estableció el objetivo de reducir la in-

cidencia de amputaciones del pie en un 50% durante los siguientes cinco años<sup>26</sup>. Desde entonces se describen estrategias de prevención de la úlcera del pie, tales como la optimización del control metabólico<sup>27</sup>, la identificación y selección de las personas con alto riesgo de ulceración del pie diabético<sup>6,10,27</sup> y la educación del paciente con el fin de promover el autocuidado del pie<sup>1,13</sup>.

Nuestro trabajo mostró que sólo un 14% de los pacientes tenía educación previa sobre el autocuidado del pie; esto no se relacionó con una disminución del riesgo de úlcera.

En la bibliografía se encuentran resultados contradictorios respecto de la educación y las diversas medidas de prevención; esto se debe a la falta de estudios importantes de intervención y el pequeño número de pacientes que incluyen con los sesgos que esto implica<sup>8</sup>. En algunos estudios a corto plazo el conocimiento y autocuidado de los pies parecen estar influenciados de manera positiva con la educación. Sin embargo, existe escasa evidencia disponible para apoyar que la educación del paciente por sí sola reduzca la ulceración del pie y la incidencia de amputación de manera efectiva<sup>28</sup>.

Este trabajo tiene como limitaciones su diseño retrospectivo y la disponibilidad de HbA1c en el 42% de la muestra total, dado que un porcentaje de pacientes pertenece a otros centros y son derivados sólo para la atención del pie, por lo cual no contamos con este dato.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio pone en evidencia que los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de complicaciones del pie diabético son la neuropatía (principalmente neuropatía grave), la enfermedad vascular periférica, el tiempo de evolución de la enfermedad, las alteraciones ortopédicas y el mal control metabólico.

Si tenemos en cuenta que uno de los principales factores de riesgo para desarrollar úlceras del pie es la neuropatía y que hasta un 50% de los pacientes con esta alteración es asintomático, lo cual implica una pérdida del mecanismo de advertencia -dolor- para consultar precozmente, comprenderemos la necesidad imperiosa de examinar sistemáticamente los pies de nuestros pacientes.

Aunque los resultados con respecto de la educación son contradictorios, creemos que la misma es importante en pos del empoderamiento de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Internacional de Diabetes. FID Diabetes Atlas, 8° Ed. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes, 2017.
2. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades Crónicas No Transmisibles 2013. Argentina.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):2011-30.
4. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366(9498):1719-24.
5. Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. The 18<sup>th</sup> Camillo Golgi lecture. *Diabetologia* 2004; 47(8):1343-53.
6. Schaper N. Lesson from EURODIALE. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1):21-6.
7. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther* 2012; 3(1):1-15.
8. Hoogveen RC, Dorresteyn JA, Kriegsman DM, Valk GD. Complex interventions for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 1 John Wiley Sons, Ltd Chichester, UK. Doi 10.1002/14651858CD007610pu. 2015;(8).
9. Krishnan S, Nash F, Baker N, et al. Reduction in diabetic amputations over eleven years in a defined UK population. Benefits of multidisciplinary team working and prospective audit. *Diabetes* 2007; 31(1):99-101. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/abstract/dc07-1178v1>.
10. Parisi MCR, Moura-Neto A, Menezes FH, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr*. *BioMed Central* 2016; 8(1):25. Disponible en: <http://www.dmsjournal.com/content/8/1/25>.
11. Diabetes ADA. Standards of medical care in diabetes 2016. *Am Diabetes Assoc* 2016; 37 (October 2016):14-80.
12. Yang Z, Chen R, Zhang Y, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3):1-32.
13. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12):132-73.
14. Marinel J, Blanes-Mompó I, Escudero-Rodríguez JR, et al. Tratado del pie diabético. 2002, España. Editorial Jarpyo.
15. McNeely M, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes* 1995; 18(2):216-9.
16. Pham H. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. A prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000; 23(5).
17. Boulton AJM. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handbook of Clinical Neurology* 2014; Vol 126, chapter 8 (3° series) "Diabetes and the nervous system".
18. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008; 51(5):747-55.
19. Edmonds ME. Experience in a multi-disciplinary diabetic foot clinic. In: Connor H, Boulton AJM, Ward JW (Eds.). *The foot in diabetes* 1987; Wiley, Chichester, 121-133.
20. Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH, et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1986; 3: 335-337.
21. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52(3):398-407.
22. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50(1):18-25.
23. Boyko E, et al. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol* 2006; 176(1):217-21. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?>
24. Fernando M, Seneviratne R, Cunningham M, et al. Intensive vs conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Jan 13;(1).
25. Sämann A, Tajiyeva O, Müller N, Tschauner T, Hoyer H, Wolf G, et al. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med* 2008; 25(5):557-63.
26. World Health Organization (Europe) and Diabetes International Federation. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent Declaration. *Diabetic Medicine* 1990 May; 7(4):360.
27. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia* 2008; 51(10):1826-34.
28. Dorresteyn JAN, Kriegsman DMW, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5):1-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464718>.