

Valores de hemoglobina glucosilada en pacientes con pie diabético infectado

Tte. Cor. M.C. Sergio Enrique Amador González*, Mayor M.C. Ana Luisa Mendizábal Méndez**

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN. La diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones son padecimientos encontrados frecuentemente en el Hospital Central Militar. Dichas complicaciones son resultado del descontrol metabólico crónico, el cual puede ser estimado mediante la medición de hemoglobina glucosilada A1c en la sangre de estos pacientes. En un estudio prospectivo realizado en 36 pacientes, 18 hombres y 18 mujeres, se observó que el 94.4% de ellos tenía cifras de hemoglobina glucosilada A1c por arriba del límite recomendado para la prevención de complicaciones de 8%; sin embargo, no existe relación entre dichos valores y otros parámetros clínicos de importancia como la elevación de la glucosa plasmática o con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: diabetes, glicemia, pie diabético, hemoglobina.

SUMMARY. Patients who have type II diabetes mellitus and its complications are very frequently admitted into our hospital. Complications are due to a chronic metabolic failure which has been identified as high levels of glycosilated A1c hemoglobin in those patients. This is a prospective trial of 36 cases, 18 male and 18 female, in whom 94.4% recorded levels higher than 8% of the above mentioned hemoglobin. However, no necessary relationship was found between the levels of plasma standard glucose or the long-lasting evolution of the disease and the rate of complications.

Key words: glycosilated, hemoglobin, diabetic foot.

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante a defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma, o ambas. La hiperglicemia crónica se asocia al daño a largo plazo, disfunción y falla de diversos órganos, especialmente ojo, riñón, corazón y vasos sanguíneos.¹⁰

Los mecanismos por los cuales puede desarrollarse esta enfermedad son diversos, incluyendo la destrucción autoinmune de las células b pancreáticas, lo cual conduce a una secreción insuficiente de insulina, así como la disminución del efecto de ésta en los diferentes órganos blanco, como hígado, músculo y grasa, también puede existir asociada a varios factores desencadenantes como enfermedades virales y a la administración de medicamentos como los glucocorticoides, diuréticos tiazídicos y asociada a otras enfermedades endocrinas como el síndrome de Cushing o la acromegalia, en que se deteriora la respuesta periférica a la insulina.¹³

Las principales causas predisponentes para el desarrollo de complicaciones en el pie del paciente diabético son la

neuropatía y la isquemia. La neuropatía diabética produce una piel seca hiperqueratósica, la cual se fisura y ulcera permitiendo la entrada de bacterias. La insuficiencia vascular, con circulación marginal preexistente, puede empeorar incluso con una infección trivial, produciendo trombosis vascular y necrosis tisular.²⁸ Los traumatismos penetrantes menores e incluso la extensión en la infección de una uña pueden progresar rápidamente formando abscesos profundos o produciendo osteomielitis.¹²

La frecuencia de las complicaciones vasculares y neurológicas así como infecciosas en el paciente diabético guardan una importante relación con el descontrol metabólico.¹⁴ Recientemente, el estudio para el control de la diabetes y sus complicaciones (Diabetes Control And Complications Trial Study) ha proporcionado evidencia concluyente de que la hiperglicemia tiene un papel principal en el desarrollo de complicaciones microvasculares.⁷

Una manera de estimar dicho control metabólico es mediante la determinación de hemoglobina glucosilada o A1c, esta variante menor de hemoglobina se encuentra elevada tres veces más en los eritrocitos de los pacientes diabéticos que en los individuos sanos.

En 1958 Allen y colaboradores usando una técnica de columna de intercambio catiónico, descubrieron que la hemoglobina adulta no es una proteína homogénea, sino que consta de una fracción principal y otras más pequeñas cargadas negativamente, las cuales constituyen el 10% del total de

* Jefe de la Sala de Medicina de hombres, H.C.M.

** Entrenamiento en Medicina Integral y de Urgencias, H.C.M.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Sergio Enrique Amador González

Hospital Central Militar. Periférico esq. Ejército Nacional. Lomas de Sotelo. México DF. C.P. 11650.

la hemoglobina y se conocen como hemoglobinas A1a y A1c o hemoglobinas rápidas. La fracción menor que se encontraba de manera prevalente fue la hemoglobina A1c, pero no fue sino hasta 20 años después que la relevancia clínica de este descubrimiento fue completamente apreciada.¹¹

Posteriormente esta reacción fue demostrada *in vivo* cuando se encontró una hemoglobina de comportamiento anómalo en la sangre de pacientes diabéticos. Su análisis y examen posterior reveló que la hemoglobina al glucosilarse daba diferentes derivados conteniendo glucosa (hemoglobina A1c) fructuosa 1, 6 bifosfato (hemoglobina A1a1) o glucosa 6 fosfato (hemoglobina A1a2), unidas covalentemente.²⁷

En el caso de los pacientes diabéticos, la glucosa reacciona con los grupos alfa amínicos de la valina N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina, formando mayores cantidades de hemoglobina A1c.⁵ Debido a la prolongada vida media de los eritrocitos esta prueba teóricamente reflejaría el estado de la glicemia en los 120 días previos, se bien se sabe que puede proveer información fiel de los 60 a 90 días previos a la prueba,^{2,15} tiene además la ventaja de poder aplicarse a cualquier hora del día y sin importar si el paciente se encuentra en ayuno o no.

Si bien se ha reportado que pueden existir variaciones biológicas importantes de los valores de hemoglobina glucosilada A1c en sujetos no diabéticos que limitarían su uso como prueba diagnóstica,¹⁷ se sabe que al aplicar un valor de 7% de hemoglobina glucosilada como punto de corte en sujetos con sospecha clínica de diabetes mellitus la sensibilidad de la prueba es de 99.6%,²⁶ se recomienda que para la prevención de complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la hemoglobina glucosilada debe encontrarse en un rango de 7% a 8%,⁹ aunque se ha observado que el logro de este objetivo puede representar un incremento de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia.²⁴ La Asociación Americana de Diabetes recomienda una reevaluación del régimen terapéutico en pacientes con valores mayores de 8%.²

El 46% de las amputaciones se debe a isquemia, 59% a infección, 81% a falla en la cicatrización, 84% a ulceración, 55% a gangrena, 81% a trauma menor y en 36% de los casos el uso de un zapato no adecuado fue el factor precipitante para la ulceración cutánea, infección o amputación.^{22,25}

Aunque no todas las úlceras en los pies de los diabéticos están infectadas, este proceso clínicamente puede sospecharse por inflamación local, secreción purulenta, formación de un tracto fistuloso o crepitación, la severidad de la celulitis puede variar de una infección leve localizada, hasta un proceso necrotizante con fascitis.⁶ La infección puede ser la primera manifestación del pie diabético o puede complicar una lesión preexistente²¹ y su presencia representa la falla del paciente o de su equipo médico tratante para entender y corregir las condiciones multifactoriales que lo predisponen a ella.⁴ Es necesaria una evaluación cuidadosa de la extremidad, ya que se ha demostrado que en algunos centros hospitalarios se omite evaluar los pulsos pedios en 31.4% de los casos, evaluar la presencia o ausencia de sensibilidad en 59.7%, cerca del 90% no es evaluado para determinar la extensión de las lesiones o infección a estructuras subya-

centes, en 32.9% no se toman radiografías del pie y es más frecuente que se tomen hemocultivos que cultivos de la lesión.⁸

Las infecciones en el pie diabético se dividen en dos categorías: aquellas que no ponen en peligro la extremidad son superficiales, tienen celulitis mínima (< 2 cm), no involucran hueso o articulaciones, no tienen isquemia y usualmente son causadas por *Staphylococcus aureus*, generalmente involucran sólo un agente causal, aunque se ha encontrado que el promedio de patógenos puede ser de 2.1 por paciente.²⁰

Las infecciones que ponen en peligro la extremidad son más agresivas, tienen más de 2 cm de celulitis, involucran estructuras profundas, pueden tener isquemia y son de origen polimicrobiano. Los organismos más frecuentes incluyen cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, especies de *Proteus*) y anaerobios (especies de *Bacteroides* y *Peptoestreptococcus*).⁶

Materiales y métodos

Criterios de inclusión. Se seleccionó a aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ingresaron al Hospital Central Militar con diagnóstico de pie diabético infectado, caracterizado por lesiones con pérdida de continuidad del tejido cutáneo y subcutáneo, independientemente del tiempo de evolución de la lesión, extensión de la misma, sintomatología asociada, tiempo de evolución de la diabetes mellitus y tratamiento de la misma (dieta, hipoglucemiantes orales, insulina o ninguno).

Criterios de exclusión. Se consideraron como criterios de exclusión para este estudio el embarazo, talasemias, anemias hemolíticas, hiperesplenismo, o cualquier otro trastorno que pudiera alterar la vida media de los eritrocitos, pacientes urémicos, ya que estos factores pueden ocasionar mediciones erróneas de la hemoglobina glucosilada. Tampoco se incluyó a pacientes que con herida quirúrgica infectada en miembros inferiores ni a aquellos que previamente hubieran sido sometidos a tratamiento quirúrgico menor como desbridación o a curaciones o que hubieran recibido tratamiento antibiótico reciente.

Materiales. Para la determinación de los valores de hemoglobina glucosilada A1c se utilizó el método de inmunoanálisis por micropartículas, que es el empleado rutinariamente en el laboratorio central del Hospital Central Militar.

Para la realización de los cultivos se utilizó agar sangre y medio de MacConkey para el crecimiento de los microorganismos, no se emplearán medios para cultivo de patógenos anaerobios debido a la dificultad técnica para las tomas de las muestras y al elevado costo de dichos medios.

Se empleó una **hoja de recolección de datos** para concentrar los datos obtenidos de los expedientes clínicos.

Durante el período comprendido del 1° de diciembre de 1998 al 31 de abril de 1999 se realizó un estudio prospectivo de corte transversal, detectando a los pacientes que cumplían con los criterios mencionados en 5.1 y 5.2, los cuales en su mayoría fueron encamados en la sala de cirugía cardiovascu-

lar, a excepción de dos que se encamaron en la sala de medicina de hombres, a todos ellos se les tomaron muestras de sangre para estudios de rutina y se incluyó muestra para determinación de hemoglobina glucosilada A1c, asimismo se tomó cultivo de la herida, sin utilizarse técnica para anaerobios, se revisaron los expedientes actuales y anteriores para identificar tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, método de control de la misma, fecha de ingreso y egreso, método de

control de la diabetes, complicaciones agudas relacionadas, presencia y resultado de valoración oftalmológica, presencia de amputación previa no reciente –considerando a ésta como la realizada en un período no menor de 3 meses– manejo quirúrgico del problema actual incluyendo en éste las curaciones en sala, la desbridación o limpieza quirúrgica y la amputación, también se identificaron los antibióticos utilizados para el tratamiento actual y el tiempo de estancia hospitalaria.

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____ Matrícula: _____

Edad: _____ Fecha de ingreso: _____ Fecha de egreso: _____

Tiempo de diagnóstico: _____ Años

Medidas de control actual

Ninguna _____ Sólo dieta _____ Sulfonilureas _____ Biguanidas _____ Insulina _____

Complicaciones adicionales

Retinopatía _____

Estado hiperosmolar _____

Hipoglucemia _____

Glucemia plasmática de ingreso:

Hemoglobina glucosilada de ingreso:

Resultado de cultivos

Tratamiento quirúrgico

Limpieza quirúrgica _____ Amputación _____ Curación en sala _____

Amputación previa: _____

Antibióticos empleados: _____

Resultados

De 184 pacientes que ingresaron al Hospital Central Militar en el período referido con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 36 (19.5%) cumplieron los criterios para ser incluidos en el presente estudio 18 hombres y 18 mujeres, de edades que variaron entre los 43 y los 78 años con un promedio de 60.7 años (Figura 1).

Estos pacientes presentaron valores de hemoglobina glucosilada A1c de ingreso desde 7.74% hasta 11.84%, con un promedio de 9.54% y una desviación estándar de 1.08 (Figura 2), sólo dos pacientes presentaron valores menores de 8.0%. Las cifras de glucosa plasmática de ingreso variaron entre los 48 mg/dl y los 533 mg/dl, con un promedio de mg/dl (Figura 3). El tiempo de diagnóstico de la enfermedad varió de los 4 meses hasta los 29 años, con un promedio de 10.09 años (Figura 4).

Los métodos de tratamiento empleados fueron sulfonilureas en 21 pacientes (58.3%), insulina en 9 pacientes (25%), 2 pacientes no utilizaban ningún tratamiento (5.5%), 2 pacientes empleaban una combinación de insulina y sulfonilureas (5.5%), un paciente empleaba exclusivamente biguanida (2.7%) y un paciente empleaba una combinación de sulfonilurea con biguanida (2.7%) ningún paciente se controlaba exclusivamente con dieta (Figura 5).

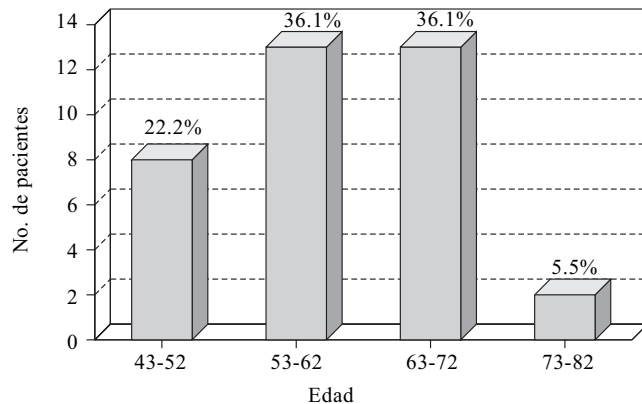


Figura 1. Edades de los pacientes que ingresaron por pie diabético infectado, incluidos en este estudio.

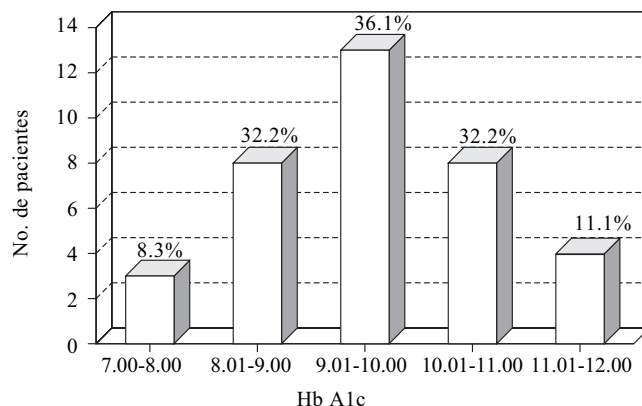


Figura 2. Valores de hemoglobina glucosilada en pacientes con pie diabético infectado.

En cuanto a los resultados de los cultivos, en 17 casos (47.2%) no se observó desarrollo bacteriano, en 8 casos (22.2%) se observó *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* creció en 4 cultivos (11.11%) y *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa* en 2 cultivos cada uno (5.5%). Otros gérmenes como *Citrobacter amalonciticus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *Enterococcus avium*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella*

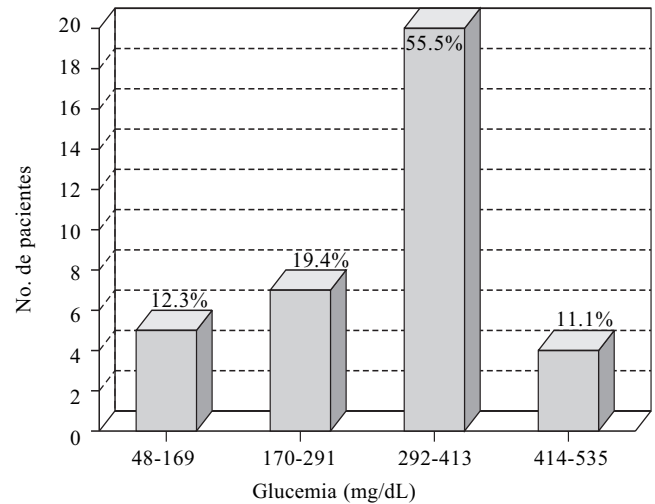


Figura 3. Glucemia de ingreso en pacientes con pie diabético infectado.

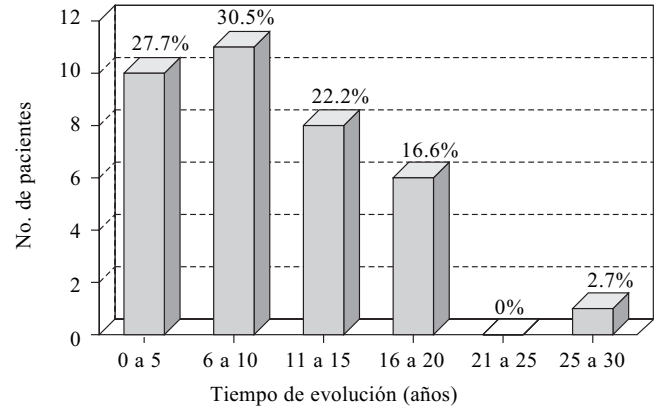


Figura 4. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus en los pacientes con pie diabético infectado.

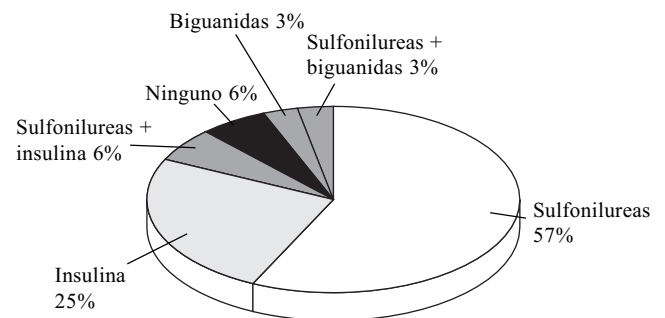


Figura 5. Métodos de control para la diabetes más empleados por los pacientes con pie diabético infectado.

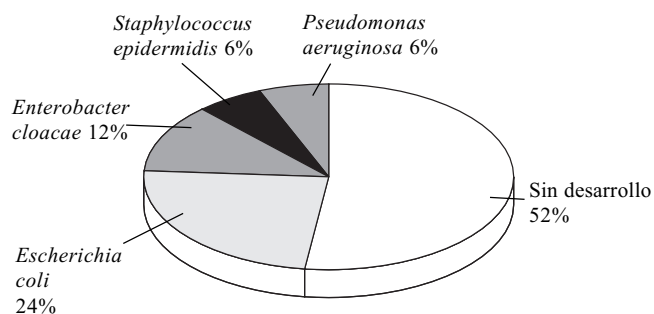


Figura 6. Resultados de los cultivos de herida de pie diabético infectado.

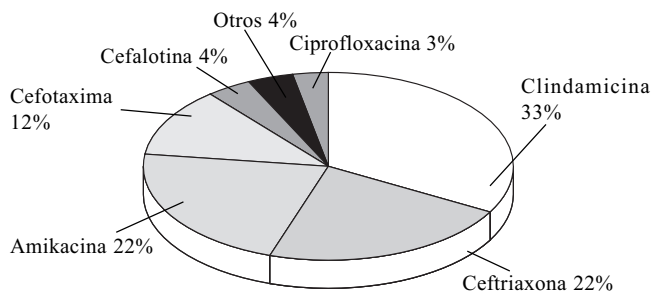


Figura 7. Antibióticos más usados para el manejo del pie diabético infectado.

pneumoniae aparecieron en un cultivo cada uno, conformando como grupo el 19.4% de los resultados. Sólo en 4 cultivos se observaron 2 gérmes juntos (11.11%) (Figura 6).

En lo referente a complicaciones asociadas 2 pacientes (5.5%) presentaron a su ingreso estado hiperosmolar, y uno presentó hipoglucemia. De los expedientes revisados se encontró que 28 pacientes tenían valoración oftalmológica (77.7%), 20 pacientes (55.5%) tenían algún grado de retinopatía diabética asociada. Como complicaciones posteriores sólo se presentó un caso de osteomielitis que pudo ser controlado con antibioticoterapia y limpiezas quirúrgicas y en ningún caso se observó defunción como consecuencia del padecimiento.

En lo referente al tratamiento, se empleó triple esquema de antibióticos en 18 pacientes (50%), doble esquema en 13 pacientes (36.1%), esquema cuádruple en 4 pacientes (11.1%) y sólo en un paciente se empleó hasta 5 antibióticos (2.7%). La combinación más empleada de medicamentos, la cual se utilizó en 19 pacientes (52.7%), se conformaba por clindamicina, alguna cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) más amikacina. Los antibióticos más empleados en general fueron la clindamicina en 30 pacientes (83.3%), ceftriaxona y amikacina en 20 pacientes cada una (55.5%) y cefotaxima en 11 pacientes (30.5%), la cefalotina se empleó en 4 pacientes (11.1%), la ciprofloxacina en 3 (8.3%) y la dicloxacilina, la cefalexina, el meropenem y la gentamicina en un paciente cada una (2.7%) (Figura 7).

En lo que respecta al manejo quirúrgico, 16 pacientes (44.4%) evolucionaron adecuadamente sólo con curaciones en sala, 3 pacientes requirieron limpiezas quirúrgicas por desbridación de tejido no viable (8.3%) y en 17 pacientes fue necesaria la amputación de algún tipo (47.22%), pudiendo ser desde un ortejo hasta infrarrotuliana. Consideramos impor-

tante mencionar que de los pacientes amputados 9 de ellos (52.9%) ya había sufrido alguna amputación previa en la misma extremidad o en la contralateral.

Discusión

Sobre la base de los resultados obtenidos, se observó que la totalidad de los pacientes que se incluyeron en el presente estudio presentaron valores de hemoglobina glucosilada por arriba del 7%, con un límite inferior de 7.74%, y la mayoría (94.4%) tenía valores por arriba del 8%, esto guarda relación importante con varios aspectos que se han descrito previamente en la literatura. Se sabe que cuando se mantiene un valor de hemoglobina glucosilada por abajo de 7.5%, las complicaciones mayores, tales como infarto miocárdico, accidente vascular cerebral y amputación por gangrena disminuyen de 35% a 26% en un período de 6 años de tratamiento intensivo basándose en inyecciones frecuentes de insulina.¹ Así mismo, en el estudio epidemiológico de Wisconsin acerca de retinopatía diabética, en el cual también se realizaron observaciones acerca de las úlceras en el pie diabético, se observó que cuando los valores de hemoglobina glucosilada se encontraban por debajo de 8.5% la incidencia de amputación de extremidades inferiores en un período de 10 años era de aproximadamente 4%, incrementándose de forma directamente proporcional con los valores de dicho estudio hasta llegar a una incidencia de hasta 17% para los valores por arriba de 11.6%.¹⁸ Si bien los valores de hemoglobina glucosilada de nuestro grupo no pasaron de 11.84%.

En nuestro estudio no se observó relación entre los valores de glucosa plasmática y de hemoglobina glucosilada (Coeficiente de correlación = 0.27), tampoco se observó relación entre los valores de hemoglobina glucosilada A1c y el tiempo de diagnóstico de la enfermedad (Coeficiente de correlación = 0.062), ni entre los valores de glucemia de ingreso y el tiempo de diagnóstico (Coeficiente de correlación = 0.064).

En concordancia con reportes previos de la literatura, si bien existen estudios que han mostrado correlación entre la disminución de los valores de glucosa plasmática en ayuno y la disminución de hemoglobina glucosilada cuando se emplean tratamientos intensivos a base de insulina.³

En cuanto a los gérmes encontrados se puede pensar que el 47.2% de los cultivos en los que no se encontró desarrollo bacteriano pudiera corresponder realmente a heridas infectadas por microorganismos anaerobios que muy probablemente también se encuentren en los cultivos donde se detectaron uno o dos gérmes. El hallazgo de *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella* y *Pseudomona*, así como *Staphylococcus aureus*, lo que concuerda con lo reportado en la literatura.

Los tratamientos empleados son similares a los recomendados. En general, se sugiere penicilinas antiestafilocócicas, como la dicloxacilina, cefalosporinas de primera generación, clindamicina, y macrólidos como agentes efectivos orales. Mientras que para las infecciones que ponen en peligro la extremidad se recomiendan los antibióticos de amplio espectro parenterales como las cefalosporinas de 2ª o 3ª generación e incluso combi-

naciones más agresivas de vancomicina, metronidazol y aztreonam o fluorquinolona y clindamicina.²⁰

Se observó una elevada frecuencia de amputación, sobre todo cuando había una amputación previa existente. En un estudio prospectivo multidisciplinario en 558 pacientes con pie diabético ulcerado se observó que 468 cerraron primariamente o después de amputaciones menores o mayores y 90 pacientes fallecieron antes que ocurriera la curación, lo cual no se observó este estudio.³⁰ En nuestro estudio no existió relación entre los valores de hemoglobina glucosilada mayores de 8% y la frecuencia de amputación, ya que la prueba de chi cuadrada dio un valor de 0.047 para un nivel de significancia de 0.05.

Conclusiones

De lo observado y comentado previamente podemos establecer las siguientes conclusiones.

1. Existe una relación entre el descontrol metabólico crónico reflejado por cifras elevadas de hemoglobina glucosilada A1c y la presencia de úlceras infectadas en el pie diabético.

2. No existe relación entre las cifras de hemoglobina glucosilada A1c y otros parámetros de importancia para la evaluación de la enfermedad como las cifras de glucosa plasmática y el tiempo de evolución.

3. Tampoco existe una relación entre las cifras de glucosa plasmática de ingreso y el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2.

4. Para un punto de corte de 8% para el valor de hemoglobina glucosilada no existe relación entre este parámetro y la posibilidad de requerirse amputación como tratamiento.

5. La realización sistemática de cultivos en nuestro medio tiene valor diagnóstico limitado debido a limitaciones técnicas y de material, por lo que podría ser recomendable reservar dichos procedimientos para casos complicados.

6. Que la educación global (clínica de diabetes) al paciente, la revisión meticulosa de los pies en el paciente diabético, pueden, detectar y tratar oportunamente las infecciones antes de llegar a la fascitis y otras lesiones.

Referencias

1. Abaira CA, Colwell JA, Nuttali FQ, Nagel NJ, Comstock JP. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes (VACSDM) 1995; 18: 1113-1123.
2. American Diabetes Association. Position Statement: tesis of glycemia in diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 77-84.
3. Apelqvist J, Larsson J, Ardagh CD. Long term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. J Intern Med. 1993; 213: 485-491.
4. Bridges RM Jr, Deitch EA. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. Surg Clin North Am. 1994; 74: 537-555.
5. Bunn F. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes 1981; 30: 613-616.

6. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. N Eng J Med 1994; 331: 854-860.
7. DeFronzo RA, Reasner C. The diabetes control and complications trial study: implications for the diabetic foot. J Foot Ankle Surg 1994; 331: 854-860.
8. Eneroth W, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. Foot Ankle Int 1997; 18: 716-722.
9. Gastar B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control and complications in type 2 diabetes. Arch Intern Med 1998; 158: 134-140.
10. Gavin JR, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
11. Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? N Eng J Med 1984; 9: 384-385.
12. Grayson ML. Diabetic foot infections. Antimicrobial therapy. Infect Dis Clin North Am 1995; 9: 143-145.
13. Greenspan ES, Baxter JO. Endocrinología básica y clínica. De El Manual Moderno 1997: 671-680.
14. Kaplan NM. Two dilemmas of diabetes. Arch Intern Med 1991; 151: 1270-1272.
15. Kennedy J, Marimee J. Glycosylated serum protein and hemoglobin A1 levels to measure control of glycemia. Ann Int Med 1981; 51: 56-58.
16. Kenny SJ, Aubert RC, Geiss LS. Prevalence and incidence of non-insulin dependent diabetes. In Diabetes in America, 2nd edition. National Institutes of Health 1995: 47.
17. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycosylated hemoglobin: implications for diabetes screening and monitoring. Diabetes Care 1998; 21: 261-269.
18. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 258-268.
19. Levin JE. Preventing amputation in the patient with diabetes. Diabetes Care 1995; 10: 1383-1392.
20. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA. Outpatient management of uncomplicated lower extremity infections in diabetic patients. Arch Intern Med 1990; 150: 790-797.
21. Mancini L, Ruotolo V. Infection of the diabetic foot. Rays 1997; 22: 544-549.
22. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: how great are the risks? Diabetes Care 1995; 18: 216-219.
23. Meigs JB, Nathan DM, Cupples A, Eilson PW, Singer DE. Tracking of glycated hemoglobin in the original cohort of the Framingham heart study. J Clin Epidemiol 1996; 49: 411-417.
24. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-117.
25. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. Diabetes Care 1990; 13: 513-521.
26. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselbad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus. An analysis using glycosylated hemoglobin levels. JAMA 1996; 276: 1246-1252.
27. Rabhar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetes. Clin Chem Act 1968; 22: 296-298.
28. Slovenkai MP. Foot problems in diabetes. Med Clin North Am 1998; 82: 940-971.
29. The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 329: 977-986.