

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

# Kialakulhat-e Charcot-láb 25 éves 1-es típusú diabeteses betegben? – Esetismertetés

Vági Orsolya Erzsébet dr., Putz Zsuzsanna dr., Istenes Ildikó dr., Hajdú Noémi dr., Békeffy Magdolna dr., Körei Anna Erzsébet dr., Tordai Dóra oh., Kempler Péter dr.

## Összefoglalás

A szerzők fiatal, 1-es típusú cukorbetegség szövődményeként diabeteses neuropathiában szenvedő betegük lábsérülésének következtében kialakult Charcot-láb kórtörténetét mutatják be esettanulmányukban. A 25 éves nőbeteg felvételére a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyának rendezése céljából került sor. Klinikai felvételekor jobb oldali nem gyógyuló talpi fekélyre és következményesen kialakult Charcot-lábra derült fény. Inzulinadagjainak módosítását követően vércukorértékei közel normális tartományba kerültek. A vizsgálatok közepes fokú, hypaesthesiás típusú szenzoros neuropathiát igazoltak. A röntgen- és CT-vizsgálat a jobb boka csontjainak szerkezeti elváltozásait, a lábboltozat deformitását igazolták. A végtag tehermentesítése mellett, 10 napos alfa-liponsav infúziós és intravénás pamidronatkezelésben részesült a beteg, ortézisének elkészítése folyamatban volt. Esetünk felhívja a figyelmet szénhidrátanyagcsere-helyzet egyensúlyban tartásának fontosságára, hiszen a diabeteses neuropathia már fiatalkorban is súlyos szövődményekhez, akár Charcot-láb kialakulásához vezethet. Cukorbetegünk figyelmét kiemelt fontosságú felhívunk nem csak a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyban tartására, hanem a neuropathiás fekélyek kialakulásának rizikójára, valamint időben történő szakszerű ellátására is.

■ **Kulcsszavak:** neuropathia diabetica, diabeteses láb, traumás sérülés, Charcot-láb

## Charcot-foot in a 25 years old patient with type 1 diabetes – case report

**Summary:** Foot injury in a young, type 1 diabetic patient is reported. The 25 years old female patient has been referred to our department to optimize her blood glucose levels. A chronic wound on her right sole and her ankle was observed and joints were deformed in a way known as Charcot-foot. Near normoglycaemia has been achieved after changes her insulin regimen. Moderate level of sensory hypoaesthesia was documented. X-ray and CT showed changes in the bone structure and a collapsed foot arch. A 10 days long parenteral alpha-lipoic acid for the treatment of diabetic neuropathy as well as intravenous pamidronate as the therapy of the Charcot-foot was applied. She tried to rest her right leg and her orthosis was in progress. We recommended following parenteral pamidronate therapy for the Charcot-foot. This case showed how important good metabolic status is, even in the young diabetic population. We have to teach our patients about the early and severe microvascular complications of diabetes as neuropathy, foot ulcers and Charcot-foot.

■ **Key words:** diabetic neuropathy, diabetic foot, traumatic injury, Charcot-foot

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (Nº2) 105–110. 2021. június

DOI: 10.24121/dh.2021.10

Közlésre érkezett: 2021. március 28. • Közlésre elfogadva: 2021. április 23.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Vági Orsolya Erzsébet

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

1083 Budapest, Korányi S. utca 2/a

E-mail: vagiorsi@gmail.com

**A** neuropathia diabetica klinikai és prognosztikai jelentősége felé az elmúlt évtizedek során egyre nagyobb figyelem fordult. A cukorbetegség „világjárvány-szerű” terjedésének következtében az International Diabetes Federation becslései szerint 2045-re világszerte 628 millió embert fog a diabetes érinteni.<sup>1</sup> A diabetikus láb szindróma kialakulása szempontjából meghatározó fontosságú az alsó végtagokat érintő, disztális típusú, döntően szenzoros polyneuropathia. A szenzoros idegrostok degeneratív jellegű károsodása következtében a hő-, a fájdalom- és a vibrációérzet csökkenése, esetenként teljes kiesése jellemző.<sup>2</sup> A betegek sokszor észrevétlenül szenvednek el sérüléseket, a szenzoros rostok károsodása következtében kialakult, a láb disztális részét érintő érzéketlenség miatt. Korábban már ismertettük több, szokatlan etiológiájú lábsérülést elszenvedett diabetikus betegünk történetét.<sup>3,4</sup> A diabetikus láb szindróma kialakulásában, bizonyos esetekben a motoros és az autonóm rostok károsodása, valamint egyéb tényezők (micro- és macroangiopathia diabetica, strukturális csont- és ízületi eltérések, statikai változások, fertőzések, sérülések) is szerepet játszanak.<sup>5</sup> A microcirkuláció zavara már a cukorbetegség kezdeti szakaszában, egyértelmű szenzoros károsodás hiánya esetén, illetve azt megelőzően is kimutatható.<sup>6</sup> A kiserek funkcionális és strukturális károsodását mint járulékos kockázati tényezőt szükséges értékelnünk a diabetikus láb kialakulása szempontjából, tekintettel arra, hogy a perifériás idegekben futó autonóm rostokat érintő neuropathia elégtelen nyugalmi perfúziót eredményez a neuropathiás láb területén.<sup>7</sup> Jól ismert a perifériás neuropathia és a csont ásványianyag-tartalmának csökkenése közti összefüggés is.<sup>8</sup> Az autonóm károsodás következtében kialakuló sudomotor diszfunkció a talp bőrének kiszáradásához, így fissurák és rhagadok kialakulásához vezethet, ami hozzájárulhat az infekciók és fekélyek megjelenéséhez.<sup>9,10</sup>

### Esetismertetés

A 25 éves nőbeteg kórelőzményében 17 éve ismert 1-es típusú cukorbetegség, kezelt hyperthyreosis, valamint évek óta fennálló diabetikus neuropathia szerepelt. Utóbbi következményeként szűrt

talpi sérülésből jobb oldali talpi fekély és jobb oldali Charcot-láb alakult ki. Anamnéziséből mindezek mellett kiemelendő a visszatérő urininfekció és a szövődményként kialakult vesetályog miatti kórházi észlelés.

Klinikánkra történt felvételére a szénhidrát-anyagcsere-helyzet rendezése céljából került sor. HbA<sub>1c</sub>-értéke évek óta 10–13% között ingadozott. Felvételét megelőzően néhány hónappal inzulinterápiáját módosították. Glarginkezelését degludecre váltották, a dózis emelése mellett. Az inzulinváltást követően az észlelt hypoglykaemiák száma és súlyossága fokozódott, a hypoglykaemiákat minden alkalommal megérezte a beteg. Otthon vezetett vércukornapló-értékei gyakori Somogyi-effektus előfordulásáról tanúskodtak. Az inzulinterápia módosítása óta akaratlanul 5 kg-ot csökkent testsúlya.

Aktuális felvételét fél évvel megelőzően, 2017 decemberében jobb talpán észrevétlenül szűrt seb keletkezett. A sérülés által okozott fájdalom miatt a beteg hosszú ideig csak a külső talp élén járt, tehermentesítve így a sebes felületet. 2018 februárjában ugyanezen a lábon a boka fájdalomtalan duzzanatát észlelte. Panaszai hónapok alatt sem javultak, ezért 2018 májusában röntgenvizsgálatot készítettek a jobb bokáról, amelyen darabos és beroppanó calcaneust, valamint cysták által deformált talust írtak le. A kialakult szerkezeti elváltozások következtében a lábboltozat lesüllyedt. Ezt követően a sérülés pontosabb megítélése céljából CT-felvétel is készült a jobb bokáról. A CT-felvétele a calcaneus állományában kiterjedt, súlyos fokú csontdestrukció, több csontban osteolyticus góc, valamint dezorganizálódott alsó ugróízület látszott. Ezek az elváltozások összességében megfelelnek a Charcot-láb esetében kialakult deformitásoknak (1. ábra).

Fizikális vizsgálat során feltűnően sovány testalkat, az ellenoldalihoz képest melegebb tapintatú, duzzadt jobb boka, a jobb hallux dorsalis oldalán körömnyí, pörkkel fedett, békés hámlás volt látható (2. ábra). Nyugalmi EKG-n sinustachycardia (103/min) látszott, Shellong-teszt során orthostatikus hypotonia volt igazolható (32 Hgmm).

A felvételkor készült laboratóriumi vizsgálat eredményében emelkedett fehérvérsejtszám (11,71 giga/l), microcyter anaemia (Hgb: 101 g/l, MCV 78,8 fl, MCH 24,9 pg), emelkedett éhomi vércukorérték (glükóz: 10,6 mmol/l), kismértékben beszűkült vesefunkciós paraméterek (kreatinin: 85



**1. ábra.** Charcot-lábra jellemző eltérések a beteg jobb lábán



**2. ábra.** A Charcot-láb jellemző eltérései mellett békés, pörkkel fedett hámhiány a jobb hallux dorsalis oldalán

$\mu\text{mol/l}$ , GFR 81), normáltartományon belüli CRP (3,5 mg/l) és TSH- (1,458 mU/l)) értékek látszólag. Rutin vizeletvizsgálat során bakteriuria és pyuria igazolódott.

A neuropathia súlyosságának megítélése érdekében Neurometerrel végzett vizsgálat a jobb alsó végtag mindhárom vizsgált szenzoros rostféleségének közepes fokú, hypaesthesiás típusú károsodását igazolta. A Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexesztek közepes fokú kardiovaszkuláris autonóm neuropathia fennállást igazolták.

Bentfekvése alatt a degludec dózisát jelentősen csökkentettük, aminek hatására vércukorértékei egyenletesebbekké és összességében alacsonyabbakká váltak. Húgyúti infekcióra tekintettel nitrofurantointerápiát indítottunk, amely mellett az urininfekció szanálódott. Rendszeresen szedett gyógyszereit  $D_3$ -vitaminnal egészítettük ki. A diabeteses neuropathiára és annak szövődményeire tekintettel 10 napos alfa-liponsav-infúziós kezelést alkalmaztunk. Az érintett alsó végtagot pihentette a beteg, orthosis elkészítése folyamatban volt. A Charcot-láb kezelésére parenterális pamidronatot adtunk.

## Megbeszélés

A diabeteses világszerte az idegbántalom leggyakoribb oka, kialakulása a cukorbetegségben szenvedők közel felét érinti.<sup>11,12</sup>

A diabeteses osteoneuroarthropathia 1-es típusú cukorbetegség esetén leggyakrabban középkorúakban, hosszabb ( $24 \pm 8,4$  év) diabetestartamot követően alakul ki; 2-es típusú diabetes esetében valamivel későbbi életkorban, kb. 60 éves kor körül alakulnak ki a betegségre jellemző elváltozások, ebben az esetben azonban jóval rövidebb betegségstartamot ( $13 \pm 8,1$  év) követően.<sup>13</sup> Egy német keresztmetszeti vizsgálat eredménye szerint a cukorbetegekben végzett alsó végtagi amputációk gyakorisága 1,5%, a lábujj-amputációk gyakorisága pedig 0,5% volt.<sup>14</sup> Az Egyesült Államokban a cukorbeteg kórházi kezelésének leggyakoribb oka a diabeteses láb szindróma, a nem traumás eredetű amputációk közel kétharmadát diabeteseseken végzik.<sup>15</sup> A betegek edukációja az amputációk megelőzésének alapköve. Kiemelten fontos a fekély kialakulására hajlamos végtag azonosítása,

rendszeres ellenőrzése és vizsgálata, a megfelelő lábbeli viselete és a fekély megjelenését megelőző tünetek kezelése.<sup>16,17,18</sup> A cukorbetegség szövődményeként kialakuló talpi fekélyek és amputációk közel 50%-a megelőzhető lenne a veszélyeztetett populáció időben történő azonosításával és a megfelelő betegedukációval.<sup>9</sup>

A diabeteses neuropathia, valamint az egyéb microangiopathiás szövődmények prevenciójának és kezelésének alappillére a szénhidrát-anyagcserre egyensúlyban tartása mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegség esetén (ahogyan ezt a UKPDS és DCCT tanulmányok, valamint utánkövetéses vizsgálataik igazolták).<sup>19,20</sup> A talpi fekélyek kezelésének egyik alappillére a tehermentesítés.<sup>21,22,23,24,25</sup> Az Amerikai Podiáter Társaság, az Érsebész Társaság és az Angiológiai Társaság diabeteses talpi fekély esetén elsősorban a végtag tehermentesítését (off-loading) javasolja total contact cast (TCC) vagy fixált bokacsizma alkalmazásával.<sup>26</sup> Sajnálatos módon az érintett betegek gyakran nem használják a fentebb említett eszközöket, továbbá gyakran találkozunk a guideline-okban megfogalmazott ajánlások és a klinikai gyakorlat közötti diszcrepanciával is.<sup>22,23,24,27,28</sup>

A diabeteses neuropathia patogenetikai alapon nyugvó oki terápiájában alkalmazott két szer az alfa-liponsav és a benfotiamin. Fájdalmas neuropathia esetén a kezelés tüneti szerekekkel (pregabalin, gabapentin) is kiegészíthető. A tüneti terápia monoterápiaként való alkalmazása azonban nem ajánlott, mert a fájdalom elfedése mellett magát a kórfolyamatot nem befolyásolja.<sup>29</sup>

Számos közlemény tanulsága szerint a D-vitamin-pótlás jótékony adjuváns terápiának bizonyul a neuropathiás fájdalom csökkentésében és a neuronális destrukció progressziójának megállításában.<sup>30</sup>

Egy 39 beteg bevonásával végzett, placebokontrollált vizsgálat eredményei szerint az érintett végtag tehermentesítése mellett, egyszeri 90 mg intravénás pamidronatterápiában részesülő betegek panaszai (pl. fájdalom, kényelmetlen érzés) szignifikánsan csökkentek a 12 hónapos követési időszak végére a végtag tehermentesítésében szintén részesülő, de placeboterápiát kapott betegekéhez képest.<sup>31</sup>

A betegek kezelése kitartást igényel mind a beteg, mind a kezelőorvos részéről. A társszakkák

szoros együttműködése és a diabetesesláb-ambulanciák létrehozása elengedhetetlen a korszerű, hatékony ellátás biztosítása érdekében. Európa egyes országaiban az elmúlt 10–15 évben a diabeteses láb miatt végzett amputációk száma 37–75%-kal csökkent.<sup>32</sup> A multidiszciplináris látásmódnak és együttműködésnek köszönhetően az amputációk számának csökkenése volt megfigyelhető olyan cukorbeteg esetében, akiknél a betegség kialakulásában vaszkuláris komponens is szerepet játszott.<sup>33,34</sup> A CODE-2 vizsgálat adatai szerint Európában egy cukorbeteg egy évre számított gondozási költségei szövődmények egyidejű fennállása esetén (pl. diabeteses láb szindróma) megsokszorozódnak.<sup>35</sup> Mindezek ismeretében egyértelmű, hogy a diabeteses láb szindróma kialakulásának

prevenciója nem csak az érintett beteg, hanem a társadalom anyagi teherelése szempontjából is kiemelten fontos.<sup>36</sup>

Esetünk jól demonstrálja, hogy a tartósan kedvezőtlen szénhidrátanyagcsere-helyzet már fiatal korban is súlyos szövődményekhez, betegünk esetében Charcot-láb kialakulásához vezethet. Az idejében nem kezelt diabeteses talpi fekélyek következményeként antalgias tartásban használt végtagokon rövid idő alatt maradandó ízületi károsodás, Charcot-deformitás alakulhat ki. Diabeteses betegek figyelmét elsődleges fontosságú felhívunk nem csak a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyban tartására, hanem a neuropathiás fekélyek kialakulásának rizikójára, valamint időben történő szakszerű ellátására is.

#### Irodalom

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
- Kempler P: A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája. *Orvosi Hetilap* 2002; 143: 1113-1120.
- Vági OE, Putz Zs, Istenes I, Körei AE, Hajdú N, Tótok F, et al.: Fájdalmatlan lábgraena háttérben detektált maximális mértékű szenzoros hypaesthesia és tünetmentes, súlyos fokú obliteratív verőérbetegség. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 277-280.
- Vági OE, Putz Zs, Istenes I, Körei AE, Hajdú N, Kempler P: Súlyos fokú disztális szenzoros polyneuropathia következményeként észrevétlenül elszennvedett lábsérülések és annak talaján elvégzett többszörös alsó végtagi amputációk – esetbemutató. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 347-351.
- Jermendy Gy: Diabeteses láb (in: Meskó É, Farsang Cs, Pécsvárad Zs [szerk.]: *Belgyógyászati angiológia*, Melánia Kiadó, Budapest, 1999) pp. 287-292.
- Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, Rayman G: Abnormal LDH flare but normal quantitative sensory testing and dermal nerve fiber density in patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2009; 32:451-455. DOI: 10.2337/dc08-1453
- Sun PC, Kuo CD, Chi LY, Lin HD, Wei SH, Chen CS: Microcirculatory vasomotor changes are associated with severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 270-276. DOI: 10.1177/1479164112465443
- Kempler P: Az osteoporosis és a neuropathia összefüggései. *Kalcium és Csont* 2000; 3: 5-10.
- Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ: The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl 1): 169-178. DOI: 10.1002/dmrr.2740
- Körei AE, Putz Z, Istenes I, Németh N, Martos T, Kempler M et al.: A vékonyrost-neuropathia klinikai jelentősége diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2014; 1: 15-23.
- Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 215-225. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.04.031
- Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al.: Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578-1584. DOI: 10.2337/dc10-0125
- Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME: Difference in presentation of charcot osteoarthropathy in type 1 compared with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1235. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1235-a
- Sámann 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: 557-563. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02435.x
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National diabetes statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005.
- Albers JW, Pop-Busui R: Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 473. DOI: 10.1007/s11910-014-0473-5
- Young MJ, Boulton AJ, McLeod A Williams DR, Sonksen PH: A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-154. DOI: 10.1007/BF00400697
- Scharper NC, Van Netten JJ, Apelquist J, International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF): Prevention and management of foot problems in diabetes: a summery guidance for daily practice 2015, based in the IWGDF guidance documents. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 124: 84-92. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.12.007
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
- Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al.: Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006; 45(Suppl): S1-66. DOI: 10.1016/S1067-2516(07)60001-5
- Bus SA: Priorities in offloading the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl. 1): 54-59. DOI: 10.1002/dmrr.2240
- Cavanagh PR, Bus SA: Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *J Vasc Surg* 2010; 52(Suppl): 375-435. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.06.007

24. Lewis J, Lipp A: Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD002302. DOI: 10.1002/14651858.CD002302.pub2
25. Snyder RJ, Kirsner RS, Warriner RA 3rd, Lavery LA, Hanft JR, Sheehan P: Consensus recommendations on advancing the standar of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56(Suppl): S1-24.
26. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al.: The managemenet of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vasculat Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vascular Surg* 2016; 63(Suppl. 2): 105-125. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003
27. Wu SC, Jensen JL, Weber AK, Robinson DE, Armstrong DG: Use of pressure offloadnig devices in diabetic foot ulcers: do we practice what we preach? *Diabetes Care* 2008; 31: 2118-2119. DOI: 10.2337/dc08-0771
28. Waaijman R, Keukenkamp R, de Haart M, Polomski WP, Noller F, Bus SA: Adherence to wearing prescription custom-made footwear in patients with diabetes at high risk for plantar foot ulceration. *Diabetes Care* 2013; 36: 1613-1618. DOI: 10.2337/dc12-1330
29. Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K, Martos T, Lengyel C, Stirban A, et al.: Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 2013; 19(27): 4981-5007. DOI: 10.2174/13816128113199990310
30. Putz Z, Martos T, Németh N, Körei AE, Szabó M, Vági OE, et al.: D-vitamin és neuropathia. *Orvosi Hetilap* 2013; 154: 2013-2015. DOI: 10.1556/OH.2013.29769
31. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, et al.: Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia* 2001; 44(11): 2032-2037. DOI: 10.1007/s001250100008
32. Vuorisalo S, Venermo M, Lepäntalo M: Treatment of diabetic foot ulcers. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009; 50: 275-291.
33. Aydin K, Isildak M, Karakaya J, Gürlek A: Change in amputation predictors in diabetic foot disease: effect of multidisciplinary approach. *Endocrine* 2010; 38: 87-92. DOI: 10.1007/s12020-010-9355-z
34. Apelqvist J: Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine* 2012; 41: 384-397. DOI: 10.1007/s12020-010-9355-z
35. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C: Assessing the impact of complications on the costs of type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: S13-S17. DOI: 10.1007/s00125-002-0859-9
36. Reiber GE: Diabetic foot care. Financial implication and practice guidelines. *Diabetes Care* 1992; 15(Suppl 1): 29-31. DOI: 10.2337/diacare.15.1.s29