

Anna Korzon-Burakowska¹, Jacek Kot², Marek Przeździak¹,
Sabina Tęcza¹, Grzegorz Michalski³, Ewa Zdybel¹

¹Regionalne Centrum Diabetologii, Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Klinika Medycyny Hiperbarycznej i Ratownictwa Morskiego, Akademickie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej Akademii Medycznej w Gdańsku

³Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Gdańsku

Leczenie zapalenia kości w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej — retrospektywne porównanie skuteczności leczenia chirurgicznego wobec postępowania zachowawczego

Treatment of osteomyelitis in patients with diabetic foot ulcers
— retrospective analysis of surgical and conservative treatment outcomes

STRESZCZENIE

WSTĘP. Zapalenie kości często towarzyszy infekcjom w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej i w znacznym stopniu zwiększa zagrożenie amputacją kończyny. Nie ma zgodności na temat najlepszego sposobu leczenia tego powikłania.

MATERIAŁ I METODY. Autorzy niniejszej pracy porównali wyniki leczenia 31 pacjentów z zapaleniem kości: 16 chorych, u których wykonano resekcję zmienionej kości, oraz 15 pacjentów, których leczono zachowawczo.

WYNIKI. W obu grupach średni wiek pacjentów nie różnił się istotnie. W grupie leczonej zachowawczo wynosił $56,8 \pm 6,9$ roku, w grupie leczonej chirurgicznie $61,6 \pm 10,4$ roku ($p = 0,12$). W czasie trwania cukrzycy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między pacjentami w grupie leczonej chirurgicznie a osobami z grupy leczonej zachowawczo (odpowied-

nio $16,0 \pm 9,9$ roku i $12,8 \pm 6,2$ roku; $p = 0,35$) ani w wyrównaniu cukrzycy ocenianym na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) mierzonej w czasie istnienia owrzodzenia (średnie stężenie HbA_{1c} w grupie leczonej chirurgicznie $8,3\% \pm 1,1$, w grupie leczonej zachowawczo $8,2\% \pm 1,02$; $p = 0,97$). W obu analizowanych grupach całkowity czas gojenia był zbliżony (grupa leczona chirurgicznie — średni czas gojenia $242,0 \pm 133,6$ dnia, grupa leczona zachowawczo — $178 \pm 60,8$ dnia; $p = 0,20$). Stwierdzono natomiast, że efektywny czas gojenia był istotnie krótszy w grupie leczonej chirurgicznie — średni efektywny czas gojenia rany w grupie pacjentów leczonych chirurgicznie wynosił $132,1 \pm 102,2$ dnia (zakres 39–480 dni) i był statystycznie istotnie niższy ($p = 0,004$) niż w grupie leczonej zachowawczo, gdzie wynosił on $178,5 \pm 60,8$ dnia (zakres 108–334 dni)

WNIOSKI. Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego powoduje skrócenie efektywnego czasu gojenia rany, co może sugerować, że resekcja zajętej kości może być bardziej efektywną metodą leczenia. Obserwacja ta wymaga sprawdzenia w prospektywnych badaniach randomizowanych.

Słowa kluczowe: stopa cukrzycowa, zapalenie kości, leczenie chirurgiczne

Adres do korespondencji: Dr med. Anna Korzon-Burakowska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Regionalne Centrum Diabetologii Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7c, 80-211 Gdańsk
e-mail: akorzon@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 4, 183-188

Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 7.06.2004 Przyjęto do druku: 2.07.2004

ABSTRACT

Osteomyelitis is a frequent complication of chronic diabetic foot ulcers which significantly increases the risk of limb amputation. There is controversy as to the best method of treatment for this condition.

In our study we compared the outcomes of surgical and conservative treatment of 31 diabetic patients with foot ulcers and osteomyelitis. There were 16 patients in surgical and 15 in conservative group. Mean age in both groups was similar (56.8 ± 6.9 years in the surgical group and 61.6 ± 10.4 years in the conservative group; $p = 0.12$). Mean diabetes duration did not differ significantly between the groups (surgical group 16.0 ± 9.9 years and 12.8 ± 6.2 years; $P = 0.35$) nor did the diabetes control as assessed by HbA_{1c} level (mean HbA_{1c} level $8.3\% \pm 1.1$ and $8.2\% \pm 1.02$ respectively; $P = 0.97$). The mean total healing time was similar in both treatment groups (surgical group 242.0 ± 133.6 days and conservative group 178 ± 60.8 days; $p = 0.20$). However when we compared the total healing time in conservatively treated group (178.5 ± 60.8 days range 108–334 days) and the healing time of the wound after amputation in surgery patients (132.1 ± 102.2 days, range 39 do 480 days) the post-amputation healing time was significantly shorter ($P = 0.004$). Therefore we concluded that surgical intervention might be the better option for treatment of osteomyelitis in diabetic foot patients. The prospective randomized study is needed to confirm this observation.

Key words: diabetic foot ulcers, osteomyelitis, operative surgical procedure

Wstęp

Zapalenie kości u chorych na cukrzycę stanowi istotny problem kliniczny, ponieważ często towarzyszy ono infekcjom stopy i w znacznym stopniu zwiększa ryzyko amputacji kończyny [1]. W przebiegu poważnych zakażeń nawet w 50–60% przypadków dochodzi do rozwoju zapalenia kości [2]. Jest to spowodowane obecnością neuropatii, miażdżycy naczyń oraz zaburzeń w gojeniu ran obserwowanych w czasie trwania cukrzycy. Zakażenie szerzy się przez ciągłość z tkanek miękkich. Istnieje wiele czynników powodujących rozwój tego powikłania: długi czas trwania owrzodzenia, jego wielkość (powierzchnia przekraczająca kilka cm²) oraz głębokość (> 3 mm) [3]. Rozpoznanie zapalenia kości — zwłaszcza we wczesnym okresie — jest trudne. Wśród ekspertów nie ma zgody, która z metod diagnostycznych jest

najlepsza. Należy pamiętać, że u wielu chorych na cukrzycę ogólnoustrojowe objawy stanu zapalnego, takie jak: leukocytoza, podwyższone OB, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego lub gorączka, mogą nie występować [5]. Z kolei zmiany radiologiczne pojawiają się późno, dlatego w trakcie leczenia owrzodzeń konieczne jest kilkakrotne powtarzanie zdjęć. Szczególnie trudne może być różnicowanie na podstawie zdjęć radiologicznych między zmianami o charakterze neuroartropatii a zapaleniem. Najpewniejszą metodą rozpoznania zapalenia jest biopsja zajętej kości, ponieważ pozwala ona na uzyskanie wiarygodnego wyniku mikrobiologicznego oraz umożliwia ocenę histopatologiczną uzyskanego materiału. Jest to jednak procedura inwazyjna, a ponieważ zapalenie może mieć ograniczony charakter, istnieje ryzyko, że zostanie pobrany fragment kostny z niewłaściwej okolicy. Według niektórych autorów sam fakt uwidocznienia kości w dnie owrzodzenia lub też wyczuwanie kości podczas penetracji rany zgłębnikiem, stanowią wystarczającą podstawę do rozpoznania stanu zapalnego [3, 4]. Inne metody diagnostyczne obejmują badania izotopowe oraz rezonans magnetyczny — są one jednak stosunkowo drogie i również nie zawsze pozwalają na postawienie jednoznacznej diagnozy.

Kontrowersje dotyczą również sposobu leczenia zapalenia kości w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. Zdaniem części autorów najskuteczniejszą metodą terapii jest usunięcie kości objętej procesem zapalnym [6, 7]. Pojawiły się jednak badania, których wyniki sugerują, że leczenie zachowawcze może być równie skuteczne, jak postępowanie chirurgiczne [8–10].

Materiał i metody

Celem pracy było retrospektywne porównanie efektów leczenia zapalenia kości w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej za pomocą dwóch metod: zachowawczej oraz obejmującej interwencję chirurgiczną.

Analizie poddano wyniki leczenia 38 chorych na cukrzycę typu 1 i 2, pozostających pod opieką Poradni Stopy Cukrzycowej Regionalnego Centrum Diabetologii w Gdańsku, u których rozpoznano zapalenie kości w przebiegu przewlekłego owrzodzenia stopy cukrzycowej i u których nie obserwowano postępu gojenia. Zapalenie kości we wszystkich przypadkach rozpoznano na podstawie wyniku badania radiologicznego.

U wszystkich pacjentów podjęto próbę leczenia zachowawczego. Chorych poinformowano o konieczności ograniczenia chodzenia oraz podawano im

antybiotyk drogą doustną. Początkowo podawano antybiotyk o szerokim spektrum działania, a następnie korygowano antybiotykoterapię w zależności od wyników badania bakteriologicznego pobranego materiału, którym był głęboki wymaz lub aspirat z rany.

U wszystkich pacjentów stwierdzano cechy polineuropatii cukrzycowej.

W przypadku 18 chorych, u których dotychczasowe leczenie zachowawcze okazało się mało skuteczne, zastosowano leczenie chirurgiczne — resekcją zajętej kości. Pozostałe 20 osób nie wyraziło zgody na interwencję chirurgiczną i kontynuowało leczenie zachowawcze.

W grupie chorych poddanych resekcji kości było 9 pacjentów z klinicznymi cechami niedokrwienia kończyn dolnych (brak tętna na tętnicy grzbietowej stopy, istotne zwężenia naczyń w badaniu dopplerowskim), a wśród osób leczonych zachowawczo w 10 przypadkach wykazano cechy niedokrwienia. Jedynie 4 z tych 19 pacjentów zakwalifikowano do zabiegu rewaskularyzacji.

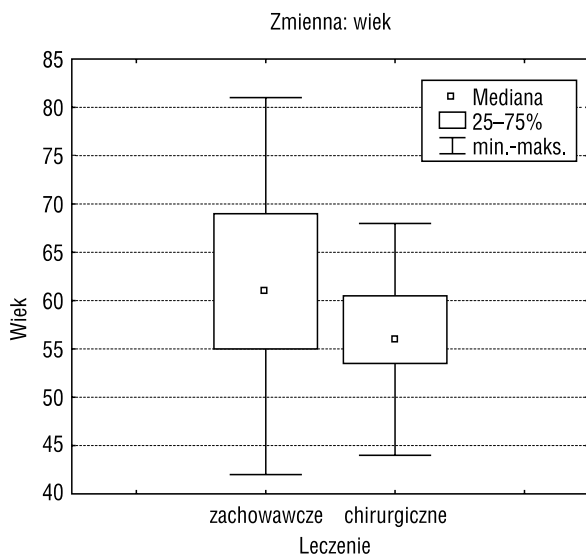
Za zagojone uważano owrzodzenie, które uległo całkowitej epitelializacji. W obserwowanej grupie 38 pacjentów zagojenie stwierdzono u 31 chorych; wśród chorych leczonych chirurgicznie — w 16 przypadkach (88%), w grupie kontynuującej leczenie zachowawcze — w 15 przypadkach (75%). Dalszej analizie statystycznej poddano grupę pacjentów, u których doszło do zagojenia rany.

W ocenie skuteczności leczenia między dwiema grupami, oprócz danych demograficznych, porównywano także całkowity czas gojenia rany mierzony od początku wystąpienia owrzodzenia do uzyskania całkowitej epitelializacji oraz czas antybiotykoterapii. Ponadto, aby porównać skuteczność leczenia, oceniano tak zwany efektywny czas gojenia rany równy całkowitemu czasowi gojenia w grupie pacjentów leczonych zachowawczo. Natomiast w grupie pacjentów operowanych czas ten mierzono od momentu wykonania operacji do chwili uzyskania całkowitej epitelializacji rany.

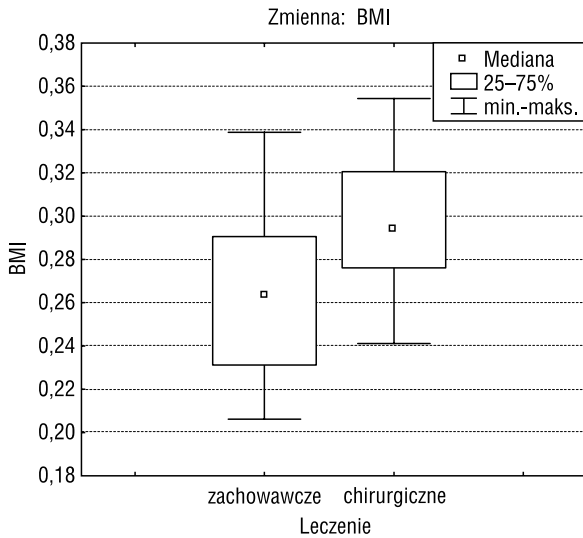
Do analizy statystycznej wykorzystano test Yatesa dla zmiennych jakościowych oraz nieparametryczny test Manna-Whitneya dla zmiennych ilościowych. Analizę wieloczynnikową przeprowadzono metodą Coxa standardową i krokowo postępującą. W wynikach podano wartości średnie i odchylenie standardowe oraz obliczone poziomy istotności weryfikowanych hipotez statystycznych, wartości $p < 0,05$ interpretowano jako znamienne statystycznie. Obliczenia przeprowadzono z użyciem pakietu oprogramowania statystycznego Statistica for Windows wersja 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Wyniki

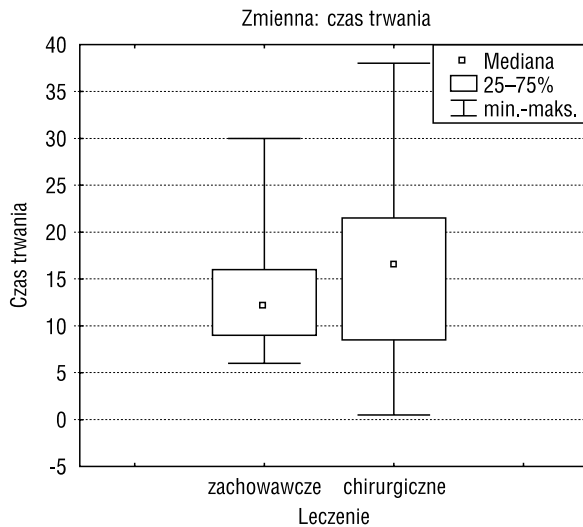
Wśród 31 analizowanych pacjentów było 11 kobiet oraz 20 mężczyzn. W grupie leczonej zachowawczo przeważały kobiety (60%), w grupie leczonej chirurgicznie dominowali mężczyźni (88%). Nie obserwowano znamiennej statystycznie różnicy między częstością poszczególnych typów cukrzycy w obu grupach. Wśród pacjentów leczonych chirurgicznie było 4 chorych na cukrzycę typu 1 i 12 chorych na cukrzycę typu 2, a w grupie leczonej zachowawczo odpowiednio 2 i 13 chorych; $p = 0,36$. Wiek chorych w obu grupach wahał się w granicach 42–81 lat (średnio $59,1 \pm 9,0$ roku). Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic w średnim wieku chorych, między grupą leczoną zachowawczo a grupą leczoną chirurgicznie (odpowiednio $56,7 \pm 6,8$ i $61,6 \pm 10,4$; $p = 0,12$) (ryc. 1). Pacjenci w grupie leczonej chirurgicznie charakteryzowali się większym wskaźnikiem masy ciała w porównaniu z osobami leczonymi w sposób zachowawczy ($29,8 \pm 0,013$ vs. $26,5 \pm 0,03$; $p = 0,007$) (ryc. 2). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie trwania cukrzycy między pacjentami w grupie leczonej chirurgicznie a osobami z grupy leczonej zachowawczo (odpowiednio $16,0 \pm 9,9$ roku i $12,8 \pm 6,2$ roku; $p = 0,35$) (ryc. 3). Nie było również różnicy w wyrównaniu cukrzycy ocenianym na podstawie stężenia HbA_{1c} mierzonych w czasie istnienia owrzodzenia (średnie stężenie HbA_{1c} w grupie leczonej chirurgicznie $8,3\% \pm 1,1$, w grupie leczonej zachowawczo $8,2\% \pm 1,02$; $p = 0,97$) (ryc. 4).



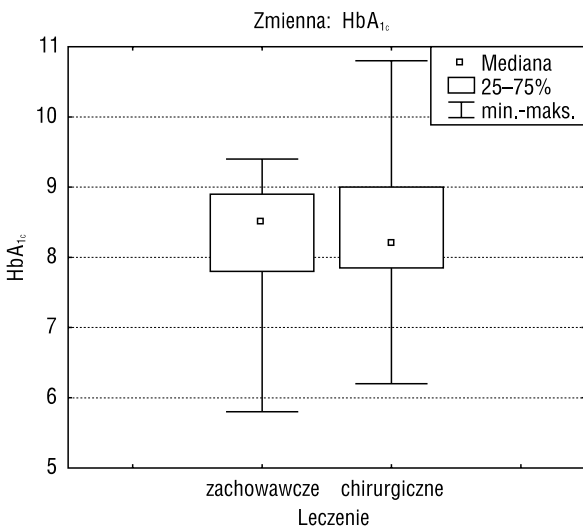
Rycina 1. Różnicowanie grup pod względem wieku



Rycina 2. Różnice wskaźnika masy ciała (BMI) między grupami



Rycina 3. Różnice czasu trwania cukrzycy między grupami

Rycina 4. Różnice stężenia HbA_{1c} między grupami

W obu grupach częstość niedokrwienia kończyn dolnych była podobna (grupa leczona chirurgicznie — 56,2%, grupa leczona zachowawczo — 66,6% przypadków; $p = 0,41$).

Nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic między grupami w czasie całkowitego gojenia rany [grupa leczona chirurgicznie — średni czas gojenia $242,0 \pm 133,6$ dnia (mediana 200 dni), grupa leczona zachowawczo $178,5 \pm 60,8$ dnia (mediana 167 dni; $p = 0,20$)]. Stwierdzono natomiast istotne różnice pod względem czasu antybiotykoterapii, który w grupie leczonej chirurgicznie wynosił średnio $104,8 \pm 27,3$ dnia (mediana 109 dni), a w grupie leczonej zachowawczo był o około 20% krótszy i wynosił $87,7 \pm 18,8$ dnia (mediana 88 dni; $p = 0,012$).

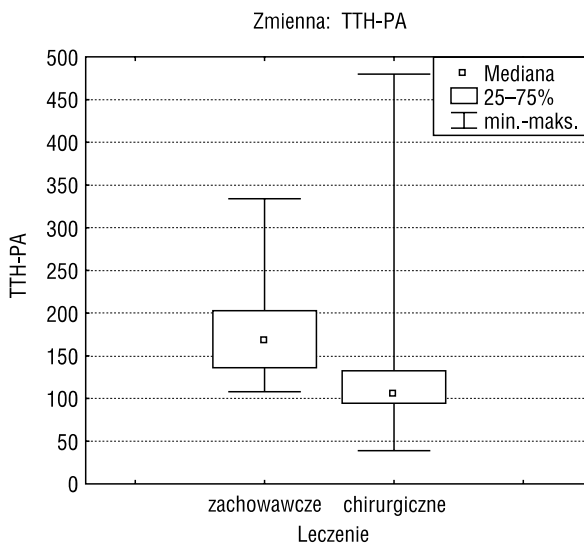
Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej wymienionych powyżej parametrów: płci, faktu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, wieku, wskaźnika masy ciała, czasu trwania cukrzycy oraz stężenia HbA_{1c}, nie stwierdzono metodą standardową oraz metodą analizy krokowo postępującej istotnego statystycznie niezależnego wpływu analizowanych parametrów na całkowity czas gojenia ($p > 0,05$). Najbliższej znamienności statystycznej był fakt przeprowadzenia operacji (dodatnia zależność między leczeniem chirurgicznym a całkowitym czasem gojenia, OR 1,37, 95% CI 0,96–1,95; $p = 0,08$).

Analizie poddano również efektywny czas gojenia (całkowity czas gojenia w grupie leczonej zachowawczo oraz czas gojenia po wykonaniu zabiegu chirurgicznego w grupie poddanej resekcji kości). Średnia efektywnego czasu gojenia rany w grupie pacjentów leczonych chirurgicznie wynosiła $132,1 \pm 102,2$ dni (mediana 105,5 dnia, zakres 39–480 dni) i była statystycznie istotnie niższa ($p = 0,004$) niż w grupie leczonej zachowawczo, gdzie średnia wynosiła $178,5 \pm 60,8$ dnia (mediana 165,0 dni, zakres 108–334 dni) (ryc. 5). Także w analizie wieloczynnikowej prowadzonej metodą krokowo postępującą uwidoczniło statystycznie istotny wpływ postępowania chirurgicznego (operacji) na skrócenie efektywnego czasu gojenia rany (OR 0,67, 95% CI 0,47–0,95; $p = 0,04$).

Dyskusja

Infekcje tkanek stóp stanowią poważny i złożony problem u chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2, u których występują owrzodzenia stóp. Przewlekłe owrzodzenia mogą prowadzić do rozwoju zapalenia kości.

Leczenie zapalenia kości u chorych na cukrzycę jest trudne. Istnieją kontrowersje, która z metod jest



Rycina 5. Różnice czasu efektywnego gojenia między grupami

lepsza: zachowawcza czy chirurgiczna, ponieważ brakuje prospektywnych, randomizowanych badań, odnoszących się do tego zagadnienia. Niektórzy autorzy zalecają przewlekłą antybiotykoterapię [11], według innych tak zwane konserwatywne zabiegi chirurgiczne, polegające na resekcji objętej zapaleniem kości, przynoszą dobre efekty [12]. W niniejszej pracy podjęto próbę porównania tych dwóch metod leczenia.

Zapalenie kości rozpoznawano na podstawie zdjęć radiologicznych, a mianowicie obecności zmian litycznych, resorpcji lub nadżerek warstwy korowej zajętej kości. Chociaż biopsja jest najpewniejszą metodą diagnostyczną, według niektórych autorów owrzodzenia o umiarkowanej głębokości oraz zmiany z uwidocznieniem kości należy leczyć jak zapalenie kości ze względu na dużą częstość tego powikłania [13]. Trzeba jednak pamiętać, że zapalenie kości u chorych na cukrzycę należy zawsze różnicować z osteopatią [14], dlatego dodatkowo brano pod uwagę cechy kliniczne, takie jak: głębokość owrzodzenia, czas jego trwania oraz lokalizację [3].

Nie stwierdzono między grupami statystycznie istotnej różnicy dotyczącej częstości zagojonych owrzodzeń, ale odsetek pacjentów, u których doszło do zagojenia rany, był wyższy w grupie leczonej chirurgicznie. Interpretacja tego wyniku jest trudna z uwagi na niewielką liczebność badanej grupy.

W analizowanej grupie badanych było łącznie 12 pacjentów z cechami niedokrwienia, a tylko 4 zostało zakwalifikowanych do zabiegu rewaskularyzacji. Niedokrwienie stanowi istotny czynnik, który wpływa na gojenie ran [15]. Niewielką liczbę zabiegów rewaskularyzacji można prawdopodobnie tłumaczyć faktem, że u chorych na cukrzycę dominują

zmiany w małych naczyniach uważane za nieoperacyjne. Często obserwuje się zamknięcie na poziomie tętnicy piszczelowej, co wymaga wykonania zabiegu omijającego do tętnicy grzbietowej stopy. Jednak zabiegi takie przeprowadza się rzadko.

Całkowity czas gojenia w obu grupach był zbliżony — w grupie leczonej chirurgicznie wynosił 242 dni (ok. 8 mies.), a w grupie leczonej zachowawczo 178 dni (ok. 6 mies.). Są to okresy krótsze niż przedstawione przez A. Foster i wsp. (odpowiednio: 11,5 mies. i 19 mies.) [16]. W pracy tej brakuje jednak określenia kryteriów zagojenia rany. W pracy Ha Van i wsp., w której — podobnie jak w przedstawionej — kryterium zagojenia określono jako epitelizację owrzodzenia [12], całkowity czas gojenia był krótszy niż u Foster i wsp. i wynosił w grupie leczonej zachowawczo 15,4 miesiąca, a w grupie leczonej chirurgicznie 6 miesięcy.

Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej wymienionych powyżej parametrów: płci, faktu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, wieku, wskaźnika masy ciała, czasu trwania cukrzycy oraz stężenia HbA_{1c}, nie stwierdzono istotnego statystycznie niezależnego wpływu analizowanych parametrów na całkowity czas gojenia.

W analizie wieloczynnikowej dotyczącej całkowitego czasu gojenia najbliższej znamienności statystycznej był jednak fakt zabiegu chirurgicznego.

Porównanie czasu gojenia od chwili amputacji (czyli czasu gojenia rany poamputacyjnej) oraz całkowitego czasu gojenia w grupie leczonej zachowawczo wskazuje, że czas gojenia rany po zabiegu operacyjnym był istotnie krótszy. Może to sugerować, iż wcześniejsza interwencja chirurgiczna spowodowałaby skrócenie całkowitego czasu gojenia. Czas gojenia rany poamputacyjnej w badanej grupie chorych (ok. 4,4 mies.) był zbliżony do wyników uzyskanych przez Foster i wsp. (4,3 mies.).

Dłuższy czas antybiotykoterapii w grupie leczonej chirurgicznie w porównaniu z grupą lezoną zachowawczo (odpowiednio: 104 i 87 dni) można tłumaczyć dłuższym całkowitym czasem gojenia rany w tej grupie pacjentów oraz faktem, że pacjenci po zabiegu chirurgicznym kontynuowali farmakoterapię.

W literaturze nie ma zgodności na temat zalecanego czasu antybiotykoterapii w zapaleniu kości u chorych na cukrzycę. Jak wynika z dostępnych prac, średni czas trwania antybiotykoterapii w poważnych infekcjach wynosi 2–12 tygodni, a nawet 6 miesięcy [8, 14, 17–20].

Wszyscy pacjenci, u których dzięki leczeniu zachowawczemu uzyskano regresję zmian zapalnych kości, powinni być dalej obserwowani, ponieważ taki sposób terapii nie zapobiega nawrotom [21].

Wnioski

1. Nie obserwowano wpływu analizowanych czynników: płci, faktu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, wieku, wskaźnika masy ciała, czasu trwania cukrzycy oraz stężenia HbA_{1c} na całkowity czas gojenia.
2. Stwierdzono, że przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego powoduje skrócenie efektywnego czasu gojenia rany, co może sugerować, że resekcja zajętej kości stanowi efektywniejszą metodę leczenia.
3. Konieczne jest przeprowadzenie obserwacji propektywnej z randomizacją chorych do obu grup terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Balsells M. i wsp.: Prevalence of osteomyelitis in non-healing diabetic foot ulcers, usefulness of radiologic and scintigraphic findings. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1997; 38: 123–127.
2. Wróbel J.S., Connolly J.E.: Making the diagnosis of osteomyelitis. The role of prevalence. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 1998; 88: 337–343.
3. Newman L.G., Walter J., Palestro C.J. i wsp.: Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers: diagnosing and monitoring by leukocyte scanning with insulin In 111 oxyquinolone. *JAMA* 1991; 266: 1246–1251.
4. Grayson M.L., Gibbons G.W., Balogh K., Levin E., Karchner A.W.: Probing to bone in infected pedal ulcers — a clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995; 273: 721–723.
5. Eneroth M., Apelqvist J., Stenstrom A.: Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int.* 1997; 18: 716–722.
6. Armstrong D.G., Lavery L.A., Scharfetter M.: Leucocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J. Foot Ankle Surg.* 1996; 35: 280–283.
7. Johnson M.K., Rybczyński J., Kanat I.O.: Hallux amputation for diabetic osteomyelitis. *J. Foot Surg.* 1987; 26: 141–148.
8. Venkatesan P., Lawn S., Macfarlane R.M., Fletcher E.M., Finch R.G., Jeffcoat W.J.: Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet. Med.* 1997; 14: 487–490.
9. Pitted D., Wyssa B., Herter-Clavel C., Kursteiner K., Vaucher J., Lew P.D.: Outcome of diabetic foot infections treated conservatively. A retrospective cohort study with long term follow-up. *Arch. Int. Med.* 1999; 159: 851–856.
10. Bamberger D.M., Duvas G.P., Gerding D.N.: Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Am. J. Med.* 1987; 83: 653–659.
11. Caputo G.M., Cavanagh P.R., Ulbrecht J.S., Gibbons G.W., Karchner A.W.: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 854–860.
12. Ha Van G., Siney H., Danan J.P., Sachon C., Grimaldi A.: Treatment of osteomyelitis in diabetic foot. *Diabetes Care* 1996; 19: 1257–1260.
13. Newman L.G.: Imaging techniques in the diabetic foot. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* 1995; 12: 75–86.
14. Lipsky B.A., Pecoraro R.F., Harley J.D., Jacobson A.F., Ahroni J.H., Peugeot R.L.: Foot bone lesion in diabetic patients: diagnosis and natural history. *Diabetes* 1991; 40 (supl.): 553A.
15. Hill S.L., Holtzman G.I., Buse R.: The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am. J. Surg.* 1999; 177: 282–286.
16. Foster A., Bates M., Doxford M.S. i wsp.: Surgery or conservative care for the chronic diabetic foot ulcer complicated by osteomyelitis? (Streszczenie. General Program Joint Meeting Neurodiab, Diabetic foot study group of the EASD, Fiuggi 2000).
17. International Consensus on Antimicrobial Therapy of the Infected Diabetic Foot.
18. Grayson M.L., Gibbons G.W., Habershaw G.M. i wsp.: Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb threatening foot infections in diabetic patients. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 683–693.
19. Lipsky B.A., Baker P.D., Landon G.C., Fernau R.: Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parenteral-to oral regimens. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24: 643–648.
20. Lipsky B.A.: Evidence-based antibiotic therapy for diabetic foot infections FEMS. *Immunol. Med. Microbiol.* 1999; 26: 267–276.
21. Cierny G., Mader J.T., Pennik J.J.: A clinical staging system of adult osteomyelitis. *Contemporary Orthopaedics* 1985; 10: 17–37.