



Facteurs de risque des amputations majeures du membre inférieur chez les patients diabétiques hospitalisés pour pied diabétique

Risk factors for major lower limb amputations in diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcer

Fatma Chaker, Nadia Khessairi, Meriem Yazidi, Ibtissem Oueslati, Mélina Chihaoui

Service d'endocrinologie, Hôpital La Rabta / Faculté de médecine de Tunis. Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

Introduction: Les amputations du pied chez le diabétique sont responsables d'une morbi-mortalité post opératoire élevée.

Objectif : étudier les facteurs de risque des amputations majeures du membre inférieur chez les patients diabétiques hospitalisés pour pied diabétique.

Méthodes : C'était une étude rétrospective descriptive incluant les patients diabétiques hospitalisés au service d'endocrinologie la Rabta pour prise en charge d'une lésion du pied infectée. Les patients étaient répartis selon la prise en charge en groupe 1 : Amputation majeure du membre inférieur et groupe 2 : Amputation au dessous de la cheville ou traitement conservateur.

Résultats : Cent vingt patients ont été inclus. L'âge moyen était de $59 \pm 11,9$ ans. Vingt et un patients (17,5%) ont eu une amputation majeure (groupe 1). L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et les gangrènes étaient significativement plus fréquentes dans le groupe 1. L'étendue des lésions > 2 cm et la fréquence de l'ostéite étaient comparables entre les deux groupes. La fréquence de l'hyperleucocytose et la CRP moyenne étaient significativement plus élevées dans le groupe 1. L'antibiothérapie prescrite au cours de l'hospitalisation était ciblée dans 30% des cas dans le groupe 1 versus 12,9% dans le groupe 2 ($p=0,05$). En analyse multivariée, l'AOMI, les gangrènes et la durée d'évolution du diabète étaient des facteurs prédictifs indépendants des amputations majeures.

Conclusion : Certains facteurs de risque associés aux amputations majeures sont modifiables comme l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Une étude plus large et prospective permettrait une meilleure analyse des facteurs prédictifs des amputations majeures.

Mot clés : Pied diabétique- Infection- Amputation - Facteurs de risque

ABSTRACT

Background: Amputations in diabetes patient lead to high postoperative morbidity and mortality

Aim: to identify the risk factors for major lower limb amputations in diabetic patients hospitalized in endocrinology department.

Methods: It was a descriptive retrospective study including diabetic patients hospitalized in the endocrinology department of the Rabta Hospital for management of an infected foot lesion. We distributed the patients into 2 groups: group 1: patients with major amputation of the lower limb and group 2: patients who have had an amputation below the ankle or who had a conservative treatment.

Results: One hundred and twenty patients were included. The mean age was 59 ± 11.9 years [28-97]. Twenty one (17.5%) patients had a major amputation (group 1). The frequency of obliterating arterial disease and gangrenes of the lower limbs were significantly higher in group 1. The extent of lesions > 2 cm and the frequency of osteitis were comparable between the two groups. The frequency of hyperleukocytosis and mean C reactive protein were significantly higher in group 1. Antibiotic therapy prescribed during hospitalization was targeted in 30% of cases in group 1 versus 12.9% in group 2 ($p = 0.05$). Obliterating arterial disease, gangrenes and long duration of diabetes were independant risk factors significant on binary regression analysis.

Conclusion: Some risk factors associated with major amputations are modifiable, such as arteriopathy obliterating of the lower limbs. A larger and prospective study would allow a better analysis of the predictive factors of major amputations.

Key-words : Diabetic foot - Infection - Amputation - Risk factors

Correspondance

Fatma Chaker

Hôpital la Rabta / Faculté de médecine de Tunis. Université Tunis El Manar

E-Mail : fatmachaker@yahoo.fr

INTRODUCTION

La prévalence du diabète est en ascension croissante partout dans le monde. Le diabète est responsable d'une grande morbi-mortalité cardiovasculaire et constitue la première cause des plaies chroniques du pied. Les lésions du pied sont responsables d'une grande morbidité qui pèse sur la société, de part le coût des soins et l'absentéisme professionnel [1]. Certains types de lésions constituent une urgence médicochirurgicale et conduisent à des amputations d'étendue variable. Les amputations majeures, incluant des amputations au-dessus et au-dessous du genou, sont particulièrement handicapantes, puisqu'elles sont responsables d'une mortalité post opératoire plus élevée, d'une instabilité fonctionnelle et d'un sentiment d'incapacité [2]. Certaines études multicentriques ont identifié des facteurs de risque d'amputations majeures chez les patients diabétiques qui sont hospitalisés pour pied diabétique comme le sexe masculin, la durée d'évolution du diabète, le siège de la lésion à l'arrière pied et le syndrome inflammatoire biologique [2,3,4]. Les conditions socioéconomiques et par conséquent le retard de prise en charge ont également été impliqués dans le recours à des amputations majeures du membre inférieur [5]. L'objectif de cette étude était d'étudier les facteurs de risque des amputations majeures du membre inférieur chez les patients diabétiques hospitalisés dans un service d'endocrinologie pour pied diabétique.

MÉTHODES

L'étude était rétrospective descriptive. Nous avons inclus tous les patients diabétiques hospitalisés au service d'endocrinologie la Rabta entre janvier 2015 et septembre 2020 pour prise en charge d'une lésion infectée du pied définie par la présence de signes inflammatoires locaux et une CRP > 10 mg/l. Nous avons exclu les lésions secondaires à une brûlure ou un érysipèle, les patients sortis contre avis médical ou transférés avant la fin des soins. l'examen clinique, d'une systématique. Nous avons relevé les données cliniques et para cliniques et le traitement pour chaque patient. Le diagnostic d'AOMI était retenu sur les antécédents de revascularisation au niveau des membres inférieurs, l'abolition des poulx à la palpation ou sur les explorations radiologiques (doppler artériel ou l'angiographie

des membres inférieurs). Le diagnostic d'ostéite a été retenu à la radiographie devant une ostéolyse ou un aspect irrégulier de la corticale en regard de la lésion du pied.

Au terme de la prise en charge, nous avons réparti les patients en 2 groupes : groupe 1 : les patients qui ont eu une amputation majeure du membre inférieur définie par une amputation au dessus de la cheville et groupe 2 : les patients qui ont eu une amputation au dessous de la cheville ou ceux qui ont bénéficié d'un traitement conservateur. Nous avons comparé les 2 groupes en fonction des données cliniques et para cliniques, le traitement prescrit pendant l'hospitalisation.

Analyse statistique : En analyse univariée, nous avons utilisé le test χ^2 avec correction de Fisher pour comparer les variables qualitatives, le test t de Student pour comparer les variables quantitatives ou les tests non paramétriques (test de Mann-Whitney) pour comparer les variables quantitatives en cas d'effectifs de moins de 30. Afin de déterminer les facteurs indépendants prédictifs des amputations majeures, une analyse multivariée par régression logistique binaire a été réalisée, incluant les variables dont le seuil de signification était inférieur à 0,2 en analyse univariée. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Au cours de la période allant de janvier 2015 à Janvier 2020, 399 patients diabétiques ont été hospitalisés au service d'endocrinologie de l'hôpital la Rabta pour prise en charge d'une lésion du pied. Après exclusion des patients ayant des lésions du pied non infectées et les patients transférés à une autre structure, nous avons inclus 120 patients : 95 hommes et 25 femmes. L'âge moyen était de $59 \pm 11,9$ ans [28-97]. Il s'agissait d'un diabète de type 2 dans 94 cas (78,3%). La durée moyenne du diabète était de $16 \pm 8,6$ ans [1-36]. Les principales lésions du pied étaient réparties comme suit : gangrène humide dans 19,2% des cas, une gangrène sèche dans 11,7% des cas, un mal perforant plantaire dans 22,5% des cas, un moignon d'amputation dans 13,3% des cas et une plaie accidentelle dans 13,3% des cas. Le prélèvement bactériologique local a été réalisé chez 29 patients (24,6%). L'antibiothérapie de première intention était l'association : Amoxicilline-Acide clavulanique et acide fusidique dans 42,7 % des cas. Sur

les 120 patients, 47 (39,2%) ont eu une amputation. Vingt et un patients (17,5%) ont eu une amputation majeure (groupe 1) dont 8 amputations de cuisse et 99 patients ont eu une amputation mineure ou un traitement conservateur (groupe 2) (figure 1).

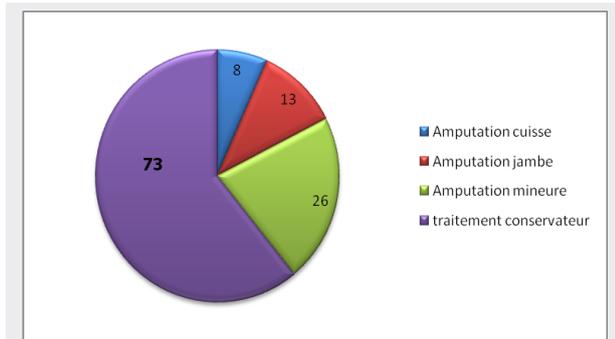


Figure 1. Répartition des patients selon la prise en charge et le niveau de l'amputation.

La répartition selon l'âge et le sexe était comparable entre les 2 groupes. Le niveau socioéconomique et intellectuel et les antécédents d'amputation au niveau des membres inférieurs étaient comparables entre les deux groupes. La fréquence d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) était significativement plus élevée dans le groupe 1 ($p=0,006$) avec un OR à 4,27 [1,4-12,7]. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le type, l'ancienneté et le traitement du diabète (Tableau 1). La fréquence de la fièvre et de la cétose à l'admission étaient comparables. Le siège à l'arrière pied des lésions n'était pas associé aux amputations majeures. L'étendue des lésions > 2cm était retrouvée dans 95,2% des cas dans le groupe 1 versus 76,5% des cas dans le groupe 2 ($p=0,07$). La gangrène était significativement associée aux amputations majeures: OR=8,5 (IC : à 95% : 2,8-25) (Tableau 2). Concernant les paramètres biologiques, la CRP moyenne était significativement plus élevée dans le groupe 1. L'hyperleucocytose était significativement associées aux amputations majeures : OR=6 (IC à 95% : 1,3-27). La glycémie capillaire à l'admission et les autres paramètres biologiques étaient comparables entre les 2 groupes (tableau 2). La présence d'ostéite était comparable entre les deux groupes (15% versus 13,5%, $p=1$). L'antibiothérapie prescrite au cours de l'hospitalisation était ciblée dans 30% des cas dans le groupe 1 versus 12,9% dans le groupe 2 ($p=0,05$). L'antibiothérapie de première intention était l'association : Amoxicilline-Acide clavulanique et acide fusidique dans 42,9% des cas dans le groupe 1 versus 44,8% dans le groupe 2 ($p=0,87$).

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques des patients : amputations majeures (groupe 1) versus amputations mineures ou traitement conservateur (groupe 2).

	Groupe 1 N=21	Groupe 2 N=99	p
Sexe masculin (%)	90	76	0,23
Age (années)	61,6±14,5	58,4±11	0,33
Niveau socioéconomique bas (%)	65	45,7	0,11
Niveau intellectuel : analphabète/primaire (%)	70,6	69,4	0,92
Tabagisme (%)	47,6	39,8	0,5
Obésité (%)	11,1	26,3	0,23
HTA (%)	47,6	46,9	0,95
Type de diabète (%)	Type 1 27,8 Type 2 72,2	12 88,2	0,08
Durée d'évolution du diabète (années)	19,1±10	15,3±8	0,15
Traitement du diabète (%)	ADO 29,4 Insuline 70,6	27,9 72,1	0,9
Antécédents d'amputation aux membres inférieurs (%)	47,6	29,1	0,11
Insuffisance coronaire (%)	14,3	22,2	0,56
Artérite oblitérante des membres inférieurs (%)	75	41,2	0,006
Rétinopathie diabétique (%)	80	79,1	1
Néphropathie diabétique (%)	65	58,8	0,6
Neuropathie diabétique (%)	72,2	68	0,13

HTA : hypertension artérielle ADO : antidiabétiques oraux

Tableau 2. comparaison des données cliniques et paracliniques : Amputations majeures (groupe 1) versus amputations mineures ou traitement conservateur (groupe 2).

	Groupe 1 N=21	Groupe 2 N=99	p
Taille (m)	1,72	1,69	0,18
IMC (Kg/m ²)	24,1±3,5	26,6±5,2	0,08
Déformation des pieds (%)	9,5	23,4	0,13
Type de lésion (%)	Gangrène 75 Autres lésions 25	26 74	<0,001
Etendue de la lésion > 2cm (%)	95,2	76,5	0,07
Siège de la lésion à l'arrière pied (%)	21,1	7,4	0,08
Fièvre (%)	35,3	28,4	0,56
Glycémie capillaire (g/l)	3,2±1,8	2,8±1,2	0,39
Cétose (%)	15	13,5	1
CRP (mg/l)	199,5±128	109,8±83	0,003
Hyperleucocytose (%)	90,5	59,8	0,01
Hémoglobine (g/dl)	10±1,9	10,9±1,9	0,06
Plaquettes	408±197	323±135	0,07
HbA1c (%)	10,4±2	10,3±1,9	0,91
Osmolarité plasmatique (mosm/l)	296±12	297±9	0,42
Clairance de la créatinine (ml/mn/1,73 m ²)	70,1±34	74,8±33	0,63

IMC : Indice de masse corporelle.

En analyse multivariée, l'AOMI, la gangrène et la durée d'évolution du diabète étaient des facteurs prédictifs indépendants des

amputations majeures des membres inférieurs avec des OR ajustés respectifs à 43, 16 et 1,13 (tableau 3).

Tableau 3. Étude des facteurs prédictifs des amputations majeures en analyse multivariée.

	p en analyse univariée	OR Brut (IC 95%)	p en analyse multivariée	OR Ajusté (IC 95%)
Niveau socioéconomique bas:	0,11	-	0,39	-
Antécédents d'amputation aux membres inférieurs	0,11	-	0,6	-
Type de diabète	0,08	-	0,99	-
Durée d'évolution du diabète	0,15	-	0,04	1,13 [1,04-1,28]
AOMI	0,006	4,2 [1,4-12,7]	0,01	43 [1,8-1024]
Neuropathie diabétique	0,13	-	0,95	-
Déformation des pieds	0,13	-	0,29	-
Type de lésions : Gangrène	<0,001	8,5 [2,8-25]	0,01	16 [1,65-161]
Etendue > 2cm	0,07	-	0,6	-
Siège de la lésion à l'arrière pied	0,08	-	0,07	-
CRP (mg/l)	<0,001	9,6 [3,2-28]	0,08	-
Hyperleucocytose	0,01	6 [1,3-27]	0,11	-

AOMI : Artérite oblitérante des membres inférieurs.

DISCUSSION

Nous avons trouvé une association significative entre la fréquence de l'AOMI, la durée d'évolution du diabète et la gangrène et les amputations majeures du membre inférieur.

Notre étude a été réalisée dans un centre hospitalier habitué à la prise en charge des pieds diabétiques [6]. A travers cette étude nous avons analysé un nombre assez important de variables afin d'identifier les facteurs de risque des amputations majeures. Cependant, l'effectif des patients inclus sur une période de 5 ans reste modéré. Nous n'avons inclus que les patients hospitalisés au service d'endocrinologie. Les patients pris en charge d'emblée dans les services de chirurgie n'ont pas été inclus. Le caractère rétrospectif ne nous a pas permis d'analyser certains facteurs comme les antécédents d'hospitalisation pour pied diabétique, la participation antérieure à une séance d'éducation sur la prévention des lésions du pied, le stade d'AOMI et certains paramètres biologiques comme le bilan lipidique, l'albuminémie et la culture bactérienne chez tous les patients.

Près de la moitié des patients diabétiques amputés nécessiteraient une seconde amputation et 75% décèderaient dans les 1 à 3 ans après la première amputation [7]. Le recours aux amputations chez les diabétiques pris en charge en milieu hospitalier varie au cours du temps et selon le centre de soin entre 10 et 50% [1-3,5,8]. Une étude allemande a rapporté que le taux d'amputations majeures était significativement plus bas dans un centre de soin

structuré et multidisciplinaire versus un centre régional [9].

L'association entre les caractéristiques démographiques et les amputations a été largement étudiée. Il n'y avait pas d'association significative entre l'âge et le recours aux amputations majeures des membres inférieurs dans la plupart des études, tout niveau d'amputation confondu [2,3, 10-15]. Une étude Tunisienne menée dans un service de chirurgie a cependant rapporté que l'âge supérieur à 65ans était le seul facteur de risque indépendant prédictif d'amputation majeure [16].

Le risque serait multiplié par 1,3 à 2,5 par rapport aux femmes [13,14,17]. Ceci est probablement expliqué par la fréquence plus élevée de certains facteurs de risque d'athérosclérose chez l'homme. Cependant, le tabagisme, l'HTA et l'obésité étaient rarement rapportés comme facteur prédictif des amputations majeures [12,13,15,18].

Des niveaux socioéconomiques et intellectuels bas augmentent souvent le risque de recours aux amputations majeures. Dans une étude transversale brésilienne menée sur 214 patients, le niveau intellectuel bas et le revenu inférieur au salaire minimum étaient des facteurs prédictifs d'amputation tout niveau confondu [12]. L'ancienneté du diabète et le mauvais équilibre glycémique étaient également souvent corrélés aux amputations des membres inférieurs [11,12,15,18-21].

Plusieurs études ont identifié la neuropathie périphérique comme facteur de risque des ulcères du pied [2,5], des amputations des membres inférieurs [3,15,17,20] et en particulier des amputations majeures [12,14,22]. Les pieds à risque stade 4 et 5 de Wagner ou stade 3 selon la classification de l'international Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) [23] étaient les plus corrélés aux amputations majeures [12,14,15,17]. L'intervention d'un podologue au moment de la prise en charge initiale des patients diabétiques était associée à un risque significativement moins élevé d'amputations (Risque relatif à 0.69, IC 95% :0.54– 0.89) et d'amputations majeures des membres inférieurs (Risque relatif à 0.45, IC 95% : 0.23–0.90) [24].

L'AOMI est le facteur le plus fréquemment associé aux amputations [3,11,16,22,25]. Cependant, les critères diagnostiques de l'AOMI variaient selon les études allant des claudications intermittentes et des index bras cheville pathologiques aux thromboses artérielles objectivées au doppler couleur ou à l'angiographie artérielle.

L'insuffisance rénale est aussi considérée comme un facteur de risque d'amputation [3,10-12,16]. Deux études ont identifié le recours à l'hémodialyse comme facteur prédictif des amputations majeures avec des OR de 2,4 et 8,6 [11, 18].

Le siège des lésions à l'arrière pied, plus pourvoyeux d'extension de l'infection à la cheville, est prédictif d'amputations majeures et même de mortalité [18,25,26]. Par contre la relation entre la taille des lésions et le risque d'amputation majeure est controversée [21,25]. La taille des lésions n'était pas corrélée aux amputations majeures dans notre série.

Le type de lésion constitue un facteur de risque déterminant qui conditionne l'étendue de l'amputation. Ainsi les gangrènes du pied sont les plus pourvoyeuses d'amputations mineures et majeures avec un OR allant de 6,4 à 9,9 respectivement pour les amputations du membre inférieur et les amputations majeures [8,12,17,25].

Les signes infectieux locaux, et surtout systémiques sont également considérés de mauvais pronostic chez les patients qui consultent pour pied diabétique [12,15,17,18,25]. Le rapport de l' IWGDF a suggéré que la corrélation entre l'hyperleucocytose et la sévérité de l'infection était faible [23]. La sensibilité de la CRP et de la procalcitonine est meilleure puisque leur taux augmente rapidement au cours de l'infection. L'albuminémie basse était également corrélée aux amputations des membres inférieurs et à la mortalité chez les patients hospitalisés pour ulcère du pied [12,26,27].

Le traitement du pied diabétique a fait l'objet de plusieurs recommandations, cependant, il existe peu de consensus à propos du traitement antibiotique optimal pour le traitement du pied diabétique infecté [20, 28-31]. Ceci est dû d'une part à la diversité du spectre des lésions et leurs étendues et d'autre part au profil bactérien local.

Quelque soit l'antibiotique utilisé, il faut souligner la nécessité d'adapter l'antibiothérapie aux résultats de l'antibiogramme réalisé sur prélèvement bactérien, la nécessité d'un débridement chirurgical en cas de nécrose, d'un geste de revascularisation en cas d'ischémie artérielle des membres inférieurs, d'un bon équilibre glycémique et d'une décharge du pied pour une meilleure cicatrisation.

CONCLUSIONS

Notre étude s'est intéressée aux facteurs de risque des amputations majeures des membres inférieurs chez le diabétique ayant une lésion du pied infectée. Certains facteurs de risque associés aux amputations majeures sont modifiables comme l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Une étude prospective, plus large et multidisciplinaire permettrait une analyse statistique plus pertinente des facteurs prédictifs des amputations majeures chez les patients diabétiques.

La réduction du taux d'amputation passe par une éducation des patients, un dépistage précoce des lésions et une prise en charge pluri professionnelle dans une même structure sanitaire. Le rôle des cliniciens est primordial à travers un examen clinique minutieux, une éducation sur les mesures préventives, personnalisée ou collective et l'organisation d'un protocole de soins efficace en cas de lésion du pied, tout en assurant un équilibre glycémique optimal. La revascularisation est nécessaire dès les premiers stades d'AOMI afin de soulager les symptômes et surtout prévenir la survenue d'une ischémie dépassée. Une communication efficace entre tous les partenaires est indispensable. Cette équipe de référence, située au sein d'une structure sanitaire hospitalière, doit également collaborer avec les professionnels de santé de première ligne qui assurent souvent les premiers soins aux patients diabétiques.

Cette stratégie garantit ainsi une prise en charge précoce, une réduction des complications liées aux infections sévères et une réduction du taux d'amputation chez le diabétique.

RÉFÉRENCES

1. Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16 Suppl1:S75-83.
2. Atosona A, Larbie C. Prevalence and Determinants of Diabetic Foot Ulcers and Lower Extremity Amputations in Three Selected Tertiary Hospitals in Ghana. *J Diabetes Res*. 2019;doi: 10.1155/2019/7132861.
3. Baba M, Davis WA, Norman PE, Davis TM. Temporal changes in the prevalence and associates of diabetes-related lower extremity amputations in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:152-62.
4. Gouta EL, Khalfallah M, Dougaz W, Samaali I, Nouira R, Bouasker I, Dziri C. Morbidity and mortality of infected diabetic foot managed in general surgical department. *Tunis Med*. 2018;96(12):875-83.
5. Wang C, Mai L, Yang C, Liu D, Sun K, Song W, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team in patient with diabetes foot ulcer. *BMC Endocrine Disorders*. 2016;16:38.
6. Ftouhi B, Ben Njima S, Kanoun F, Cheikhrouhou N, Aissa Z, M'Kaouer A, Brahim S, Rehaïem B, Ben Khalifa F. The diabetic foot: survival in a diabetology service. *Tunis Med*. 1997 Jan; 75(1):15-22.
7. Thorud JC, Jupiter DC, Lorenzana J, Nguyen T, Shibuya N. Reoperation and Reamputation After Transmetatarsal Amputation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Foot Ankle Surg*. 2016;55(5):1007-12.
8. Shatnawi NJ, Al-Zoubi A, Hawamdeh H, Khader YS, Omari A, Khammash MR. Redefined clinical spectra of diabetic foot syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:291-8.
9. Weck M, Slesaczeck T, Paetzold H, Muench D, Nanning T, Gagern GV, et al. Structured health care for subjects with diabetic foot ulcers results in a reduction of major amputation rates. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:45-54.
10. Cardoso NA, Cisneiros LL, Machado C, Cenedezi JM, Procópio, Navarro T. Bacterial genus is a risk factor for major amputation in patients with diabetic foot. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(2):147-53.
11. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, Okada N, Matsushita T. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(3):272-9.
12. Nazri MY, Jamalludin A, Zulkifly A, Aminudin C, Kamarul A, Sulong AF et al. Predictors of major lower limb amputation among type II diabetic patients admitted for diabetic foot problems. *Singapore Med J*. 2015;56(11): 626-31.
13. Moon KC, Kim SB, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Risk factors for major amputation in hospitalized diabetic patients with forefoot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;158:107905.
14. Parisi MC, Neto AM, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, De Oliveira J. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;17:8-25.
15. Guo Z, Yue C, Qian Q, Honghui H, Zhaohui M. Factors associated with lower-extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers in a Chinese tertiary care hospital. *Int Wound J*. 2019;16(6):1304-13.
16. Khalfallah M, Gouta EL, Dougaz W, Jerraya H, Samaali I, Nouira R, Bouasker I, Dziri C. Predictive factors for major amputation of lower limb in diabetic foot: about 430 patients. *Tunis Med*. 2018;96(5):298-301.
17. Sen P, Demirdal T, Emir B. Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3165.
18. Namgoong S, Jung S, Han SK, Jeong SH, Dhong ES, Kim WK. Risk factors for major amputation in hospitalised diabetic foot patients. *Int Wound J*. 2016;13(Suppl1):13-9.
19. Ramos IC, Santos V, Sobreira CM, dos Santos Nunes EN, De Andrade Morais MC. The prevalence and factors associated with diabetic foot amputations. *Cien Saude Colet*. 2013;18(10):3007-14.
20. Bekele F, Chelkeba L, Fekadu G, Bekele K. Risk factors and outcomes of diabetic foot ulcer among diabetes mellitus patients admitted to Nekemte referral hospital, western Ethiopia: Prospective observational study. *Ann Med Surg*. 2020;51:17-23.
21. Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care*. 2010;33(5):977-82.
22. Shin JY, Roh SG, Sharaf B, Lee NH. Risk of major limb amputation in diabetic foot ulcer and accompanying disease: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(12):1681-8.
23. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 (Suppl1):e3266.
24. Blanchette V, Brousseau-Foley M, Cloutier L. Effect of contact with podiatry in a team approach context on diabetic foot ulcer and lower extremity amputation: systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1):15-27.
25. Wang N, Yang BH, Wang G, Gao Y, Cao X, Zhang XF. Meta-analysis of the relationship between foot local characteristics and major lower extremity amputation in diabetic foot patients. *J Cell Biochem*. 2019;120(6):9091-6.
26. Moon KC, Kim KB, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Risk Factors for Major Amputation on Hindfoot Ulcers in Hospitalized Diabetic Patients. *Adv Wound Care*. 2019;8(5):177-85.
27. Jeyaraman K, Berhane T, Hamilton M, Chandra AP, Falhammar H. Mortality in patients with diabetic foot ulcer: a retrospective study of 513 cases from a single Centre in the Northern Territory of Australia. *BMC Endocr Disord*. 2019;19:1-8.
28. Fincke BJ, Miller DR, Christiansen CL, Turpin RS. Variation in antibiotic treatment for diabetic patients with serious foot infections: A retrospective observational study. *BMC Health Services Research* 2010;10:193-203.
29. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006, 117(7Suppl):212S-38S.
30. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, 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):e132-73.
31. Edmonds M. The treatment of diabetic foot infections: focus on ertapenem. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:949-63.