Amputações de extremidades inferiores por diabetes mellitus: estudo caso-controle

Lower extremity amputations in diabetic patients: a case-control study

Mônica Antar Gamba^a, Sabina Léa Davidson Gotlieb^b, Denise Pimentel Bergamaschi^b e Lucila A C Vianna^a

^aDepartamento de Enfermagem. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. ^bDepartamento de Epidemiologia. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Descritores

Diabetes mellitus não insulinodependente, epidemiologia. Amputação. Extremidade inferior. Estudos de casos e controles. Fatores de risco. Fatores socioeconômicos.

Resumo

Objetivo

As amputações de extremidades inferiores são cada vez mais freqüentes em pessoas com diabetes mellitus, tornando-se importante problema de saúde pública, no Brasil e no mundo. O estudo objetivou detectar fatores associados a amputações de extremidades inferiores, em pessoas com diabetes mellitus.

Métodos

Realizou-se estudo caso controle emparelhado. Foram identificados 117 pessoas com diabetes mellitus e submetidas a amputações de extremidades inferiores, na rede de serviços do Município de São Paulo. Os casos foram comparados com 234 controles, pessoas com diabetes mellitus, mas não submetidas a amputações. As variáveis consideradas no emparelhamento foram sexo, idade e duração da doença. Características sociodemográficas, de hábitos de vida, clínicas e relativas à educação em saúde em diabetes mellitus foram incluídas. Inicialmente, foi realizada análise univariada, verificando a presença de associações entre amputações e variáveis exploratórias. Foi utilizado modelo de regressão logística condicional para a análise multivariada, com adoção do *odds ratio* como medida de associação.

Resultados

Observou-se existência de associação entre amputação e hábito de fumar, última glicemia (superior a 200 mg/dl), presença da polineuropatia simétrica distal e da vasculopatia periférica. O tratamento do diabetes mellitus e o comparecimento às consultas de enfermagem foram importantes fatores associados à prevenção dessas amputações.

Conclusões

O reconhecimento dos determinantes e dos fatores intervenientes para o acometimento desse agravo levarão à redução dos custos na área e à melhoria da qualidade da assistência prestada na rede de serviços de saúde pública.

Keywords

Diabetes mellitus, non-insulindependent, epidemiology. Amputation. Lower extremity. Case-control studies. Risk factors. Socioeconomic factors.

Abstract

Objective

Lower extremity amputation is an increasing problem among diabetic patients and an important public health problem. The study purpose was to identify factors associated with lower extremity amputation.

Methods

A matched case-control study was carried out among diabetic patients. Cases were

Correspondência para/ Correspondence to: Mônica Antar Gamba

Rua Napoleão de Barros, 754 04024-001 São Paulo, SP, Brasil E-mail: monica@denf.epm.br Baseado em tese de doutorado apresentada ao Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2002.

Recebido em 29/5/2003. Aprovado em 28/11/2003

selected in public health programs of the city of São Paulo, Brazil. One hundred and seventeen cases of diabetics with lower extremity amputation were compared to 234 controls of diabetics without amputation, matched by sex, age, and duration of disease. Sociodemographic variables, life habits (smoking and alcohol drinking), clinical aspects, and health education in diabetes were included. Univariate analyses and conditional logistic regression method were applied to data.

Results

Data showed evidence of association for: smoking, last glucose test ≥200 mg/dl, presence of peripheral somatic neuropathy and vibratory perception (tuning fork 128 Hz), and peripheral vascular disease. Diabetes treatment and attending nursing appointments for diabetes education were important factors for preventing lower extremity amputation in diabetic patients.

Conclusions

The knowledge of determinants and intervening factors for this condition will lead to cost reduction and better quality of care delivered in public health services.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) destaca-se, no Brasil e no mundo, por sua importância enquanto problema de saúde pública. O impacto epidemiológico que produz é expresso nas crescentes taxas de morbidade e mortalidade e nas conseqüentes seqüelas de incapacidade, como a cegueira, a retinopatia diabética, a insuficiência renal terminal e as amputações de extremidades inferiores (AEI) (ADA, 1999).

Nos Estados Unidos, em 1995, a prevalência de amputações foi estimada em 10% entre pessoas com diabetes (NIH, 12 1995).

Metade das AEI ocorre em diabéticos. Estudos indicam que a ulceração dos pés precede cerca de 85% delas (NIH, ¹² 1995; ADA, ² 1999). A longa duração da doença, a hiperglicemia prolongada, a dislipidemia, os hábitos de fumar e ingerir bebida alcoólica, a presença de neuropatia, de doença vascular periférica e de lesões ulcerativas prévias são alguns dos fatores de risco para AEI em pessoas com DM (Reiber, ¹³ 1992; LEA, ⁹ 1995, Adler et al, ⁴ 1999; Moss et al, ¹¹ 1999).

O objetivo da presente investigação foi detectar fatores associados a AEI em pessoas com diagnóstico de DM e as possíveis medidas de prevenção e intervenção.

MÉTODO

Nesse estudo caso-controle emparelhado (Rothman, ¹⁵ 1986), foi considerado *caso* a pessoa com diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM2), submetida à AEI, realizada no Município de São Paulo, entre março de 1991 e setembro de 2000. Naqueles pacientes com mais de uma amputação, os dados referem-se ao primeiro procedimento cirúrgico. *Controles* eram pessoas com DM2 não submetidas à AEI. Para cada caso foram selecio-

nados dois controles, totalizando, respectivamente, 117 e 234 pacientes. Houve exclusão de indivíduos cujo diagnóstico de DM foi feito quando da amputação e daqueles cujos prontuários estavam insuficientemente preenchidos.

Por serem fatores de confusão, o sexo, a idade e a duração do diagnóstico do diabetes foram considerados para o emparelhamento. As variáveis exploratórias foram:

- características sociodemográficas (naturalidade, escolaridade, cor, ocupação);
- hábitos de vida (fumar e ingerir bebidas alcoólicas no presente ou no passado, quantidade e duração dos mesmos);
- características clínicas (presença da hipertensão arterial e tratamento, tipo de tratamento do diabetes, nível glicêmico, automonitorização, presença e avaliação dos sinais clínicos de polineuropatia simétrica distal e de vasculopatia, presença de feridas crônicas nas extremidades inferiores, cirurgia de revascularização periférica (*bypass*), infecção prévia à amputação, osteomielite, nível da amputação) e
- características relativas às informações de educação em saúde em DM (orientação sobre o DM, freqüência à consulta de enfermagem, identificação de sinais e circunstâncias que contribuíram para o aparecimento do problema).

O instrumento *det aleta* foi construído com base em modelos adotados em serviços ingleses, em revisão bibliográfica e na atuação na área. Foram respeitados os pareceres da Comissão de Ética dos hospitais investigados e da Faculdade de Saúde Pública da USP.

A análise estatística envolveu a construção de distribuições de freqüências, verificação da presença de associação entre as variáveis exploratórias e a variável resposta (caso e controle), utilizando-se o quiquadrado de Pearson para as variáveis qualitativas e teste "t" de Student para variáveis quantitativas. A decisão estatística foi feita com base no valor descritivo do teste (valor de p). Na análise multivariada utilizou-se o odds ratio (OR) como medida de associação (Snedecor & Cochran, 16 1989).

Para o processo de modelagem, adotou-se o modelo de regressão logística condicional. Iniciou-se com o modelo completo, composto pelas variáveis selecionadas a partir da análise univariada (p≤0,20), que foram excluídas, uma a uma (backward elimination) (Hosmer & Lemeshow, 6 1989). A exclusão foi feita por meio do teste da razão de verossimilhança (Rothman, 15 1986). O banco de dados foi armazenado no Programa Epi Info® e para a análise estatística utilizou-se o programa Stata, versão 6.

RESULTADOS

Nos casos e controles analisados, foram observadas idades médias iguais a 66,1 (desvio-padrão de 13,0) e 65,4 anos (desvio-padrão igual a 12,2), respectivamente. Entre os pacientes, 64% eram homens, 91,5% eram brasileiros e a moda de duração do diabetes localizou-se entre 10 e 14 anos. Entre os casos, 78% eram brancos, e, entre os controles, 71%.

O processo de modelagem foi iniciado, contendo as variáveis selecionadas na análise bruta: escolaridade, ocupação, hábitos de fumar, ingerir bebida alcoólica, ter hipertensão arterial, realizar o tratamento do DM, ter o registro do diagnóstico de neuropatia e vasculopatia periféricas, de feridas crônicas, do resultado da última glicemia, ter recebido orientações sobre o DM e comparecido à consulta de enfermagem.

Na primeira análise estatística multivariada, avaliação da neuropatia, presença de feridas e orientações sobre o DM foram os fatores que apresentaram diferenças significativas. Concluiu-se que a presença de feridas crônicas era muito intensa entre os casos, pois as OR alcançavam valores praticamente infinitos. Dessa forma, foi criado um novo modelo, sem a inclusão dessa variável pois, per se, já explicavam o fenômeno, ofuscando a possível influência das demais variáveis.

Para o modelo final, foram observados os novos valores das OR ajustados à presença dos demais fatores (Tabela).

Associações entre as variáveis explanatórias e a variável resposta foram observadas para tabagismo, tratamento do DM, nível glicêmico acima do valor de 200 mg/dl, presença dos registros da neuropatia e vasculopatia periféricas, além do comparecimento às consultas de enfermagem.

DISCUSSÃO

Inúmeras variáveis participam da etiologia do DM2 e de suas complicações. Algumas são descritas como fatores de risco para as AEI e apresentadas como características sociodemográficas, ambientais, genéticas, falta de acesso aos serviços de saúde (ou pela ineficácia da política de saúde, que não garante equidade ao tratamento e educação em diabetes), duração da doença, hábitos de vida deletérios à saúde, hiperglicemia. A maior parte dos fatores de riscos relacionados é passível de prevenção primária com a provisão de cuidados adequados à saúde. Todavia, o nú-

Tabela - Modelo final para a análise multivariada das amputações de extremidades inferiores em pacientes com diabetes mellitus.

Caso (N)	Controle (N)	OR (bruto)	OR (ajustado)	IC (95%)	Z (Wald)	р
44	152	1	1			
		5.10	4.62	[1.09 - 19.50]	2.082	0,037
						0,050
0.	0,	27.7	07.2	[.,00 ,,.0]	.,,	0,000
90	227	0.11	0.03	[0.00 - 0.31]	-2 887	0,004
		1	1	[0,00 0,01]	2,007	0,001
.,	Ü	•	· ·			
32	87	1	1			
		0 99	2 19	[0.58 - 8.20]	1 163	0,245
						0,007
54	01	2,00	0,11	[1,03 - 22,04]	2,700	0,007
97	138	6.03	3.40	[1 04 - 11 08]	2 027	0,043
		1	1	[1,04 - 11,00]	2,021	0,043
10	74	'	'			
95	76	21 16	11 82	[3 47 - 40 21]	3 053	0,000
		1	11,02	[3,47 - 40,21]	3,733	0,000
14	130	ı	ı			
16	1/17	0.08	0.06	[0.02 0.20]	4 606	0,000
		0,00	0,00	[0,02 - 0,20]	-4,000	0,000
	(N) 44 26 37 90 17 32 21 54 97 10 95 12 16 91	44 152 26 23 37 57 90 227 17 5 32 87 21 64 54 81 97 138 10 94 95 76 12 156 16 147	44 152 1 26 23 5,10 37 57 2,49 90 227 0,11 17 5 1 32 87 1 21 64 0,99 54 81 2,06 97 138 6,03 10 94 1 95 76 21,16 12 156 1 16 147 0,08	44 152 1 1 26 23 5,10 4,62 37 57 2,49 3,12 90 227 0,11 0,03 17 5 1 1 32 87 1 1 21 64 0,99 2,19 54 81 2,06 6,11 97 138 6,03 3,40 10 94 1 1 95 76 21,16 11,82 12 156 1 1 16 147 0,08 0,06	(N) (N) (bruto) (ajustado) 44 152 1 1 26 23 5,10 4,62 [1,09 - 19,50] 37 57 2,49 3,12 [1,00 - 9,73] 90 227 0,11 0,03 [0,00 - 0,31] 17 5 1 1 32 87 1 1 21 64 0,99 2,19 [0,58 - 8,20] 54 81 2,06 6,11 [1,65 - 22,64] 97 138 6,03 3,40 [1,04 - 11,08] 10 94 1 1 95 76 21,16 11,82 [3,47 - 40,21] 12 156 1 1 16 147 0,08 0,06 [0,02 - 0,20]	(N) (N) (bruto) (ajustado) (Wald) 44

mero de AEI por DM tem aumentado progressivamente (Spichler et al, ¹⁷ 1998; Moss et al, ¹¹ 1999).

O aparecimento concomitante da retinopatia e nefropatia diabética – responsáveis pelas alterações visuais, edema generalizado e outros comprometimentos clínicos - impõe limitações ao autocontrole, tratamento e cuidados com os pés pelos pacientes, ações fundamentais para a prevenção da formação do "pé em risco" e, consequentemente, das amputações. Tal fato aponta para a necessidade do rastreamento criterioso desses pacientes, os mais expostos ao risco de ulceração cutânea de extremidades inferiores. Para isso, podem ser implementados programas de prevenção e controle do diabetes, que enfatizem a educação, assistência com realização do diagnóstico precoce, tratamento e cuidados especiais para as complicações crônicas (Gamba, 5 1998; Rivera, 14 1998; Spichler et al, 17 1998).

Observou-se associação entre a amputação e o hábito de fumar. Os pacientes que continuavam fumando apresentaram chance de ter uma AEI. É visível a ação que o tabaco exerce na etiologia da vasculopatia periférica, que determina o "pé em risco no diabetes", fator predisponente para as amputações (ADA,³ 2000). Pouco tem sido realizado para os dependentes do fumo e do álcool nos programas de prevenção, controle e tratamento do diabetes mellitus (PPCTDM). Muitas vezes, os pacientes são referenciados para serviços especializados que estão saturados e não respondem à demanda, não os atendendo adequadamente.

Fator fundamental de risco, a dislipidemia apesar de ter sido parte integrante do protocolo, não pôde ser analisada, por não constar na maioria dos prontuários. Esses dados estavam preenchidos apenas nos prontuários dos controles, levando a crer que aspectos relevantes dos PPCTDM não vêm sendo adequadamente avaliados. Igual situação observou-se na prática de exercícios físicos, necessária no controle do DM.

A hipertensão arterial contribui para o desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do DM. Em pacientes com DM2, a hipertensão é quase sempre parte de uma síndrome que inclui intolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e doença arterial coronariana, fatores intervenientes para a formação das úlceras neuroisquêmicas e AEI (ADA, 3 2000). Sua presença sem o respectivo tratamento é importante fator de risco para as AEI por DM, evidenciado tanto nos achados da presente pesquisa como em outras (Reiber et al, 13 1992; Moss et al, 14 1999). A variável não permaneceu no modelo final; uma possível explicação é que, na presença das demais variáveis, a associação entre AEI e hiper-

tensão perde sua intensidade. Contudo, ela se comporta como um fator de risco, quando comparada com a população em geral sem diabetes (ADA,³ 2000; Ministério da Saúde,¹⁰ 2000).

Há consenso internacional que, aproximadamente, 25% dos casos de DM2 requerem utilização de insulina para o seu controle metabólico. No Brasil, esse valor é de 8%, evidenciando possível despreparo dos clínicos na sua indicação. Dos adultos brasileiros com DM, 40% utilizam hipoglicemiantes orais, proporção discretamente inferior à dos países desenvolvidos. Estima-se que 40% dos pacientes com DM2 consigam o controle metabólico apenas com dieta apropriada e mudanças nos hábitos de vida (Ministério da Saúde, 10 2000).

A terapêutica medicamentosa tenderá ao insucesso se os cuidados diários não forem observados. Somente a educação em diabetes pode conduzir a um comportamento positivo para a prática do autocontrole, por melhorar a aderência ao tratamento e ao controle glicêmico (Lavery et al, § 1998; Rivera, 14 1998; UKPDS, 18 1998; ADA, 3 2000).

Um dos aspectos fundamentais na assistência ao paciente com DM é a avaliação dos sinais e sintomas precoces das complicações crônicas. No Brasil, muitos serviços de saúde ainda não realizam, com regularidade, procedimentos simples como descalçar os sapatos e examinar os pés dos pacientes. A detecção da polineuropatia simétrica distal e vasculopatia periférica são recomendações internacionais (Weitz et al, 19 1996).

Reiber et al¹³ (1992) estimam que a chance de uma amputação no paciente com DM que não percebe o estímulo vibratório é 15,5 vezes maior à daquele que percebe. No presente estudo, os registros de variáveis relacionadas à polineuropatia simétrica distal e à vasculopatia periférica, ajustadas à presença das demais, revelaram-se associados às AEI. As avaliações médicas na internação para a cirurgia de amputação foram detalhadas mostrando o quadro clínico precursor do problema. As associações detectadas com a neuropatia periférica e a insuficiência arterial reforçam a necessidade da avaliação minuciosa desses sinais, prática ainda não uniformemente adotada nos serviços de atendimento a pacientes com DM (Lavery,8 1998; Rivera,14 1998). As recomendações do "Consensus Development on Diabetic Foot Wound Care" (ADA,2 1999) são taxativas em determinar que a avaliação da sensibilidade periférica deve obrigatoriamente fazer parte da rotina do exame físico dos pacientes.

A melhor medida de avaliação do controle glicê-

mico é a hemoglobina glicolisada. Entretanto, os registros de seus resultados estavam presentes em apenas dois prontuários dos casos, após a amputação; entre os controles, houve uma maior proporção. Sabese que o controle glicêmico dos clientes na rede pública de serviços de saúde é irregular, pois o aprazamento às consultas médicas varia entre três meses e um ano. Ao analisar o resultado da taxa de glicemia, foi encontrada associação apenas para valores acima de 200 mg/dl. Todavia, as médias e as medianas das glicemias (média =191 mg/dl e mediana 169 mg/dl) do grupo controle estão acima dos valores preconizados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (Ministério da Saúde, 10 2000).

É importante que nos protocolos de investigação clínica dos pacientes com úlceras crônicas e AEI seja identificado qual foi o precursor da sequência de eventos e que o precursor, quando analisado, aponte ações de educação e assistência na área. Os resultados indicaram que grande parte dos casos (60%) não era tratada adequadamente, devido ao mau controle metabólico, falta de informações, não aderência ao tratamento clínico e dificuldades econômicas. Em seguida, também estavam relacionados a integridade cutânea, falta de higiene, insensibilidade nos pés detectada por traumas com o uso de calçados inadequados e outros objetos, corte das unhas, onimicoses, onicriptoses, acidentes com pedicuros ou domiciliares para a retirada de calos plantares ou pelo tratamento incorreto de lesões neuroisquêmicas e sinais súbitos de isquemia periférica. Portanto, problemas passíveis de soluções com a aplicação de tecnologias apropriadas, de baixa complexidade assistencial, a custos reduzidos, poderiam mudar o curso das AEI, contribuindo para a prevenção dessas incapacidades, extremamente onerosas e que levam a problemas físicos, mentais e sociais irreversíveis (Rivera, 14 1998; Moss et al,11 1999).

A cronicidade das feridas neuroisquêmicas e as consequentes infecções e osteomielite são fundamentais para a ocorrência das AEI entre pessoas com DM. Esses sinais clínicos são importantes fatores predisponentes para a formação do "pé diabético" e merecem classificação e cuidados especiais (Krasner & Kane, 1997). Faz-se necessária uma abordagem especial, com enfoque de cobertura de risco, e a utilização de tecnologias apropriadas de assistência e educação que otimizem o processo de cicatrização das úlceras crônicas por diabetes. Aqui efetivamente se situa a maior e impreterível ação do enfermeiro de saúde pública, pois a presença à consulta de enfermagem é um fator muito importante de proteção para o agravo em questão. É possível contribuir para a forma de cuidar, educar, motivando o outro a participar ativamente do tratamento e realizar o autocontrole, otimizando, assim, a aderência ao tratamento clínico. É fundamental que nesse momento seja exercida a real função do educador em saúde (Gamba,⁵ 1998).

A educação em saúde exerce importante influência na manifestação de um comportamento positivo para as mudanças nos hábitos de vida e na aderência ao tratamento clínico. Tais ações devem ser as válvulas propulsoras dos programas de assistência a pacientes com diabetes; devem integrar o atendimento na rede de serviços de saúde e, necessariamente, acompanhar técnicas psicoterapêuticas fundamentais para o tratamento de doenças crônicas.

O controle metabólico e da infecção, a realização de cuidados de enfermagem, dos pés de curativos com técnicas avançadas para o tratamento das feridas, respeitados os princípios da doença e da fisiologia da cicatrização, além da adequação de órteses especiais, podem efetivamente interferir nos fatores de risco para as AEI (Krasner & Kane, 7 1997; ADA, 2 1999b).

Essas observações revelam a problemática e os desafios que os profissionais de saúde, enfermeiros e educadores em diabetes enfrentam para interferir nos fatores de risco das AEI no DM e transformar tal realidade. A metodologia adotada e os resultados desse estudo possibilitaram apontar medidas efetivas na prevenção, no controle, tratamento e educação em DM.

Nessa dimensão, os determinantes e os fatores intervenientes para o acometimento desse agravo levarão à redução dos custos na área e à melhoria da qualidade da assistência prestada na rede de serviços de saúde pública.

O controle do nível glicêmico, o tratamento do diabetes e o comparecimento às consultas de enfermagem são importantes aspectos na prevenção das AEI em pacientes com DM; a educação em saúde na área do DM deve ser parte integrante dos modelos assistenciais, especialmente nos de enfermagem. Os cuidados no tratamento de feridas neuroisquêmicas devem obedecer aos critérios clínicos para cobertura de risco com o uso de tecnologias apropriadas.

Serviço de saúde, que contemple saúde e educação, associado a procedimentos e embasamento teórico específicos pode deixar de lado a visão reducionista da execução do cuidado e abrir-se para uma nova realidade, com perspectiva de resgatar as práticas de saúde que efetivamente contribuam para a melhoria da assistência e da qualidade de vida das pessoas com diagnóstico de diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS

- 1. [ADA] American Diabetes Association. Clinical practice recomendations. Diabetes Care 1999;22 Suppl:66.
- 2. [ADA] American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. Diabetes Care 1999:22:1354-60.
- 3. [ADA] American Diabetes Association. Atualização: padrões e recomendações: patologias associadas. Diabetes Clin 2000;4:118-36.
- 4. Adler AL, Boyko EJ Ahroni JH, Smith DG. Lowerextremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. Diabetes Care 1999;22:1029-35.
- Gamba MA. Cuidado de enfermagem: uma prática de saúde coletiva. Acta Paul Enf 1998;11(Esp):64-6.
- 6. Hosmer JR, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons; 1989.
- 7. Krasner D, Kane D. Chronic wound care: a clinical source book for health care professional. 2nd ed. Wayne (PA): Health Management Publications; 1997.
- 8. Lavery LA, Armstrong DG, Vela AS, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. Arch Intern Med 1998;158:157-62.
- [LEA] The Lower Extremity Amputation: Study Group. Comparing the incidence of lower extremity amputations across the world: the Global Lower Extremity Amputation Study. Diabetes Med 1995;12:14-8.

- 10. Ministério da Saúde. Consenso brasileiro sobre diabetes- diagnóstico e classificação do diabetes mellitus e tratamento do diabetes mellitus tipo 2: recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. Brasília (DF); 2000.
- 11. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1999;22:951-9.
- 12. [NIH] National Institutes of Health. Diabetes in America. Bethesda (MD); 1995. [NIH Publication, 95].
- 13. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus: a casecontrol study. Ann Intern Med 1992;117:97-105.
- 14. Rivera ARF. Risk factors for amputation in diabetic patients: a case-control study. Arch Med Res 1998;29:179-84.
- 15. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little, Brown and Company; 1986.
- 16. Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods. 8th ed. Ames: The Iowa University Press; 1989.
- 17. Spichler ERS, Spichler D, Lessa I, Forti AC, Franco LJ, Porte RLA. Diabetes mellitus and lower extremity amputations (1990-1996) in Rio de Janeiro, Brazil. Diabetologia 1998;41 Suppl 1:I-VI.
- 18. [UKPDS] United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-12.
- 19. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. Circulation 1996;94:3026-49.