

## **Diabète**

Les patients diabétiques constituent une proportion importante des patients souffrant d'artériopathies. Il faut rappeler la classification des types majoritaires de diabète. La forme insulino-dépendante, ou Type 1, d'origine auto-immune, affecte des sujets jeunes, qui développent des complications précocement. Le risque majeur chez ces sujets, qui représentent environ 10 % des patients diabétiques, est la microangiopathie (rein, oeil). Des marqueurs génétiques ont été identifiés, mais la composante familiale est relativement faible. La forme majoritaire est le diabète non insulino-dépendant, affectant des sujets d'âge mûr, en surcharge pondérale. Il existe une forte hérédité (60 % de diabétiques chez les parents de premier degré), mais la recherche de marqueurs génétiques est pour l'instant sans résultat. Le diabète de Type 2 se caractérise par une résistance à l'insuline. La macroangiopathie diabétique, par sa contribution au risque de gangrène des membres inférieurs et d'infarctus du myocarde, est l'une des premières causes de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques non insulino-dépendants et, dans une moindre mesure, chez les sujets diabétiques insulino-dépendants. L'AOMI, particulièrement fréquente chez les sujets diabétiques, présente une double particularité: l'atteinte artérielle distale, plus fréquente, est souvent plus sévère. Bien que la neuropathie diabétique soit la première cause de cette complication, le risque d'évolution vers l'ulcération et la gangrène justifie une prise en charge adaptée, incluant un bilan vasculaire. En effet, le taux d'amputations est 10 fois plus élevé chez les patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques (LoGerfo et Coffman, 1984; Young et coll., 1993). Par ailleurs, l'atteinte artérielle est caractérisée par l'apparition de calcifications de la media. Cette mediocalcose, responsable d'une incompressibilité des artères distales, est à l'origine d'une élévation anormale des index de pression systolique cheville/bras qui peut fausser l'évaluation de la gravité de l'AOMI chez le sujet diabétique.

### **Incidence de l'AOMI chez le diabétique `**

L'incidence de la claudication intermittente chez les patients diabétiques varie considérablement selon les études (tableau 6-I). L'incidence annuelle

est, respectivement chez les hommes et les femmes, d'approximativement 11,5 ‰ et 8,6 ‰ dans l'étude de Framingham (Brand et coll., 1989), de 29 ‰ et 19 ‰ dans l'étude de Kreines (1985), et d'environ 40 ‰ et 44 ‰ dans l'étude finlandaise (Uusitupa et coll., 1990). Si la forte incidence observée dans l'étude finlandaise est compatible avec le risque vasculaire élevé bien connu des populations finlandaises, il est difficile de comprendre l'incidence double ou triple de l'étude de Kreines par rapport à celle de Framingham. Ces chiffres élevés sont d'autant moins compréhensibles que le diabète y était de découverte récente (< 1 an). Bien que l'incidence de la claudication intermittente chez les sujets diabétiques soit constamment plus élevée chez les hommes que chez les femmes (sauf peut être chez les sujets âgés), le risque de claudication comparé aux sujets non diabétiques semble plus élevé chez les femmes (risque multiplié par 3 dans l'étude de Framingham et par 5 dans l'étude finlandaise) que chez les hommes (risque multiplié par 2 ou 2,5 dans les deux études).

Une seule étude a examiné l'évolution de l'AOMI évaluée par l'index cheville/bras pendant une période de deux ans (Beach et coll., 1988). Les auteurs ont considéré qu'une progression était significative si l'index diminuait de 0,15 par rapport à la valeur initiale, à condition que la valeur finale soit inférieure à 0,95. En deux ans, 14 Do des patients diabétiques initialement indemnes ont développé une AOMI (vs 3,2 Do des sujets témoins).

**Tableau 6-1- Incidence de l'AOMI chez les diabétiques**

		Incidence annuelle (‰)		Risque relatif
		Diabétique	Témoins	
Brand	H	11,5	4,4	2,7
(1989)	F	8,6	2,5	3,4
Uusitupa	H	40,6	16	2,5
(1990)	F	44	8,4	5,2
Kreines	H	29	ND	ND
(1985)	F	19	ND	ND

### **Prévalence de l'AOMI chez le diabétique**

L'étude la plus ancienne est celle de l'OMS, organisée en 1970-75 (*Diabetes Grafting Croup*, 1985) (tableau 6-II). Elle a le mérite d'avoir organisé un recueil standardisé de données sur les complications vasculaires du diabète. Cependant, les méthodes de sélection des patients diabétiques ont été

variables d'un pays à l'autre. Certains d'entre eux disposaient de registres du diabète (cas des villes de Berlin, Sofia, Zagreb), ce qui a permis de constituer des échantillons représentatifs; ce n'était pas le cas, à l'évidence, à Londres ou à Bruxelles. L'étude souffre donc d'un défaut de représentativité dans certains centres et, en conséquence, d'un défaut de comparabilité des différents échantillons. En ce qui concerne les artériopathies, le questionnaire de Rose a été utilisé. La prévalence est donc établie sur la fréquence de la claudication intermittente. On note des taux élevés dans la plupart des centres, les Bruxellois étant relativement préservés (1,0 % environ chez les hommes et les femmes). La prévalence est jusqu'à 4 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, à l'exception des Moscovites (prévalence 9,5 % chez les femmes contre 5,9 % chez les hommes). Le rapport avec la prévalence dans la population générale (1 % à 2 % environ) est de 2 à 3, ce qui représente probablement une sous-estimation, compte tenu de la tranche d'âge étudiée chez les patients diabétiques (35-54 ans). La prévalence la plus forte est observée dans une étude grecque (25 % chez les hommes et 16,3 % chez les femmes) où la durée du diabète était supérieure à 11 ans (Katsilambros et coll., 1989). Les taux les plus bas s'observent chez les sujets diabétiques de Taiwan (Eu et coll., 1993). Une étude française, réalisée dans dix centres, dont sept hôpitaux généraux de villes moyennes répartis sur le territoire métropolitain, montre des taux relativement élevés - 8,9 % chez les hommes, 4,0 % chez les femmes (Delcourt et coll., 1994). Des patients diabétiques suivis à l'hôpital de Leicester (Samanta et coll., 1991) présentent un taux atteignant 11,7 %. Mais il s'agit d'une étude rétrospective menée dans un centre hospitalier spécialisé, susceptible de concentrer les cas pathologiques.

Avec l'index de pression systolique, Haffner trouve dans la population d'origine mexicaine de San Antonio, au Texas, des taux de prévalence très importants, mais il faut souligner la limite élevée de l'index choisie pour classer les sujets (0,95), qui pourrait expliquer, au moins en partie, ce résultat (Haffner et coll., 1991). Dans l'étude de Beach et coll. (1988), 22 % des sujets diabétiques présentaient un index de pression inférieur à 0,95, contre seulement 3 % des témoins. Une étude effectuée en Finlande sur un échantillon représentatif, a confirmé le risque très élevé d'AOMI dans cette population (Mykkanen et coll., 1992). Comme il était prévisible, la prévalence de l'AOMI fondée sur une diminution de l'index cheville/bras s'avère plus élevée que diagnostiquée par le questionnaire de Rose.

Certaines études ont évalué la prévalence de l'AOMI sur la disparition d'un ou plusieurs pouls pédieux. L'étude de Kreines et coll. (1985) note ainsi une prévalence de 10 % chez les patients diabétiques, Holewski et coll. (1984) en faisaient mention dans 7 % des cas. Une prévalence beaucoup plus élevée est observée dans l'étude grecque (45 % chez les hommes et 28 % chez les femmes), ce qui est vraisemblablement dû à la prise en compte de la simple diminution d'un pouls (Katsilambros et coll., 1989)

**Tableau 6-11 - Prévalence de l'AOMI chez le sujet diabétique**

Référence	Centre	Prévalence (%)	
		Hommes	Femmes
• Mesurée par la claudication intermittente			
Diabetes			
Grafting Group (1985)	Londres	4,2	1,1
	Berne	4,3	1,1
Etude OMS (1970-1975)	Bruxelles	1,1	1,0
	Moscou	5,9	9,5
	Sofia	5,5	1,1
	Varsovie	7,0	5,0
	Berlin	4,7	4,4
	Zagreb	6,0	0,5
Samanta (1991)	Leicester (G-B)	11,7	5,9
Kreines (1985)	Univ Group Diabete Program		4,6
Fu (1993)	Taiwan	0,5	2,2
Delcourt (1993)	10 centres (France)	8,9	4,0
• Mesurée par l'index de pression systolique			
Haffner (1991)	San Antonio (Texas)	16,9	14,7
Mykkänen (1992)	Kuopio (Finlande)	14,7	9,8
Holewski (1984)	San Francisco (USA)		13,0

### Complications

L'incidence annuelle des calcifications est de 47 Do chez les hommes diabétiques et de 45 Do chez les femmes diabétiques; la prévalence est de 16 % chez l'ensemble de ces patients (Kreines et coll., 1985). Pour Orchard et Strandness (1993), le risque de développer des calcifications artérielles est 2 fois plus élevé chez le patient diabétique que chez le sujet témoin. D'autre

part, Holewski et coll. (1984) notent la présence de complications au niveau du pied (ulcères ou ulcération, amputation des orteils ou du membre inférieur) chez 16 % des sujets; ce taux est de 6,2 % parmi les 26 000 cas d'une étude serbe (Zamaklar, 1994). Les relations entre les différentes complications du diabète ne sont pas souvent étudiées. Une équipe napolitaine a comparé, chez des patients diabétiques insulino-dépendants, les sujets porteurs d'une rétinopathie à ceux qui en étaient indemnes: en présence d'une rétinopathie, la proportion de valeurs de l'index cheville/bras inférieures à 0,95 atteignaient 36,8 % versus 5,5 % seulement en l'absence de cette complication (Riccardi et coll., 1988). Dans le même centre hospitalier, une équipe d'angiologues a examiné au duplex scanner les artères iliaques de 30 patients diabétiques et de 30 sujets témoins qui présentaient tous une artériopathie clinique. Même s'il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la moyenne de l'index cheville/bras, la proportion de sténoses inférieures à 50 % était de 30 % chez les sujets diabétiques contre seulement 12 % chez les témoins. A l'inverse, la proportion de sténoses supérieures à 50 % était plus importante en l'absence de diabète (27 % contre 10 %). Les auteurs en déduisent qu'il existe probablement une forme d'AOMI partielle en cas de diabète. Cependant, le pourcentage de fumeurs était beaucoup plus élevé chez les sujets non diabétiques (90 % vs 27 %), ce qui pourrait expliquer la plus grande sévérité de l'artériopathie constatée dans ce groupe (Rubba et coll., 1991).

Une autre étude portant sur la physiopathologie de l'artériopathie diabétique a montré, par des tests d'hyperémie, un débit artériel anormal chez 17 patients diabétiques de type 1 parmi 31 patients ayant un mal perforant plantaire. La plupart d'entre eux avaient une neuropathie périphérique. La pression transcutanée en oxygène, semblable à celle des sujets témoins en cas de débit normal, est révélée significativement plus basse en cas de débit anormal. Cette étude montre donc une hypoxie des extrémités liée à un débit artériel anormal chez les patients diabétiques présentant des lésions des pieds. Elle confirme l'association entre neuropathie périphérique et AOMI, qui complique le diagnostic, et souvent le retarde, en raison du défaut de sensibilité qui amène les patients à négliger les blessures aux pieds (Vogelberg et König, 1993). L'étude de Zamaklar et coll. (1994) fait état de 67 % de cas de neuropathie parmi les patients diabétiques présentant une gangrène.

La présence de l'AOMI a été analysée en fonction des cofacteurs cliniques et biologiques chez 200 patients diabétiques, originaires de la région d'Athènes. Des relations significatives ont été mises en évidence au moyen d'une analyse multifactorielle prenant en compte le taux de triglycérides, la durée du diabète et le rapport taille/hanches (Katsilambros, 1994). L'effet de la durée du diabète sur le risque d'AOMI n'est pourtant pas clair. Une étude transversale montre que la durée du diabète est associée à une prévalence accrue d'AOMI (Katsilambros et coll., 1989). En revanche, l'étude

de Framingham ne trouve aucune association entre la durée du diabète classée en 4 catégories (< 6 ans, entre 6 et 12 ans, entre 12 et 18 ans, ≥ 18 ans) et l'incidence de la claudication intermittente ajustée selon l'âge. L'étude finlandaise montre que la prévalence de la claudication est similaire chez les sujets dont le diabète vient d'être diagnostiqué et chez les témoins; cinq ans plus tard environ 20 % des sujets diabétiques, hommes ou femmes, n'ayant aucun symptôme initialement, présenteront une claudication, contre 8 % des hommes et 4,2 % des femmes témoins (Uusitupa et coll., 1990). Une interprétation possible est qu'une atteinte artérielle des membres inférieurs survient rapidement après la découverte du diabète. La mortalité accrue des patients diabétiques ayant une claudication intermittente expliquerait l'absence d'association entre la durée du diabète et le risque d'AOMI notée dans l'étude de Framingham.

### **Morbidité et mortalité**

Une étude réalisée au nord de la Finlande a permis d'évaluer, d'après le registre de diabètes et les compte-rendus opératoires, le risque relatif d'amputation et de décès chez les patients diabétiques par rapport à celui de la population témoin. Le risque d'amputation chez les sujets diabétiques est multiplié par 10,3 chez les hommes et par 13,8 chez les femmes: ces données montrent que l'artériopathie d'origine diabétique est souvent plus grave chez la femme que chez l'homme. La survie à 6 ans est diminuée de moitié (Siitonen et coll., 1993). D'après les données du registre finlandais réunissant 96 197 cas de diabète, la fréquence des amputations est de 1,12 % chez les patients diabétiques (Reunanen et coll., 1994). Des valeurs similaires (0,8 % et 0,9 %) sont obtenues dans les séries hospitalières des études américaine (New-Jersey) (Miller et coll., 1985) et serbe (Zamaklar et coll., 1994). Cependant, Kreines et coll. (1985) ont examiné chez 619 patients diabétiques non sulino-dépendants, suivis en moyenne pendant plus de 10 ans, l'incidence des amputations du membre inférieur: le taux d'amputation est relativement faible, de l'ordre de 1‰ par an. L'étude de Framingham a montré que le risque d'accidents cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux et insuffisance cardiaque) était augmenté chez les sujets diabétiques présentant une claudication intermittente, comparativement aux sujets n'ayant qu'une seule pathologie et, a fortiori, à ceux n'en ayant aucune (tableau 6-III). Cet excès de risque paraît particulièrement prononcé chez les femmes (Brand et coll., 1989).

En Allemagne, une étude longitudinale a montré que, dans une cohorte de patients diabétiques, 67 % des sujets décédés étaient porteurs d'une AOMI, ce taux n'atteignant que 25 % chez les survivants (Janka et coll., Diabète

1985). D'après Orchard et Strandness (1993), les sujets diabétiques ayant un index < 0,90 ont un risque relatif de mortalité multiplié par 2, et par 4 quand ils sont en plus porteurs de calcification (tension à la cheville est > à 300 mmHg).

**Tableau 6-III - Risque de maladie ischémique liée à la présence concomitante de la claudication et du diabète chez des sujets diabétiques et témoins, après ajustement sur l'âge (Brand et coll., 1989)**

	Incidence annuelle des cardiopathie ischémiques (%)	
	Hommes	Femmes
Témoins	2,0	1,0
Claudification intermittente (CI)	3,9	1,8
Diabète	3,1	2,6
Diabète + cl	4,0	7,8

### **Facteurs de risque associés**

Le diabète est en lui-même un facteur de risque indépendant dans le développement d'une AOMI. L'étude de Beach montre que le diabète est associé à une prévalence accrue d'AOMI, comparativement à des témoins ajustés sur le tabagisme, le taux de lipoprotéines HDL, la pression artérielle systolique et l'index d'obésité. En raison du faible nombre de témoins, l'effet propre du diabète (effet à niveau égal de facteurs de risque) sur l'incidence ou la progression de l'AOMI n'a pu être analysé. Cette étude montre que la gravité du score de risque est associée à la progression des lésions, mais pas à l'incidence de nouvelles lésions chez les patients diabétiques (Beach et coll., 1988). Dans l'étude de Framingham, le diabète reste significativement associé à l'incidence de la claudication intermittente après ajustement selon les facteurs de risque classiques - âge, tabac, pression systolique, lipoprotéines LDL et VLDL, cholestérol... (Brand et coll., 1989). En revanche, dans l'étude finlandaise (Uusitupa et coll., 1990), cette association disparaît après ajustement selon la consommation de tabac et les taux de LDL-triglycérides et d'insuline. Il faut noter que ni les lipoprotéines, ni l'insuline n'étaient associées à l'incidence de l'infarctus du myocarde dont le seul facteur prédicteur indépendant en analyse multifactorielle était le diabète. Les auteurs suggèrent que des modifications de la composition des lipoprotéines et l'hyperinsulinémie pourraient indépendamment expliquer l'excès de risque d'AOMI associé au diabète. La conférence de consensus de 1992 souligne l'importance d'un niveau élevé de triglycérides, plus que des autres paramètres du bilan lipidique. Les patients diabétiques sont plus

fréquemment obèses et hypertendus et ont plus souvent un profil lipidique défavorable que les sujets non diabétiques de même âge. Le score élevé des facteurs de risque cardiovasculaire peut donc parfaitement expliquer l'incidence accrue de la claudication intermittente chez le sujet diabétique (Orchard et Strandness, 1993).

Aucune étude n'a pu démontrer une relation nette entre la glycémie et le risque d'AOMI, à l'exception de celle de Janka et coll. (1980) où les taux de glucose étaient plus élevés chez les patients présentant une artérite en-dessous du genou par rapport aux sujets indemnes. Dans la même étude, réalisée sur une cohorte en Bavière, le traitement par l'insuline de patients diabétiques de type 2 était un facteur prédictif dose-dépendant du développement de l'artérite (Janka et coll., 1987). La majoration des complications périphériques chez les patients de type 2 traités secondairement par l'insuline est une donnée qui ressort de plusieurs études et qui contribue au doute qui subsiste sur cette attitude thérapeutique.

### **Recommandations**

Le développement de la pathologie artérielle périphérique présente certaines caractéristiques particulières chez les sujets diabétiques en raison de la présence simultanée d'une neuropathie périphérique et d'atteintes microvasculaires. L'artériosclérose étant plus fréquente chez les diabétiques (dépôts fibreux, calcifications), la pression au niveau de la cheville peut être très supérieure à 1,0, alors qu'une athérosclérose est déjà présente. Il convient donc d'évaluer la différence - plutôt que le rapport - entre la pression systolique du bras et celle de la cheville.

Les recommandations de *l'American Heart Association* et de *l'American Diabetes Association* publiées en 1993 (Orchard et Strandness) sont les suivantes:

- une fois par an, tester les pouls périphériques ainsi que les bruits artériels fémoraux et rechercher une claudication intermittente et les signes éventuels d'ischémie chez tous les sujets diabétiques adultes.
- tous les deux ou trois ans, mesurer l'index de pression systolique chez tous les sujets diabétiques de type 1 âgés de plus de 35 ans ou ayant un diabète depuis plus de 20 ans, et chez les sujets diabétiques de type 2 à partir de 40 ans. Un index compris entre 0,50 et 0,90 ou une différence de pression  $\geq 75$  mmHg doivent être vérifiés trois mois plus tard, avant d'envisager un traitement de l'artériopathie. Si la différence dépasse 75 mmHg de façon répétitive, ou si la pression au niveau de la cheville dépasse 300 mmHg, il faut entamer un programme de traitement intensif.

## BIBLIOGRAPHIE

BEACH KW, BEDFORD GR, BERGELIN RO, MARTTN DC, VANDENBERGHE N, ZACCARDT M, STRANDNESS DE. Progression of lower extremity arterial occlusive disease in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988, **11**: 464-472

BRAND FN, ABBOTT RD, KANNEL WB. Diabetes, intermittent claudication and risk of cardiovascular events. *Diabetes* 1989, **38**: 504-509

DELCOURT C, PAPOZ L & the CODIAB-INSERM-Zeneca Study Group. Frequency of complications in type 2 diabetes. Communication at the 28th Annual meeting of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Cambridge, mai 1993

Diabetes Grafting Group. *Diabetologia* 1985, **28**: 615-640

FU CC, CHANG, CJ, TSENG CH, CHEN MS, KAO CS, WU TJ, WU HP, CHUANG LM, CHEN CJ, TAI TY. Development of macrovascular diseases in NIDDM patients in Northern Taiwan: a 4-year follow-up study. *Diabetes Care* 1993, **16**: 137-143

HAFFNER SM, MITCHELL BD, STERN MP, HAZUDA HR. Macrovascular complications in Mexican Americans with type II diabetes. *Diabetes Care* 1991, **14**: 665-671

HOLEWSKI JJ, Moss KM, STESS RM, GRAF PM, GRUNFELD C. Prevalence of foot pathology and lower extremity complications in a diabetic outpatient clinic. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 1984, **26**: 35 - 44

JANKA HU, STANDL E, MEHNERT H. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: screening with the Doppler ultrasonic technique. *Diabetes Care* 1980, **3**: 207-213

JANKA HU. Five-year incidence of major macrovascular complications in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1985, **15**: 15- 19

JANKA HU, ZIEGLER AG, STANDL E, MEHNERT H. Daily insulin dose as a predictor of macrovascular disease in insulin treated non-insulin-dependent diabetics. *Diabete & Metabolisme* 1987, **13**: 359-364

KATSILAMBROS N, HATZAKIS A, PERDTKARIS G, PEFANIS A, PAPAACHOS G, PAPTJOYANNIS D, BALAS R. Peripheral occlusive arterial disease in longstanding diabetes mellitus. A population study. *Int Angiol* 1989, **8**: 36-40

KATSILAMBROS N, TSAPOGAS T, ARNITI M, TRITOS N, ALEXIOU Z, RIGAS K. Lower extremity arterial disease in a population sample of non insulin-dependent diabetics. Annual meeting of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Athènes, mai 1994

KREINES K, JOHNSON E, ALBRINK M, KNATTERUD GL, LEVTN ME, LEWTTAN A, NEWBERRY W, ROSE FA. The course of peripheral vascular disease in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985, **8**: 235-243

LOGERFO FW, COFFMAN JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. *N Engl J Med* 1984, **20**: 1615-1619

MILLER AD, BUSKERK A-V, VERHOEK-OFTEDAHL W, MILLER E-R, TRENTON M-A. Diabetes related lower extremity amputations in New Jersey, 1979 to 1981. *J Med Soc New Jersey* 1985, **82**: 723-726

MYKKANEN L., LAAKSO M. & PYORALA K. Asymptomatic hyperglycemia and atherosclerotic vascular disease in the elderly. *Diabetes Care* 1992, **15**: 1020-1030

ORCHARD TJ, STRANDNESS DJ. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the AHA and the ADA. *Diabetes Care* 1993, **16**: 1199-1209

REUNANEN A, KANGAS T, KOIVISTO V, ARO S, LAAKSO M. Frequency of amputations in all diabetic patients in Finland in 1987-1989. Annual meeting of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Athènes, mai 1994

RICCARDI G, VACCARO O, RIVELLESSE A, ROMANO G, CAMBRI V, RUBBA P, PAUCIULLO P, GRECO G, IOVINE C, MANCINI M. Association between retinopathy and impaired peripheral arterial circulation in insulin-dependent diabetic patients. *Arteriosclerosis* 1988, **8**: 509-514

RUBBA P, LECCIA G, FACCENDA F, DE SIMONE B, CARBONE L, PAUCIULLO P, VACCARO O, MANCINI M. Diabetes mellitus and localizations of obliterating arterial disease of the lower limb. *Angiology* 1991, **42**: 296-301

SAMANTA A, BLIRDEN AC, JAGGER C. A comparison of the clinical features and vascular complications of diabetes between migrant Asians and Caucasians in Leicester, U.K. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1991, **14**: 205-214

SITONEN OI, NISKANEN LK, LAAKSO M, SITTONEN J, PYORALA K. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1993, **16**: 16-20

UUSTUPA MIJ, NISKANEN LK, SIITONEN O, VOUTILATNEN E, PYORALA K. Incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin dependent diabetic and non diabetic subjects. *Circulation* 1990, **82**: 27-36

VOGELBERG KH, KONIG M. Hypoxia of diabetic feet with abnormal arterial blood flow. *Clin Invest* 1993, **71**: 466-470

YOUNG MJ, VEVT S A, BOULTON AJM. The diabetic foot: aetiopathogenesis and management. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1993, **9**: 109-127

ZAMAKLAR M, DORDEVIC P. LALIC N. VELTMIROVIC A, SAVTC K. DRAGASEVIC M, POPOVIC S. DIMTTRIJEVIC V. The prevalence of diabetic foot and foot amputations in Serbia. Annual meeting of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Athènes, mai 1994