

Diplomarbeit

**Diabetes mellitus und nicht-traumatische Amputationen
- ein Literaturreview**

eingereicht von

Magdalena Winter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie

unter der Anleitung von

Research Prof. Priv. - Doz. Dr. med. univ. Scheipl Susanne
Assoz. Prof. Priv. - Doz. Dr. med. univ. Mader Julia

Graz, 22.08.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 22.08.2022

Magdalena Winter eh.

Danksagungen

Ein besonderer Dank gilt meiner Diplomarbeitbetreuerin Assoz. Prof. Priv. - Doz. Dr. med. univ. Julia Mader, die sich stets Zeit für meine Fragen und Anliegen nahm. Im Rahmen unserer Diplomarbeitstreffen gab sie mir immer hilfreiche Denkanstöße, Ratschläge sowie neue Ideen, die mir bei der Erstellung der Arbeit unglaublich weiterhalfen. Ich konnte von Dr. Mader stets ein rasches Feedback erwarten, um ohne Verzögerung an meiner Arbeit weiterzuschreiben. Ich schätze die Zusammenarbeit mit Dr. Mader sehr, da sie stets bemüht und motiviert war, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Sie schaffte es mir jegliche Sorgen in Hinblick auf die Erstellung der Diplomarbeit zu nehmen. Außerdem möchte ich mich ganz besonders bei Research Prof. Priv. - Doz. Dr. med. univ. Susanne Scheipl bedanken, die sehr bemüht war eine entsprechende Struktur in die Diplomarbeit hineinzubringen. Ihr Feedback war sehr hilfreich und ihre Ratschläge trugen bedeutend zur Optimierung der Diplomarbeit bei. Mit Hilfe der beiden Diplomarbeitbetreuerinnen war es mir möglich über ein Thema zu schreiben, das mich schon seit Beginn des Studiums interessiert und begeistert. Aufgrund der großartigen Zusammenarbeit und der gewonnenen Erkenntnisse wird mich dieses Fachgebiet auch weiterhin faszinieren.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Partner und meinen Freunden bedanken, die mich während des Studiums und der Erstellung meiner DA immer unterstützten, es schafften mich immer wieder aufs Neue zu motivieren und mit mir Erfolge gebührend feierten.

Abschließend darf ich mich bei den Lehrenden bedanken, die mich im Rahmen des Studiums und der Praktika für das Fachgebiet der Inneren Medizin, insbesondere für die Diabetologie, begeistern konnten.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen und deren Erklärung.....	6
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	9
Zusammenfassung	10
Abstract.....	11
1 Einleitung	12
1.1 Diabetes mellitus	12
1.1.1 Definition.....	12
1.1.2 Formen.....	12
1.1.3 Epidemiologie.....	12
1.1.4 Unterscheidung zwischen „Gender“ und „Sex“	15
1.1.5 Geschlechts- und Genderaspekte des Diabetes mellitus.....	15
1.1.6 Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 2	17
1.1.7 Diagnose	18
1.1.8 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	18
1.1.9 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1	20
1.2 Spätfolgen, Komplikationen und Prävention.....	20
1.2.1 Allgemein	20
1.2.2 Neuropathie	21
1.2.3 Ulzera.....	21
1.2.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	24
1.2.5 Diabetische Nephropathie.....	24
1.2.6 Diabetische Retinopathie.....	25
1.2.7 Prävention der vaskulären Komplikationen	26
1.3 Praxisleitlinien zur Prävention und Management von diabetischen Fußkrankungen	26
1.3.1 Prävention von Fußulzera.....	26
1.3.2 Ulcusklassifizierung	28
1.3.3 Ulcusbehandlung	29
1.4 „Machine Learning“ in der Diabetesversorgung.....	32
1.4.1 Allgemein	32
1.4.2 Vorhersage einer DFU.....	33
1.4.3 Bilderkennung von diabetischen Füßen	33
1.4.4 Thermografie	33
1.4.5 Drucksensoren	34
1.5 Diabetesassoziierte Amputationen	35
1.5.1 Epidemiologie.....	35
1.5.2 Risikofaktoren	35
1.5.3 Amputationen	36
1.5.4 Erfolgsraten	38
1.5.5 Komplikationen	38
1.5.6 Diabetesassoziierte Amputationen in Hinblick auf die Ebenen des Gesundheitssystems.....	39
2 Material und Methoden	43
2.1 Literaturrecherche.....	43

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	43
2.2.1 Suchbegriffe im Detail.....	44
2.3 Ergebnisse.....	46
2.3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche im Überblick.....	46
2.3.2 Ergebnisse der Literaturrecherche im Detail.....	46
2.4 Sozioökonomische Faktoren, Geschlechts- und Genderaspekte von diabetesbedingten Amputationen	48
2.4.1 Geschlecht	48
2.4.2 Gender	50
2.4.3 Sozioökonomische Faktoren	51
2.4.4 Risikofaktoren	53
2.4.5 Inzidenz einer DFU, Amputation und Tod.....	71
3 Diskussion	74
3.1 Beantwortung der Forschungsfrage.....	75
3.1.1 Biologische Faktoren und Genderaspekte	75
3.1.2 Sozioökonomische Faktoren	76
3.1.3 Risikofaktoren	77
3.2 Einschränkungen zu Inhalt und Methode	78
3.2.1 Abfrage-assoziierte Einschränkungen	78
3.2.2 Limitationen in der Interpretation der Ergebnisse.....	79
3.2.3 Unterschiede im Gesundheitssystem.....	79
3.3 Handlungsansätze zur Prävention und Früherkennung von Ulzera.....	81
3.3.1 Prävention von Fußulzera.....	81
3.3.2 Machine learning	81
3.4 Schlussfolgerung	82
Literaturverzeichnis	84

Abkürzungen und deren Erklärung

ABI	Ankle-Brachial-Index = Knöchel-Arm-Index
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AUC	Area Under Curve = Fläche unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index = Körpermasseindex
CLI	chronisch kritische Extremitätenischämie
DFU	diabetische Fußulzeration
DM1	Diabetes mellitus Typ 1
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DOI	Digital Object Identifier = digitaler Objektbezeichner
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1	Glucagon-Like Peptid 1
HbA1c	Hb = Hämoglobin, A1c
HR	Hazard Ratio
IWGDF	International Working Group on the Diabetic Foot
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall (95 %)
LEA	lower extremity amputation = Amputation der unteren Extremität
LOPS	lost of protective sensation
MD	mean deviation = mittlere Abweichung
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMP	Matrixmetalloproteinasen
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PAD	peripheral artery disease
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PICO	P = Patient*innen-Population, I = Intervention, C = Comparison = Alternativmaßnahmen, O = Outcome = Behandlungsziel
p-Wert	Signifikanzwert
SGLT-2	Sodium Glucose Linked Transporter-2
SSRI	selektive Serotoninrezeptorinhibitoren
TCC	total contact cast = Vollkontaktgips
VAC	vacuum-assisted closure

VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WCS	wound care shoe = Verbandschuh

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unter den 20 bis 79-Jährigen im Jahr 2021	13, 14
Tabelle 2. Minor- und Majoramputationen	36
Tabelle 3. Literaturrecherche. Darlegung der im Rahmen der Literatursuche verwendeten Suchbegriffe und deren Kombinationen.....	44, 45
Tabelle 4. Auflistung der ausgewählten Studien	46, 47, 48
Tabelle 5. Zusammenfassung der extrahierten Daten aus den eingeschlossenen Studien	57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71
Tabelle 6. Zusammenfassung der Inzidenzen einer DFU, Amputation und Tod bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2	73, 74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Beschreibung der Literaturrecherche	44
---	----

Zusammenfassung

Hintergrund: Ein Viertel der Menschen mit Diabetes mellitus entwickelt im Rahmen der Erkrankung ein diabetisches Fußsyndrom und 20% davon benötigen im Verlauf eine Amputation. In 85% der Fälle gelten diabetische Fußulzerationen als Ursache für diabetesbedingte Amputationen. In vielen Industrieländern stellt Diabetes mellitus die häufigste Ursache für nichttraumatische Amputationen dar. Eine Amputation ist für die Menschen mit Diabetes mellitus sowohl physisch als auch psychisch sehr belastend und die Mortalität ist hoch. Zudem sind solche Eingriffe mit hohen Kosten verbunden. Um entgegenzusteuern und derartige Komplikationen zu verringern oder sogar zu vermeiden, ist es von Bedeutung, über die Geschlechtsunterschiede, die sozioökonomischen Faktoren und die allgemeinen Risikofaktoren einer diabetesbedingten Amputation Bescheid zu wissen und Personen mit einem erhöhten Risiko zu erkennen.

Forschungsfrage: Inwiefern beeinflussen das Geschlecht, sozioökonomische Faktoren und allgemeine Risikofaktoren die Rate diabetesassoziierter Amputationen der unteren Extremität?

Methoden: Die Literatur wurde in Form eines Reviews mittels Mesh-Suche und Freitextsuche ermittelt. Hierfür wurde die Datenbank Pubmed nach Studien exklusive Case-Reports durchsucht, die von 01. Jänner 2000 bis 31. Mai 2022 publiziert wurden.

Ergebnisse: Das Literaturreview umfasst 16 eingeschlossene Studien. Die folgenden Variablen waren mit einem erhöhten Risiko einer diabetesassozierten Amputation verbunden: männliches Geschlecht, ein niedriger sozioökonomischer Status, die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit, psychische Erkrankungen sowie Fußulzera in der Vorgeschichte bzw. bereits stattgehabte Amputationen. Auch Faktoren, welche in Zusammenhang mit der Diabetesdauer, Diabetesschwere und Krankheitseinstellung stehen, erhöhen das Amputationsrisiko, darunter die Diabetes- und Ulcusdauer, höhere HbA1c-Werte, ein höheres Lebensalter, eine Wundinfektion oder Osteomyelitis bzw. ein Gangrän, ein niedriger Body Mass Index, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, Nierenfunktionsstörungen, eine diabetische Polyneuropathie und Retinopathie sowie eine Insulintherapie.

Schlussfolgerung: In diesem Literaturreview wurden mehrere Prädiktoren für eine diabetesassozierte Amputation der unteren Extremität identifiziert. Es gibt neben geschlechtsspezifischen Unterschieden auch deutliche sozioökonomische Unterschiede hinsichtlich des Risikos für Amputationen der unteren Extremität bei Menschen mit Diabetes mellitus.

Abstract

Background: 25% of people with diabetes mellitus develop a diabetic foot syndrome throughout the course of the disease and 20% of them require amputation. In 85% of cases, diabetic foot ulceration is considered as the cause of diabetes-related amputations. In many industrialized countries, diabetes mellitus is the most common cause of atraumatic amputations. Amputation is very burdensome for people with diabetes mellitus, both physically and psychologically and the mortality is high. In addition, such interventions are associated with high costs. Therefore, it is important to know about the sex differences, socioeconomic factors, and risk factors of diabetes-related amputation to identify individuals at risk to reduce or even avoid such complications.

Question: To what extent do gender, socioeconomic factors and general risk factors influence the rate of diabetes-associated lower extremity amputations?

Methods: A literature review was conducted using a mesh-search and free text search. For this purpose, the Pubmed database was searched for studies excluding case reports published from January 1st, 2000, to May 31st, 2022.

Results: The literature review includes 16 studies. The following variables were associated with an increased risk of diabetes-associated amputations: male sex, low socioeconomic status, being a member of an ethnic minority, mental illness, smoking, history of foot ulcers or previous amputations. Factors associated with diabetes duration, diabetes severity and disease setting also increase the risk of amputation, including diabetes and ulcer duration, higher HbA1c levels, older age, wound infection, osteomyelitis or gangrene, low body mass index, cardiovascular risk factors and comorbidities, peripheral arterial disease, renal dysfunction, diabetic polyneuropathy, diabetic retinopathy and insulin therapy.

Conclusion: This literature review identified several predictors of diabetes-associated lower extremity amputation. There are significant socioeconomic differences and gender differences for the risk of amputation.

1 Einleitung

1.1 *Diabetes mellitus*

1.1.1 Definition

Bei Diabetes mellitus handelt es sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung mit einer resultierenden Hyperglykämie (= erhöhter Blutzuckerspiegel), bei der die Sekretion des Gewebshormons Insulin und/oder dessen periphere Wirkung gestört ist. (14) Beim Diabetes mellitus Typ 1 werden die Beta-Zellen des Pankreas meist bedingt durch einen (Auto-)Immunprozess zerstört. Das hat eine unzureichende Insulinproduktion der Beta-Zellen zur Folge. (14) Beim Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt sich eine zunehmende periphere Resistenz gegen das Gewebshormon, welche zu einem relativen Mangel an Insulin bis hin zur Sekretionsstörung mit Insulinresistenz führt. (14) Diabetes mellitus Typ 2 steht häufig in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie dem metabolischen Syndrom, bestehend aus Hypertonus, Adipositas, Dyslipidämie und Diabetes mellitus. (14)

1.1.2 Formen

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und 2 werden noch der Gestationsdiabetes sowie spezifische Diabetesformen zum Diabetes mellitus gezählt. Tritt die Glukosetoleranzstörung im Laufe einer Schwangerschaft auf, oder wird diese während einer Schwangerschaft erstmals diagnostiziert, spricht man vom Gestationsdiabetes. (14) Bei exokrinen Pankreaserkrankungen (Pankreatitis, Mukoviszidose), endokrinologischen Erkrankungen (Morbus Cushing) oder bei Einnahme bestimmter Medikamente (Glucocorticoide) können ebenfalls spezifische Diabetesformen auftreten. (14)

1.1.3 Epidemiologie

1.1.3.1 *Allgemein*

Bei Diabetes mellitus handelt es sich um eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen. (1) Die chronische Erkrankung führt nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern auch zu einer verkürzten Lebenserwartung. (1)

1.1.3.2 *Österreich*

In Österreich leiden derzeit 800 000 Menschen an einem Diabetes mellitus. Das entspricht 10 % der österreichischen Bevölkerung. (30) Zusätzlich sind 350 000 Österreicher*innen von der Vorstufe der Erkrankung, dem Prädiabetes, betroffen und somit über 1,1 Millionen Menschen an einer Zuckerstoffwechselstörung erkrankt. (37) Bis zum Jahr 2045 werden in Österreich über eine Million Menschen von einem Diabetes mellitus betroffen sein. (30)

Im Jahr 2015 wurde in Österreich der Anteil der Menschen mit der Diagnose Diabetes mellitus auf 5-7 % geschätzt, wohingegen der Anteil der nicht diagnostizierten Menschen mit einem Diabetes mellitus auf 2-4 % geschätzt wurde. (38) 2016 waren unter den Teilnehmer*innen einer Vorsorgeuntersuchung ab dem vollendeten 18. Lebensjahr 5,4% der Frauen an einem Diabetes mellitus erkrankt und 1,5 % wurden neu mit einem Diabetes

mellitus diagnostiziert. Bei den Männern waren 7,7 % an Diabetes mellitus erkrankt und 2,0 % wurden erstdiagnostiziert. (38)

Einem Drittel der betroffenen Personen ist nicht bekannt, dass sie an einer Diabeteserkrankung leiden. (30) Die Mehrzahl der Betroffenen, nämlich 85-90 % der daran erkrankten Menschen, leiden an einem Diabetes mellitus Typ 2. Fettleibigkeit ist dabei als wesentlicher Einflussfaktor zu sehen, da Adipositas das Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 erhöht und circa die Hälfte der Österreicher*innen übergewichtig ist. (30) In Österreich leiden 30 000 Menschen an einem Diabetes mellitus Typ 1, darunter 1600 Schüler*innen. 10 % der schwangeren Frauen sind von einem Schwangerschaftsdiabetes betroffen. (30) Alle 50 Minuten stirbt ein*e Österreicher*in an den Komplikationen einer Diabeteserkrankung. In Österreich sterben insgesamt 10 000 Menschen jährlich an den Folgen dieser Erkrankung. 300 Menschen pro Jahr werden aufgrund eines Nierenversagens bedingt durch Diabetes mellitus dialysepflichtig und jedes Jahr erblinden 200 Menschen infolge eines Diabetes mellitus. (30)

1.1.3.3 Europa

Im Jahr 2017 lebten in der Altersgruppe der 20 bis 79-Jährigen rund 60 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus in Europa. (38) Die Diabetesprävalenz in Europa lag 2017 damit bei 7,3 %. Das Land mit der höchsten Prävalenz war die Türkei mit 12,8%. Die niedrigste Prävalenz war in Litauen mit 4 % zu verzeichnen. (38)

1.1.3.4 Global

Eine 2022 veröffentlichte Studie beschreibt, dass sich die weltweite Diabetesinzidenz in den letzten 30 Jahren beinahe vervierfacht hat. (2) Demzufolge kam es zu einer Zunahme der weltweiten Prävalenz von 4,7 auf 8,5 Prozent. (2) Die jährliche Inzidenz für eine Neumanifestation von Diabetes mellitus beträgt zwischen 1% und 4%, (2) wobei dieser Wert in anderen Studien sogar noch höher liegt. (56, 57) 2019 litten 463 Millionen Menschen weltweit an Diabetes mellitus und bis zum Jahr 2045 wird mit 700 Millionen erkrankten Menschen gerechnet. (2) Im Jahr 2019 wurden weltweit 760 Milliarden Euro für Diabetes mellitus, insbesondere für die Behandlung der Komplikationen dieser Erkrankung, ausgegeben. (30) Ein Vergleich der Prävalenz von DM 1 und 2 in ausgewählten Ländern weltweit wird in der Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1. Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unter den 20 bis 79-Jährigen im Jahr 2021. Quelle: Statista, Prävalenz von Diabetes bei zwischen 20- und 79-Jährigen in ausgewählten Ländern weltweit im Jahr 2021 (Online-Quelle), verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/182587/umfrage/praevalenz-von-diabetes-in-ausgewaehlten-laendern/> (besucht am 04.07.2022) [Internet], Seite 1. (47)

Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unter den 20 bis 79-Jährigen im Jahr 2021	
Mexiko	16,9 %
Türkei	14,5 %
Südafrika	10,8 %
Chile	10,8 %
USA	10,7 %

Indonesien	10,6 %
China	10,6 %
Spanien	10,3 %
Indien	9,6 %
Portugal	9,1 %
Brasilien	8,8 %
Israel	8,5 %
Kanada	7,7 %
Ungarn	7 %
Deutschland	6,9 %
Südkorea	6,8 %
Polen	6,8 %
Japan	6,6 %
Estland	6,5 %
Australien	6,4 %
Griechenland	6,4 %
Italien	6,4 %
United Kingdom	6,3 %
Neuseeland	6,2 %
Finnland	6,1 %
Slowenien	5,8 %
Slowakei	5,8 %
Russland	5,6 %
Island	5,5 %
Dänemark	5,3 %
Frankreich	5,3 %
Schweden	5 %
Österreich	4,6 %
Schweiz	4,6 %
Niederlande	4,5 %
Belgien	3,6 %
Norwegen	3,6 %
Irland	3 %

1.1.4 Unterscheidung zwischen „Gender“ und „Sex“

Im Gegensatz zum Begriff „Sex“, welcher sich auf das biologische Geschlecht bezieht, definiert der Begriff „Gender“ die soziale und gesellschaftliche Geschlechterrolle. (35, 111) Das gesellschaftliche und das biologische Geschlecht interagieren miteinander und haben einen lebenslangen Einfluss auf die Entstehung von Krankheiten und deren Wahrnehmung. (35, 111, 119) Die Gendermedizin, welche diesem Aspekt Rechnung zu tragen versucht und auf spezielle gesundheitliche Bedürfnisse beider Geschlechter fokussiert ist, entwickelte sich initial aus der Frauengesundheitsbewegung heraus. Durch diese Initiative wurde der Gesundheit von Frauen mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Bis dahin diente der Mann als Prototyp in der Medizin. (35) Eine gender-sensible Medizin als letzte Stufe dieser Entwicklung berücksichtigt Bedürfnisse beider Geschlechter gemäß dem biopsychosozialen Modell. (35) Das Hauptziel der Gendermedizin ist die Verbesserung der Gesundheitsbedingungen für Männer und Frauen. (111)

Die Gendermedizin stellt einen bedeutenden Schritt in Richtung einer individualisierten medizinischen Versorgung dar. Das Geschlecht ist in diesem Zusammenhang ein relevanter Einflussfaktor, der berücksichtigt werden muss. (35, 36, 111). „Sex“ bezieht sich dabei auf biologische Unterschiede, welche durch die Geschlechtschromosomen, bei Frauen XX und bei Männern XY, bzw. durch Geschlechtshormone, Keimdrüsen und Fortpflanzungsfunktionen bedingt sind. (35, 36, 111) „Gender“ beschreibt die Auswirkungen psychischer Einflussfaktoren sowie sozialer Verhaltensnormen bzw. inwiefern sich Symptome, Mechanismen sowie die Therapie und Prävention von Erkrankungen in Bezug auf das psychosoziale Geschlecht unterscheiden. (35, 111, 117)

Die Gendermedizin beschäftigt sich konkret mit den Gemeinsamkeiten und Unterschieden zwischen Frauen und Männern. Unterschiede treten unter anderem beim Erleben und der Präsentation von Symptomen, in Aspekten der Diagnosestellung, im Verlauf vieler Erkrankungen sowie in der Behandlung zwischen Männern und Frauen auf und müssen entsprechend beachtet werden. (35, 111, 117) Darüber hinaus sind gender-relevante Unterschiede in der Krankheitsprävention zu berücksichtigen. Die WHO definiert die Chancengleichheit der Geschlechter sogar als ein Gesundheitsziel, welches auch als „gender equality“ bezeichnet wird. (35)

1.1.5 Geschlechts- und Genderaspekte des Diabetes mellitus

In Österreich sind Frauen mit einer Prävalenz von 5,4 % im Durchschnitt nur etwas seltener von einem Diabetes mellitus betroffen als Männer mit einer Prävalenz von 7,7 %. (38) Dennoch kommt es bei Frauen gemäß der österreichischen Diabetesgesellschaft im Rahmen der Erkrankung häufiger zu Komplikationen und es bedarf einer komplexeren Behandlung. (33)

Männer haben biologisch gesehen ein höheres Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken, da sie mehr Bauchfett und Leberfett haben als Frauen und eine niedrigere Empfindlichkeit für Insulin aufweisen. (34) Eine erektile Dysfunktion oder ein Mangel an Testosteron sind bei Männern mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus assoziiert. Demgegenüber stellen bei Frauen höhere Androgenwerte (= männliche Geschlechtshormone) ein Erkrankungsrisiko dar. (34)

Frauen profitieren - bedingt durch das Hormon Östrogen - von einem Schutz vor einer Erkrankung mit Diabetes mellitus Typ 2, da sich das Fett östrogenbedingt weniger stark

am Bauch ansetzt, (33, 34) sie eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Insulin aufweisen und durchschnittlich einen niedrigeren Nüchternblutzucker sowie einen niedrigeren Langzeitblutzucker zeigen. (33) Darüber hinaus hat Östrogen antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften. (111) Zudem erkranken Frauen häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich, wenn der Östrogenspiegel in der Menopause abnimmt. Dadurch kommt es zu einem Anstieg von Diabetes mellitus bei Frauen in den Wechseljahren. Dennoch wird auch bei jüngeren Frauen mit früher Menopause ein erhöhtes Risiko verzeichnet. (33)

Ein anamnestisch stattgehabter Schwangerschaftsdiabetes stellt in diesem Zusammenhang das größte Risiko für das spätere Auftreten eines Diabetes mellitus bei Frauen dar. Zudem erhöht das Vorliegen eines polyzystischen Ovarsyndroms (= PCO) das Diabetes-Risiko um 20-30 %. (33)

Die Haupttodesursache bei Menschen mit Diabetes mellitus ist eine Herz-Kreislauf-erkrankung. (113, 117) Das Herzinfarkt-Risiko ist bei Männern mit Diabetes mellitus zwei- bis dreifach und bei Frauen sogar um das Vierfache gegenüber einem Vergleichskollektiv ohne Diabetes erhöht. (33, 117) Frauen mit Diabetes mellitus haben darüber hinaus ein 30 % höheres Risiko für Schlaganfälle als Männer. Zudem besteht bei Frauen ein Risiko von 30 % und bei Männern ein Risiko von 15%, nach einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. (33, 117)

Aufgrund von physiologischen Unterschieden zwischen den beiden Geschlechtern, wie dem Körpergewicht, der Körpergröße, der Körperoberfläche, des Gesamtkörperwassers sowie der unterschiedlichen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wirkt eine medikamentöse Behandlung bei Frauen und Männern nicht in gleichem Maße. (111, 113, 118) Frauen weisen im Gegensatz zu Männern eine geringere Magenentleerungskapazität und eine schnellere Darmmotilität auf, wodurch eine geringere Plasmakonzentration von Arzneimitteln erreicht wird. (111) Trotz der Notwendigkeit, Frauen in klinische Studien zur geschlechtsspezifischen Medikamentenwirkung miteinzubeziehen, gibt es dazu immer noch zu wenig Daten. (111, 112, 113)

Studien zeigten, dass Männer im Gegensatz zu Frauen weniger häufig von Depressionen und Angstzuständen betroffen sind und ein aktiveres problem- und lösungsorientiertes Verhalten aufweisen. (113, 114, 115) Diese Faktoren wirken sich positiv auf die Selbstpflegetätigkeit und den Behandlungserfolg aus. (113) Frauen der westlichen Gesellschaft nehmen mehr Medikamente ein, verbringen mehr Tage in medizinischen Einrichtungen, haben aus gesundheitlichen Gründen mehr Fehlstunden bei der Arbeit und nehmen häufiger fachärztliche Behandlungen in Anspruch als Männer. (111) Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass Frauen trotz besserer Kenntnisse über den Diabetes mellitus und größerer Anstrengungen hinsichtlich des Umgangs mit der Erkrankung, keine bessere Diabeteskontrolle erzielten. (113, 116) Die Frauen berichten von Schlaflosigkeit, geringer Lebensqualität sowie von Unzufriedenheit mit der sozialen Unterstützung. Diese Faktoren führen zu einer schlechteren Stoffwechseleinstellung. (113, 116) Des Weiteren geht die österreichische Diabetesgesellschaft davon aus, dass Frauen häufiger von psychosozialen Stress, der zu einer Erhöhung des Diabetesrisikos führt, betroffen sind. (33) Zudem leiden Frauen beinahe doppelt so häufig an diagnostisch verifizierten Depressionen wie Männer, was einen negativen Einfluss auf die Prognose einer Diabetes-Erkrankung besitzen kann. (33) Zur Therapie der Diabeteserkrankung muss mehrmals am Tag der Blutzucker gemessen sowie die Ernährung auf die Behandlung abgestimmt werden und regelmäßige körperliche Aktivität wird empfohlen. Die Einhaltung einer Diabetestherapie kann bei den

Betroffenen eine psychische Belastung darstellen, was auch als „Diabetes Distress“ bezeichnet wird. (33) Dieses ständige „Einhalten müssen“ führt vor allem bei Frauen zu einer emotionalen Überlastung. Daher sind in 75% der Fälle Frauen von diesem „Distress“ betroffen, jedoch nur in 15% der Fälle Männer. (33) Dennoch halten sich Männer weniger genau an die Vorgaben, denn Frauen unterziehen sich häufiger einer Fußuntersuchung, pflegen ihre Füße sorgsamer und achten aufmerksamer darauf, ein angemessenes Schuhwerk zu tragen. (1, 7, 42, 43) Darüber hinaus neigen Männer eher dazu, einer Verpflichtung oder einem Termin nicht nachzugehen. (45)

Obwohl Frauen durchschnittlich etwas häufiger von Autoimmunprozessen (33, 111) betroffen sind, leiden insgesamt mehr Männer an Diabetes mellitus Typ 1. (33) Der Erkrankungsgipfel von Diabetes mellitus Typ 1 liegt in der Pubertät im Alter von 10-15 Jahren. Bis zur Pubertät sind es zwar mehr Mädchen, danach allerdings mehr Buben, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkranken. (33) In Österreich erhielten im Jahr 2015 laut Medikamentenverordnungsdaten 1618 Kinder unter 15 Jahren Antidiabetika, davon 871 Buben und 747 Mädchen. (38) Bei einem Erkrankungsbeginn vor dem zehnten Lebensjahr verlieren Mädchen durchschnittlich 18 und Buben durchschnittlich 14 Lebensjahre. Bei Mädchen/Frauen schwanken die Blutzuckerwerte bedingt durch den Menstruationszyklus und den damit verbundenen hormonellen Veränderungen zusätzlich stärker. (33)

In den Leitlinien zur Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 wird eine Therapie empfohlen, die das Alter, die Erkrankungsdauer, das Hypoglykämierisiko, das Vorhandensein von Komplikationen, nicht aber das Geschlecht, berücksichtigt. (108, 109, 113) Dennoch gibt es immer mehr Daten, dass sich biologische und soziale Unterschiede zwischen Frauen und Männern auf die Progression von Krankheiten und deren Komplikationen auswirken. (35, 111, 113) Aus diesem Grund müssen klinische Leitlinien die Geschlechtsunterschiede berücksichtigen, um die Compliance zu verbessern und die Krankheitsprogression und das Risiko für Komplikationen zu verringern. (113) Ein klinischer Ansatz, der das Geschlecht berücksichtigt, kann einerseits die Lebensqualität verbessern, andererseits trägt er zu einer Erhöhung der Lebenserwartung von Frauen und Männern mit DM2 bei. (113, 114) Darüber hinaus könnten geschlechtsspezifische Schulungen zu einer besseren personalisierten Versorgung von Patient*innen mit DM2 beitragen. (112) Pharmakologische und therapeutische Interventionen müssen neben den biologischen Merkmalen auch die psychosozialen Bedingungen und die individuelle Vorgeschichte der Patient*innen berücksichtigen. (113)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl Sex als auch Gender Einfluss auf diverse Aspekte der menschlichen Gesundheit haben. (111) Aus diesem Grund ist es von Bedeutung, dass Geschlechts- und Genderaspekte in klinische Studien miteinbezogen werden, um ein tiefes Verständnis für die Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu schaffen. Das Ziel ist die Entwicklung einer vollständig personalisierten Medizin. (111)

1.1.6 Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 2

Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 gehören das zunehmende Lebensalter, das männliche Geschlecht, die Ethnizität, eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus sowie ein Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören mangelnde Bewegung, hochkalorische Ernährung, Alkoholabusus, Rauchen, die Einnahme von diabetogen wirkenden Medikamenten, (28) wie zum Beispiel Glucocorticoiden, Immunsuppressiva,

Antidepressiva, Diuretika und Beta-Blocker, (60) weiters Depressionen, viszerale Adipositas sowie die sozioökonomische Benachteiligung durch Ressourcenmangel. (28)

1.1.7 Diagnose

Als Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus gelten laut der Leitlinien für die klinische Praxis der deutschen Diabetesassoziation ein spontaner Glukosewert im Plasma von über 200 mg/dl, ein Nüchternblutzucker von über 126 mg/dl oder ein 2-Stundenwert von über 200 mg/dl im oralen Glukosetoleranztest (oGTT), bzw. ein HbA1c-Wert (Hb = Hämoglobin, A1c = Eiweißkette die Zucker im Blut bindet, = Langzeitblutzuckerwert) von über 6,5% (= 47,54 mmol/mol). (14)

1.1.8 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

1.1.8.1 Basistherapie

1.1.8.1.1 Allgemein

Bei der Basistherapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist ein gesunder Lebensstil von Bedeutung, um einerseits die medikamentöse Therapie zu reduzieren, bzw. andererseits die Entstehung und das Fortschreiten der Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 zu limitieren. (28) Zudem sollten die Menschen mit Diabetes mellitus und unter Umständen auch deren Angehörige an Diabetesschulungen teilnehmen. Zur Basistherapie zählen auch Strategien zur Stressbewältigung. Dabei werden digitale Hilfsmittel und der Einsatz der Telemedizin immer wichtiger. (28) Die Lebensstilmodifikation zählt dabei auf jeder Therapiestufe zur Basistherapie. Eine Lebensstilmodifikation alleine reicht jedoch aufgrund von mangelnder Compliance, Multimorbidität und schwerer Stoffwechsellage therapeutisch häufig nicht aus. (28)

1.1.8.1.2 Gesunde Ernährung

Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 sollten sich gesund und ausgewogen ernähren. Dabei sollte auf Lebensmittelfertigprodukte und auf große Mengen an Haushaltszucker, Fruchtzucker und Zuckeralkoholen verzichtet werden. Menschen, die Insulin spritzen, sollten die Menge und die Art der Kohlenhydrate zur optimalen Stoffwechselkontrolle einschätzen können. (28) Der glykämische Index beschreibt dabei die Wirkung von Kohlenhydraten auf den Blutzuckerspiegel. Lebensmittel mit einem hohen glykämischen Index, wie beispielsweise Glukose, Fruchtsäfte und Honig, lassen den Blutzuckerspiegel schneller ansteigen als Lebensmittel mit einem niedrigen glykämischen Index, wie zum Beispiel Vollkornbrot oder Reis. (55) Die glykämische Last zeigt den Bedarf an Insulin an. (55) Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Niereninsuffizienz wird eine Eiweißaufnahme von 0,8 Gramm/Kilogramm pro Tag empfohlen. Von großen Mengen fettthaltiger Lebensmittel, wie zum Beispiel Fast Food, fettreichem Fleisch und fettreichem Käse, soll Abstand genommen werden. Pflanzliche Fette sollen hierbei bevorzugt werden und ballaststoffreiche Lebensmittel werden empfohlen. (28)

1.1.8.1.3 Körperliche Aktivität

Die Reduktion des Körpergewichtes vermindert bei übergewichtigen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 das vaskuläre Risiko, steigert die Lebensqualität und kann zudem zu einer Remission in der Frühphase der Erkrankung beitragen. Körperliche Aktivität stellt

bei allen Diabetesformen eine wichtige Therapiemaßnahme dar, insbesondere beim Diabetes mellitus Typ 2. (28) Dabei sollte ein individuelles Bewegungsprogramm festgelegt werden. Ein Ausdauertraining sowie ein Krafttraining mit zumindest zweieinhalb Stunden körperlicher Aktivität mittlerer Intensität pro Woche werden empfohlen. Bei Menschen im höheren Lebensalter soll hierbei der Fokus auf Beweglichkeit, Koordination und Geschicklichkeit gelegt werden. (28)

1.1.8.1.4 Raucherentwöhnung

Aktives wie auch passives Rauchen führt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität und stellt darüber hinaus einen wesentlichen Risikofaktor für einen Diabetes mellitus Typ 2 dar. (28) Aus diesem Grund sollten Raucher*innen dringend über die Risiken aufgeklärt werden und das Rauchen, beispielsweise mithilfe einer Therapie zur Entwöhnung, aufgegeben. (28)

1.1.8.2 Medikamentöse Therapie und Injektionstherapie

1.1.8.2.1 Allgemein

Sofern die Lebensstilmodifikation nach zwei bis drei Monaten zu keinem Erfolg führt, ist der Einsatz einer medikamentösen Therapie notwendig. Vor Beginn einer medikamentösen Therapie ist eine Risikoeinschätzung für die Auswahl der antidiabetischen und organprotektiven Medikamente von Bedeutung. (28) Denn ein Großteil der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 weist zusätzlich zur chronischen Hyperglykämie weitere vaskuläre Risikofaktoren auf, oder ist bereits von Herz-Kreislaufkrankungen, Nierenerkrankungen oder anderen Krankheiten betroffen. Die Therapie soll an die Risikofaktoren sowie an die Erkrankungen angepasst werden und ist dadurch häufig sehr komplex. (28)

1.1.8.2.2 Metformin

Zu Beginn soll nach Möglichkeit der Arzneistoff Metformin eingesetzt und die Dosis langsam gesteigert werden. (28) Bei Unverträglichkeiten (meist gastrointestinale Nebenwirkungen) oder Kontraindikationen (hinsichtlich der Nierenfunktion) wird eine andere Monotherapie, angepasst an die Präferenzen und das Risikoprofil der Patient*innen, eingesetzt. (28)

1.1.8.2.3 Komorbiditäten

Bei Herz-Kreislaufkrankungen, Nierenerkrankungen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate > 30 ml/min) oder einem hohen kardiovaskulären Risiko wird Metformin gemeinsam mit Natrium-Glucose Linked Transporter-2 (SGLT-2) – Inhibitoren oder Glucagon-Like Peptid 1 (GLP-1) – Rezeptor-Agonisten eingesetzt. (28)

1.1.8.2.4 Kombinationstherapie

Bei einem HbA1c-Wert, der außerhalb des Zielbereichs liegt, ist bereits bei der Diagnosestellung eine medikamentöse Therapie erforderlich, gegebenenfalls auch der Einsatz mehrerer Medikamente gleichzeitig, oft bereits unter Einbeziehung des Insulins. (28) Für einige Patient*innen ist eine Kombinationstherapie aufgrund der niedrigeren Dosierungen häufig günstiger, in Hinblick auf die Nebenwirkungen, als eine Monotherapie. Hierfür können entweder Fixkombinationen verwendet werden, oder bei sehr hohen HbA1c-Werten auch Insuline, die den Blutzucker parenteral senken. (28) Die

Zielwerte sollten alle drei Monate kontrolliert werden. Strategien zur Deeskalation sollten insbesondere bei Insulin bedacht werden. Sofern der*die Patient*in noch kein Insulin spritzen möchte, können auch mehr als zwei orale Antidiabetika in Kombination eingesetzt werden. Der gleichzeitige Einsatz von einem SGLT-2-Hemmer, Metformin und einem Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) – Inhibitor ist eine sichere Dreifachkombination. Bei fehlendem Therapieansprechen ist die Compliance der Patient*innen zu erheben. (28)

1.1.8.2.5 Injektionstherapie

Bei schlechtem Ansprechen von Monotherapien oder Kombinationstherapien ist eine Injektionstherapie in Betracht zu ziehen. Zu Beginn der Injektionstherapie wird der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten oder einem Basisinsulin empfohlen, die gemeinsam mit einem oralen Antidiabetikum eingenommen werden. (28) GLP1-Rezeptoragonisten sollten vor einer Insulintherapie in Erwägung gezogen werden. Eine weiterführende Kombination von GLP1-Rezeptoragonisten und Insulin führt zu einer deutlich besseren Kontrolle des Stoffwechsels. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf diese Kombinationstherapie wird nahrungszufuhrabhängig zu verabreichendes Insulin (sogenanntes „prandiales“ Insulin) zur Intensivierung der Therapie eingesetzt. (28)

1.1.9 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 umfasst die Insulintherapie, Kenntnisse zur Glukosewirksamkeit der Ernährung, Schulungen, die Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels sowie eine psychosoziale Therapie. Die Insulintherapie erfolgt bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 kontinuierlich und ein Leben lang. (29) Dabei muss der zusätzliche Bedarf an Insulin unabhängig von der Nahrungsaufnahme beachtet werden. Um dem Bedarf gerecht zu werden, erfolgt die Verabreichung eines Basisinsulins. (29) Dieses wird mit „prandialem“ Insulin nach einem individuellen Schema kombiniert. Der Bedarf an Insulin ist dabei abhängig von der physiologischen Insulinsekretion und der Insulinempfindlichkeit der einzelnen Patient*innen. (29) Bei der konventionellen Therapie wird die benötigte Dosis an Insulin in Form von fixen Insulinmischungen sowie festgelegten Kohlenhydratportionen vorgegeben. (29) Pro Tag sollte drei- bis viermal der Blutzuckerspiegel gemessen werden. Diese konventionelle Insulintherapie wird bei Menschen eingesetzt, die sich gegen eine intensiviertere Therapie entscheiden oder deren Anforderungen nicht erfüllen, sowie bei mangelnder Compliance der Patient*innen. (29) Eine intensiviertere Therapie gibt täglich mindestens drei Injektionen von Insulin mit einem Basisinsulin und einem Bolusinsulin vor. Hierfür werden Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen eingesetzt. (29)

1.2 Spätfolgen, Komplikationen und Prävention

1.2.1 Allgemein

Die Zunahme der Prävalenz von Diabetes mellitus wirkt sich stark auf die Anzahl und das Ausmaß der diabetesbedingten Komplikationen aus. (3) Dabei nehmen gleichzeitig bestehende Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonus, Zigarettenrauchen und Diabetesdauer einen starken Einfluss auf die Entwicklung und das Fortschreiten der diabetesbedingten Komplikationen. (3) Darüber hinaus spielen die genetische Veranlagung und Umweltfaktoren ebenfalls eine Rolle in der Entstehung von mikrovaskulären

Komplikationen (= Schädigung der kleinen Blutgefäße). (3) Screening-Untersuchungen und die rechtzeitige fachärztliche Behandlung sind von Bedeutung, um die mikrovaskulären Diabeteskomplikationen zu verhindern und gegebenenfalls zu behandeln. (3)

1.2.2 Neuropathie

Die diabetische Neuropathie (= Erkrankung des peripheren Nervensystems) betrifft häufig die langen peripheren Nerven im Bereich der unteren Extremität. (3) Seltener ist auch das autonome Nervensystem betroffen, beispielsweise im Sinne einer Magenentleerungsstörung. (3) Bei 30% der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 kommt es zu einer chronischen distalen symmetrischen Polyneuropathie, die einerseits zu Schmerzen und Problemen beim Gehen, andererseits auch zu einer verminderten Lebensqualität und zu Depressionen führt. (3) Beim Fortschreiten der sensorischen Defizite kann es dazu kommen, dass keine Schmerzen mehr verspürt werden, was zu dem Wegfall eines wichtigen Warnsignals und damit zu einer gesteigerten Verletzungshäufigkeit führt. (3)

Im Rahmen der diabetischen peripheren Neuropathie können sich Ulzera (= Hautdefekte durch mehrere Hautschichten) an den Füßen entwickeln. (3, 39) Die Ulzera werden häufig durch Mikrotrauma oder durch einen zu hohen lokalen Druck, beispielsweise bedingt durch einen Stein im Schuh oder durch zu enge Schuhe, verursacht. (3, 39) Sofern die Ulzera zum Beispiel durch ausgeprägte Infektionen verkompliziert werden, können sie im schlimmsten Fall Amputationen (= Abnahme eines Körperteils) zur Folge haben. (3, 39) Autonome Neuropathien erhöhen sowohl die Morbidität als auch die kardiovaskuläre Mortalität und führen unter anderem zur erektilen Dysfunktion (= Impotenz), zu neurogenen Blasenentleerungsstörungen, Obstipationen (= Verstopfungen) oder auch Diarrhoen (= Durchfällen) und zur Gastroparese (= Entleerungsstörung des Magens). (3) Neben der Hyperglykämie tragen auch die diabetes-assoziierte Minderdurchblutung der Nerven mit konsekutivem Abbau der Myelinscheiden (= Nervenscheiden) und Degeneration der Axone (= Nervenzellfortsätze) zur Schädigung der peripheren Nerven bei. (3)

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer diabetischen Neuropathie sind die Diabetesdauer, ein erhöhtes Lebensalter sowie eine schlechte Einstellung des Blutzuckers bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu nennen. (3) Sofern bereits eine diabetische Retinopathie (= Netzhauterkrankung) vorliegt, erhöht dies das Risiko zusätzlich. (3) Bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind ergänzend dazu noch das Zigarettenrauchen und Fettstoffwechselstörungen anzuführen. (3)

Schmerzen, welche durch die diabetische Neuropathie bedingt sind, werden vorzugsweise mit trizyklischen Antidepressiva, selektive Serotoninrezeptorinhibitoren (SSRI), Pregabalin und Gabapentin behandelt. (61) Botulinumtoxin und starke Opioide werden bei Versagen von Erst- und Zweitlinientherapie eingesetzt. (3)

1.2.3 Ulzera

1.2.3.1 Allgemein

Das diabetische Fußsyndrom umfasst Veränderungen an den Füßen, die im Rahmen der Diabeteserkrankung, auftreten. (27) Die unzureichende Blutversorgung, die als Folge der

Mikroangiopathie auftritt, führt gemeinsam mit der unphysiologischen Fußbelastung, die als Folge der Polyneuropathie auftritt, zur Perforation und bakteriellen Infektion der Haut. (27) Ein Viertel der Menschen mit Diabetes mellitus entwickelt im Rahmen der Erkrankung ein Ulcus an den Füßen. (4) Ein diabetisches Fußulcus ist bei Menschen mit Diabetes mellitus die häufigste Ursache für Aufenthalte in einer medizinischen Einrichtung, bedingt langfristige Gehbehinderungen sowie eine erhöhte Morbidität und stellt damit die schwerwiegendste und teuerste Komplikation dieser Erkrankung dar. (1, 2) Die jährliche Inzidenz für diabetische Fußulzerationen beträgt circa 2%, bei einer Lebenszeitinzidenz für den*die individuelle*n Patient*in von 15-20%. (2) Eine diabetische Fußulzeration (DFU) ist darüber hinaus mit einer Zunahme des Sturzrisikos und einer gesteigerten kardiovaskulären Mortalität assoziiert. (3)

1.2.3.2 Risikofaktoren

In einer 2022 veröffentlichten Studie wurden die Risikofaktoren für die Entwicklung von diabetischen Fußulzera analysiert. (2) Es ist von großer Bedeutung, diese Risikofaktoren in medizinischen Einrichtungen zu erkennen, um diabetische Fußulzerationen und in weiterer Folge Amputationen zu verhindern, beziehungsweise das Risiko dafür zu minimieren. (2)

1.2.3.2.1 Männliches Geschlecht

Das Risiko für eine DFU ist beim männlichen Geschlecht größer. (2) Der Faktor Geschlecht wird in diesem Zusammenhang zusätzlich von der sozialen Unterstützung, dem Bildungsgrad, dem Zigarettenrauchen, der körperlichen Aktivität sowie von hormonellen Faktoren beeinflusst. (2)

1.2.3.2.2 Alter

Im Alter von 50-65 Jahren ist das Risiko, ein diabetisches Fußulcus zu entwickeln, am größten. (2) Der Grund dafür könnte sein, dass Menschen im höheren Alter häufiger allein leben sowie Sehschwächen und andere körperliche Einschränkungen aufweisen, und dadurch ihre Füße nur eingeschränkt pflegen und kontrollieren können. (2)

1.2.3.2.3 Rauchen

Das Rauchen stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) dar, und diese wiederum ist mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer DFU verbunden. (2)

1.2.3.2.4 Periphere Neuropathie

Die periphere Neuropathie hat, wie bereits in Zusammenhang mit der diabetischen Neuropathie erwähnt (Seite 20), eine verminderte Schmerzsensibilität der Füße zur Folge. (3) Dadurch kommt es zu einer Fehlbelastung des Fußes, welche zusammen mit trophischen Störungen bis hin zu irreversiblen Fußdeformitäten, im Sinne eines Charcot-Fußes, führen können. (3) Ein Charcot-Fuß stellt eine schwere Diabeteskomplikation und einen Endzustand einer diabetischen Fußerkrankung dar, bei welchem das Fußgewölbe eingebrochen und die Anatomie des Fußes irreversibel entstellt ist. (27) Initial gleicht der Charcot-Fuß einer Osteomyelitis, im weiteren Verlauf kommt es zu spontanen Frakturen und im Endstadium ist der Fuß völlig deformiert. (27) Therapeutisch werden orthopädische

Maßschuhe eingesetzt. Eine operative Korrektur mittels Arthrodesse (= Gelenksversteifung) wird nur in Ausnahmefällen vorgenommen. (27)

Ungeeignetes Schuhwerk kann im Rahmen einer Neuropathie zu Ulzera an den Füßen führen. (3) Schlecht sitzende Schuhe, Druckstellen im Schuh bzw. das Nichttragen von Schuhen im Freien als auch in Innenräumen können bei Menschen mit Diabetes mellitus, aufgrund der peripheren Neuropathie und der Minderdurchblutung, zu schlecht heilenden Ulzera führen (15, 22, 27).

Mechanische oder thermische Verletzungen können im Rahmen einer Neuropathie ebenfalls zu Ulzera an den Füßen führen. (3) Die eingeschränkte Wahrnehmung von Schmerzen (LOPS, = loss of protective sensation), Fußformveränderungen sowie die verminderte Beweglichkeit der Fußgelenke resultieren in einer abnormalen Belastung des Fußes. (3) Folglich entwickelt sich eine Hornhautverdickung (= Kallus) an den Stellen der abnormen mechanischen Belastung. (3) Diese Verdickung führt in weiterer Folge zu einer zusätzlich verstärkten lokalen Druckbelastung, die häufig Blutungen und schlussendlich Ulzerationen bedingt. (3) Eine weiterführende Belastung des schmerzempfindlichen Fußes schränkt die Heilung des Ulcus massiv ein. (3)

1.2.3.2.5 Sozioökonomische Faktoren

Ein erhöhtes Risiko für eine DFU wurde auch bei verwitweten Personen festgestellt, ebenso wie bei Analphabet*innen, Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Menschen aus ländlichen Wohngebieten. (2) Auch in Gebieten mit trockenem Klima, wo viel barfuß gegangen wird, scheint das Risiko erhöht zu sein. (2)

1.2.3.2.6 Blutzuckereinstellung

Eine schlechte Blutzuckereinstellung kann ebenfalls als Risikofaktor genannt werden. (2) Wohingegen eine sorgfältige und konsequente Diabeteseinstellung mit Zielwerterreichung das Risiko für das Auftreten einer DFU reduziert. (2) Die Behandlung mit Insulin scheint jedoch mit einem erhöhten DFU-Risiko einherzugehen, wenngleich ein fortgeschrittener Schweregrad der Erkrankung, welcher eine Insulin-Therapie erforderlich macht, diesen Zusammenhang möglicherweise beeinflusst. (2)

1.2.3.2.7 Vaskuläre Schäden

Bei den diabetischen Gefäßerkrankungen wird die diabetische Mikroangiopathie von der diabetischen Makroangiopathie unterschieden. Die diabetische Mikroangiopathie betrifft alle Kapillargebiete. (65) Die chronische Hyperglykämie führt zu Veränderungen der kapillären Basalmembran, zu einem gestörten Sauerstofftransport der Erythrozyten sowie zu veränderten Fließeigenschaften des Blutes. (65) Sie manifestiert sich überwiegend als diabetische Retinopathie oder als diabetische Nephropathie. (65) Die diabetische Makroangiopathie führt zu einer Atherosklerose der peripheren großen und mittleren Arterien. (Koronar-, Becken- und Zerebralarterien). (65) Klinisch manifestiert sich die Arteriosklerose als Schlaganfall, Herzinfarkt, pAVK oder als koronare Herzkrankheit. (65)

1.2.3.2.8 Rezidivrisiko

Das Risiko für Ulcus-Rezidive steigt proportional mit der Diabetesdauer. (3) Ein erhöhtes Rezidivrisiko für Ulzera an den Füßen besteht außerdem bei Männern, bei prolongiertem

Nikotinabusus, stattgehabten Amputationen, vorangegangenen Ulzera, einer pAVK sowie einer chronischen distalen symmetrischen Polyneuropathie. (3)

1.2.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Bei einer pAVK kommt es zur Einengung bis zum Verschluss arteriosklerotisch veränderter Arterien der unteren Extremität, seltener der oberen Extremität. Die Hauptursache der chronischen pAVK ist in 95% der Fälle eine Arteriosklerose. (3, 65) Klassifiziert werden die Stadien der pAVK nach Fontaine: (3, 20, 65) Im Stadium I besteht Beschwerdefreiheit bei objektiv nachgewiesener pAVK. Im zweiten Stadium kommt es zu belastungsabhängigen Schmerzen der Extremitäten (= Claudicatio intermittens), welche sich in Ruhe nach wenigen Minuten zurückbilden. (3, 20, 65) Beim Stadium IIa beträgt die maximale Gehstrecke über 200 Meter bzw. wird die Lebensqualität nicht eingeschränkt. Beim Stadium IIb beträgt die maximale Gehstrecke unter 200 Meter und die Lebensqualität wird eingeschränkt. (3, 20, 65) Im Stadium III bestehen bereits Ruheschmerzen. Im Stadium IV kommt es zu trophischen Störungen im Sinne von Nekrosen (= Zelltod) und/oder einem Gangrän (= Gewebsnekrose). (3, 20, 65) Stadium III und IV werden als chronisch kritische Extremitätenischämie (CLI, Ischämie = Minderdurchblutung) zusammengefasst. (3, 20, 65) Bei der CLI kommt es zu einer bedrohlichen Minderdurchblutung der unteren Extremität mit einem hohen Risiko für eine gestörte Wundheilung, eine Amputation sowie für eine gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität. (3)

Ein kleiner Anteil der Fußulzera bei Patient*innen mit pAVK ist vorwiegend ischämisch bedingt. Solche ischämischen Ulzera sind meist von Schmerzen begleitet. (15) Ein Großteil der diabetesassoziierten Ulzera ist vorwiegend neuropathisch bedingt und wird durch ein Mikrotrauma des Fußes hervorgerufen. Aufgrund der begleitenden Neuropathie können die Patient*innen mit neuroischämischen Ulzera trotz der ausgeprägten Minderdurchblutung schmerzfrei sein. (15)

1.2.5 Diabetische Nephropathie

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie (= Nierenerkrankung) ist ein langfristig erhöhter Blutzuckerwert. (3) Weitere Einflussfaktoren sind die genetische Prädisposition, ein arterieller Hypertonus, Zigarettenrauchen, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und der Mangel an Bewegung. (3) Eine chronische Erkrankung der Nieren im Rahmen einer diabetischen Nephropathie führt ebenfalls zu einer deutlichen Steigerung der Morbidität und der Mortalität von Menschen mit Diabetes mellitus. (3)

In der Behandlung und Therapieüberwachung der diabetischen Nephropathie sind ausreichende körperliche Aktivität, eine salzarme Ernährung, Laborkontrollen des Kaliumwertes, Vermeidung von nierenschädigenden nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), regelmäßige Blutzuckerkontrollen sowie bei Bedarf die Substitution von

Vitamin-D und Eisen von Bedeutung. (3) Bei Patient*innen mit fortgeschrittener Nierenschädigung kann eine Nierenersatztherapie indiziert sein. (3)

Als Begleiterscheinung einer diabetischen Nephropathie ist auf eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder eine Erhöhung des Kaliums zu achten. (3)

In den „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO)-Leitlinien wird als medikamentöse Behandlung bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie die Gabe von Metformin und einem der SGLT2-Hemmer zur Erstlinientherapie angeführt. (3) Der therapeutische Einsatz von SGLT2-Hemmern verbessert laut Studienlage (3) das Outcome einer diabetischen Nephropathie und schützt gemeinsam mit GLP-1-Agonisten die Nieren und das Herzkreislaufsystem. (3)

Die Behandlung mit Statinen, wie zum Beispiel mit Atorvastatin, wird bei Erwachsenen zwischen 40-75 Jahren empfohlen und verbessert das Outcome der diabetischen Nephropathie. (3)

1.2.6 Diabetische Retinopathie

Von einer diabetischen Retinopathie waren 2015 weltweit 2,6 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus betroffen und es wird mit einem weiteren Anstieg gerechnet. (3) Neben arteriellem Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Diabetesdauer und Zigarettenrauchen stellen auch eine schlechte Einstellung des Blutzuckers, Anämie und Mikroalbuminurie Risikofaktoren für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie dar. (3)

Bei Verdacht auf eine diabetische Retinopathie sollte nach Beeinträchtigungen beim Sehen gefragt werden und auf Veränderungen bei der augenärztlichen Untersuchung geachtet werden. (3)

Um die Progression der diabetischen Retinopathie zu verhindern, wird eine Raucherentwöhnung dringend empfohlen. (3) Des Weiteren ist es von größter Bedeutung, den Blutzucker richtig einzustellen, insbesondere, um das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie zu verhindern. (3) Der Langzeitblutzuckerwert sollte dabei weniger als 7% (= 53.01 mmol/mol) bei Menschen mit Diabetes mellitus mit mikrovaskulären Komplikationen betragen. (3) Unter bestimmten Voraussetzungen kann dieser Zielwert je nach Alter, Risiko einer Hypoglykämie, Begleiterkrankungen, Schwangerschaft und Diabetesdauer variiert werden. (3)

Bei der diabetischen Retinopathie stehen verschiedene Spezialbehandlungen zur Verfügung. Bei der panretinalen Photokoagulation wird die Oberfläche der Netzhaut unter Schonung der Makula mithilfe eines Lasers verbrannt. Diese Behandlung ist bei schweren Verläufen indiziert. (3) Injektionen zur Hemmung der Angiogenese bzw. des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) werden vor der panretinalen Photokoagulation oder adjuvant eingesetzt, um die Gefäßneubildung zu hemmen. (3) Bei der Vitrektomie wird im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs das Blut aus dem Glaskörper entfernt. (3)

Zusätzlich werden ausreichende körperliche Bewegung, angemessene Abnahme von Körpergewicht und eine Lebensstilmodifikation empfohlen. (3) Die Behandlung mit Statinen verbessert ebenfalls das Outcome der diabetischen Retinopathie. (3)

1.2.7 Prävention der vaskulären Komplikationen

Zur Primärprävention der mikrovaskulären Komplikationen zählt das Risikofaktorenmanagement und die Lebensstilmodifikation. (3) Bei der Sekundärprävention ist das Risikofaktorenmanagement ebenso wichtig, um die Progression der mikrovaskulären Komplikationen zu verringern. Die Tertiärprävention umfasst Spezialbehandlungen. (3)

Die Durchführung einer genauen Anamnese hinsichtlich des Zigarettenrauchens, der Diabetesdauer, der Einnahme von Medikamenten (besonders Statine, Antihypertensiva, Aspirin, Antidiabetika und Insuline), einer Schwangerschaft sowie zusätzlicher Erkrankungen, ist erforderlich. (3)

Bei der körperlichen Untersuchung sollte ein besonderer Fokus auf die Haut und die Füße gelegt werden. (3) Die unteren Extremitäten werden dabei genau auf Veränderungen hinsichtlich der Durchblutung sowie der Sensibilität und Motorik untersucht. Alle Menschen mit Diabetes mellitus und deren Angehörige sollen dabei über die Risikofaktoren sowie über die richtige Untersuchung der Füße der Betroffenen aufgeklärt werden. (3)

Hinsichtlich der Blutdruckkontrolle mit Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) - Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern lässt sich sagen, dass der Blutdruck auf Zielwerte unter 140/90 mmHg eingestellt werden soll. (3)

1.3 Praxisleitlinien zur Prävention und Management von diabetischen Fußkrankungen

Die Praxisleitlinien der „International Working Group on the Diabetic Foot“ (IWGDF) beschreiben die Prinzipien der Prävention und des Managements von diabetischen Fußkrankungen. (15) Die Umsetzung der Leitlinien in interdisziplinären Fußpflegeteams haben zu einer Reduktion von diabetesbedingten Amputationen der unteren Extremität geführt. (15)

1.3.1 Prävention von Fußulzera

Die folgenden fünf Punkte sollten vom medizinischen Personal bei der Behandlung von Patient*innen mit hohem Ulcusrisiko beachtet werden: (15)

1.3.1.1 Identifizierung des Risikofußes

Bei der Anamnese gilt es, vorangegangene Ulzera und Amputationen sowie eine Claudicatio intermittens (= Wadenschmerzen durch Minderdurchblutung der Muskulatur), zu erfragen. (15) Im Rahmen der körperlichen Untersuchung werden die Fußpulse palpirt. Die LOPS wird mithilfe eines Monofilaments zur Überprüfung der Druckwahrnehmung sowie einer Stimmgabel zur Messung der Vibrationswahrnehmung beurteilt. (15) Fehlende Symptome schließen eine diabetische Fußkrankung nicht aus. Menschen mit Diabetes

mellitus mit einem niedrigen Risiko für Ulzera an den Füßen (IWGDF-Risiko = 0) sollten einmal im Jahr auf LOPS und pAVK untersucht werden. (15)

1.3.1.2 Inspektion und Untersuchung des gefährdeten Fußes

Bei Menschen mit Diabetes mellitus und LOPS oder pAVK mit einem IWGDF-Risiko von 1-3 ist neben der genauen Anamnese und der Erhebung des Gefäßstatus auch eine genaue Untersuchung der Haut hinsichtlich Temperatur, Ödemen, Kallusbildungen, Präluzerationen (= Vorstufe von Ulzera) und Verfärbungen durchzuführen. (15) Es folgt eine Untersuchung hinsichtlich Fußformveränderungen wie Hammer- oder Krallenzehen, Knochenvorsprüngen sowie einer verminderten Beweglichkeit der Fuß- und Sprunggelenke sowohl im Liegen als auch im Stehen. (15)

Darüber hinaus wird das getragene Schuhwerk beurteilt und auf entsprechenden Halt geprüft. Außerdem wird die Hygiene der Füße anhand der Zehennägel, der Socken und der Sauberkeit der Füße beurteilt. (15) Dabei müssen Einschränkungen, wie zum Beispiel Adipositas oder Sehbehinderungen, welche die Pflege der eigenen Füße beeinträchtigen könnten, beachtet werden. (15)

Im Anschluss an die Fußuntersuchung werden die Patient*innen mithilfe des IWGDF-Risikostratifizierungssystems den entsprechenden Risikogruppen zugeordnet und damit die Häufigkeit der Fußuntersuchungen und weitere Behandlungsmaßnahmen bestimmt. (15)

1.3.1.3 Aufklärung über die richtige Fußpflege

Die Aufklärung von Patient*innen, deren Angehörigen und des medizinischen Personals über diabetische Fußulzera ist von großer Bedeutung in der Prävention. (15) Dabei steht die richtige Pflege der eigenen Füße im Fokus. Darüber hinaus sollten Menschen mit Diabetes mellitus Hornhautschwielen und Ulzera erkennen können und bei Veränderungen wissen, an wen sie sich wenden müssen. (15) Die Aufklärung soll in Form von strukturierten Schulungen stattfinden und die individuellen Umstände der Patient*innen berücksichtigen. Zudem ist die regelmäßige Schulung des medizinischen Personals hinsichtlich der richtigen Pflege von Risikofüßen von Bedeutung. (15)

Es gilt zu beurteilen, ob die Menschen mit Diabetes mellitus körperlich in der Lage sind, eine Fußinspektion durchzuführen, bzw. wer diese Maßnahme alternativ übernehmen kann. Die Inspektion der eigenen Füße soll jeden Tag durchgeführt werden, wobei die Fußoberfläche und die Zehenzwischenräume genau inspiziert werden. (15)

Folgende Maßnahmen sollten mit den Patient*innen eingehend besprochen werden: Das Barfußgehen und das Tragen von engen Schuhen oder Socken soll unbedingt vermieden werden. Außerdem sollten die Socken täglich gewechselt und die Füße jeden Tag gründlich gewaschen werden, wobei die Wassertemperatur unter 37 Grad liegen soll. (15) Vor dem Anziehen der Schuhe soll dieser auf Fremdkörper im Inneren überprüft werden. Die Verwendung von Wärmflaschen zur Erwärmung der Füße ist zu vermeiden. Die Zehennägel sollten gerade abgeschnitten werden. Den Patient*innen, insbesondere jenen,

die bei der Fußkontrolle keine Hilfe von Angehörigen haben, wird empfohlen, die Füße mit einem Spiegel auf Veränderungen zu kontrollieren. (15)

Auch ist die Durchführung einer professionellen Fußpflege, optimalerweise durch im Umgang mit diabetischen Füßen geschulten Podiatrist*innen, alle 4-6 Wochen empfohlen. (3)

1.3.1.4 Tragen von geeignetem Schuhwerk

Vor allem ungeeignetes Schuhwerk und Barfußgehen führt bei Menschen mit Diabetes mellitus und Sensibilitätsverlust der Füße häufig zu Traumata an den Füßen, welche wiederum Fußulzera zur Folge haben können. (15) Patient*innen mit LOPS wird daher das Tragen von geeignetem Schuhwerk sowohl im Freien als auch in Innenräumen empfohlen. (15) Das Schuhwerk soll individuell an den Fuß angepasst sein, insbesondere bei Menschen mit erhöhtem Risiko für diabetische Fußulzera. (15) Die Innenlänge des Schuhs soll ein bis zwei Zentimeter größer als der Fuß sein. Die Innenbreite soll der Breite der Zehengrundgelenke angepasst sein. Der Schuh soll nicht zu weit, aber auch nicht zu eng sein und hoch genug, um allen Zehen ausreichend Platz zu bieten. (15) Wird aufgrund von Fußformveränderungen, Kallusbildungen oder Ulzerationen kein geeignetes, handelsübliches Schuhwerk gefunden, können orthopädische Maßschuhe sowie Einlagen mit spezieller Zurichtung oder Orthesen (= orthopädische Schienen) nach individueller Maßnahme angefertigt werden. Außerdem sollten Schuhe, die bereits zu einem Ulcus geführt haben, keinesfalls weitergetragen werden. (15)

1.3.1.5 Behandlung von Risikofaktoren für Ulzerationen

Präulzerationen am Fuß werden durch das Abtragen von überschüssiger Hornhaut und das Drainieren von Blasen behandelt. Eingewachsene Nägel müssen in geeigneter Weise versorgt und Infektionen entsprechend therapiert werden. (15)

1.3.2 Ulcusklassifizierung

Eine Klassifizierung der Fußulzera durch das medizinische Personal erleichtert die weiteren Maßnahmen und Therapien. (15)

Die Ulzera werden einerseits nach ihrer Genese als neuropathisch, ischämisch oder als neuroischämisch klassifiziert. (15) Ein LOPS deutet auf ein neuropathisches Ulcus hin. (15) Das Vorliegen einer pAVK wird durch eine geeignete Anamnese, die Beurteilung der Fußpulse, die Knöchel-Arm-Index (ABI, = Ankle-Brachial-Index) -Messung sowie die Bestimmung des Knöcheldrucks erhoben. (15) Die Erhebung der Ulcus-Ursache zur Durchführung dieser Klassifizierung setzt weiters die Erhebung einer genauen Anamnese, die Untersuchung der getragenen Schuhe sowie eine Exploration des individuellen Verhaltens voraus. (15)

Eine weitere Form der Klassifizierung berücksichtigt die Lokalisation und Tiefe eines Ulcus. (15) Dabei wird einerseits zwischen Ulzera an der Fußsohle und solchen an Knochenvorsprüngen unterschieden, andererseits wird die Tiefe nach einem Debridement (= Entfernung von abgestorbenem Gewebe) beurteilt. (15) Das Debridement bei neuropathischen Ulzera wird aufgrund der herabgesetzten Sensibilität meist ohne lokale Betäubung durchgeführt. Bei infizierten Ulzera mit schweren Minderdurchblutungen darf

aufgrund der Gefahr von verschleppten Infektionen und voranschreitenden Nekrosen kein aggressives Debridement durchgeführt werden. (15)

Weiters werden Fußulzera nach dem Vorhandensein einer Infektion klassifiziert. (15) Die Diagnose einer Infektion wird hierbei anhand von Entzündungssymptomen oder eitrigen Exsudaten (= Absonderungen) gestellt. (15) Die Infektionen werden gemäß der IWGDF-Leitlinien unter Berücksichtigung des Vorliegens einer Osteomyelitis (= Knochenentzündung) in leichte, mittelschwere oder schwere Infektionen eingeteilt. (15) Eine Osteomyelitis kann auftreten, da Infektionen sich bei unzureichender Behandlung ausbreiten und auf den Knochen übergreifen können. (15) Demnach wird bei einem Ulcus überprüft, ob der Knochen mit einer Sonde erreicht werden kann. Eine Röntgenuntersuchung bzw. eine Magnetresonanztomographie (MRT) kann zusätzlich auf eine Osteomyelitis hinweisen. (15) Bei Infektionen der Wunden wird eine Probe für die Anfertigung einer Kultur entnommen, wobei der klassische Eitererreger, Staphylokokkus aureus, den häufigsten Erreger bei Ulcus-Infektionen darstellt. (15)

Ergänzend werden bei der Ulcusklassifizierung patientenspezifische Faktoren berücksichtigt, wie zum Beispiel Komorbiditäten (= Begleiterkrankungen), welche die Heilung beeinflussen können. (15)

1.3.3 Ulcusbehandlung

1.3.3.1 Lokale Ulcuspflege

Wie häufig ein Ulcus untersucht wird, hängt vom Schweregrad, von dem Vorliegen einer Infektion und von der Wundbehandlung ab. (15)

Das abgestorbene Gewebe wird im Rahmen eines Debridements mit chirurgischen Instrumenten, wie zum Beispiel einem scharfen Löffel oder einem Skalpell, entfernt. (15)

Es werden Verbände verwendet, welche die verstärkte Absonderung eines Exsudats kontrollieren und ein feuchtes Milieu aufrechterhalten. (15)

Die Füße dürfen nicht eingeweicht werden, um eine Aufweichung der Haut zu verhindern. (15)

In der Routinebehandlung von Ulzera werden grundsätzlich kein Kollagen, keine Wachstumsfaktoren, keine künstlich hergestellten Gewebe sowie auch keine Verbände, die Silber oder antimikrobielle Mittel enthalten, oder topische Anwendungen von Salben oder Cremes verwendet. (15) Heilen die Ulzera trotz optimaler Pflege nicht innerhalb von vier bis sechs Wochen ab, sollten diese und weitere ergänzende Behandlungen in Erwägung gezogen werden. Ein Verband mit einer heilungsanregenden Sucrose-Octasulfat Imprägnation kann bei neuroischämischen Ulzera eingesetzt werden. (15) Sucrose-Octasulfat kann Matrixmetalloproteinasen (MMP) binden und neutralisieren. (66) MMP spielen eine wichtige Rolle bei der Degradation extrazellulärer Matrixproteine und sind bedeutend bei weiteren molekularen Abläufen der Wundheilung. (66) Eine zu hohe MMP-Aktivität führt zu einer Verzögerung der Wundheilung und Wundaufgaben, welche MMP inhibieren, begünstigen daher die physiologische Wundheilung. (66) Ein Pflaster mit mehreren Lagen aus körpereigenen Thrombozyten, Fibrin und Leukozyten wird bei Ulzera mit oder ohne Ischämie zur Aktivierung des Gerinnungssystems sowie zum Verschluss und zur Heilung der Ulzera eingesetzt. (15) Bei Ulzera mit oder ohne Minderdurchblutung

können Allotransplantate aus einer Plazentamembran in Betracht gezogen werden, (15) die Zytokine, angiogenetische, regenerative sowie entzündungshemmende Wachstumsfaktoren sowie heilungsfördernde Proteine, wie etwa Kollagen, enthalten. (67) Bei minderdurchbluteten Ulzera, welche mittels einer Revaskularisierung (= Wiederherstellung der Durchblutung) der betroffenen Extremität nicht geheilt werden können, kann eine systemische Sauerstofftherapie als zusätzliche Behandlungsmaßnahme eingesetzt werden. (15)

1.3.3.2 Behandlung einer Infektion

Ein oberflächliches Ulcus mit leichter Infektion der Weichteile wird gereinigt, und das abgestorbene Gewebe und der Kallus werden entfernt. (15) Zusätzlich wird eine empirische orale Therapie mit gegen die Infektion verursachenden Bakterien wirksamen Antibiotika eingeleitet. (15)

Bei tief gelegenen oder weitgreifenden mittelschweren bis schweren bzw. abszedierenden Infektionen sollte eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden, um das abgestorbene Gewebe und den infizierten Knochen abzutragen, den Druck im Kompartiment zu reduzieren und Eiter zu drainieren. (15) Bei zusätzlichem Vorliegen einer pAVK gilt es, einerseits die Infektion zu behandeln, bzw. andererseits nach Möglichkeit eine Revaskularisationstherapie der betroffenen Extremität anzustreben. (15) Zur Behandlung der Infektion wird eine empirische Breitspektrum-Antibiotikatherapie nach Vorliegen des Wundabstriches und des entsprechenden Antibiogramms eingeleitet. (15) Zur Revaskularisierungstherapie stehen diverse gefäßchirurgische und interventionelle Maßnahmen zur Verfügung (siehe 1.3.3.3). (15)

1.3.3.3 Wiederherstellung der Gewebedurchblutung

Im Rahmen einer Revaskularisation wird die Wiederherstellung des Blutflusses in den Beinarterien, welche das Wundgebiet perfundieren, angestrebt. (15) Nach Durchführung der Revaskularisation kann der Interventionserfolg anhand einer objektiven Perfusionsmessung (= Durchblutungsmessung) dargestellt werden. (15)

Bei einem Ankle-Brachial-Index unter 0,5 oder einem Knöcheldruck unter 50 mmHg ist jedenfalls eine Bildgebung der Gefäße (= Angiographie) indiziert. Bei Nachweis höhergradiger Verschlüsse muss eine Revaskularisation in Erwägung gezogen werden. (15) Bei Vorliegen einer Infektion oder bei ausgeprägtem Gewebeverlust kann eine Revaskularisation auch bei Werten außerhalb dieser Benchmarks indiziert sein. (15)

Heilt ein Ulcus unter der bestmöglichen konservativen Therapie innerhalb von 6 Wochen nicht ab, sollte ebenfalls an eine Revaskularisation gedacht werden, ebenso wie vor Durchführung einer Amputation. (15)

Unabhängig von eventuellen Revaskularisationsmaßnahmen sollten Maßnahmen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils (Blutdruckeinstellung, Behandlung der Dyslipidämie sowie Zigarettenentwöhnung) jedenfalls weiterhin im Fokus stehen. (15)

1.3.3.4 Druckentlastung und Weichbettung von Ulzera mittels Orthesen und Schienen

Der überwiegende Anteil der Fußulzera heilt mithilfe einer entsprechenden Wundversorgung ab. (15) Die Druckentlastung des betroffenen Bereiches stellt eine der wichtigsten konservativ-orthopädischen Begleitmaßnahmen zur Heilung von Fußulzera dar und reduziert das Risiko für einen Krankenhausaufenthalt, eine Infektion sowie eine Amputation deutlich. (16)

Durch die Druckentlastung mittels orthopädischer Orthesen und Schienen können insbesondere plantare Vorfuß- und Mittelfußulzera erfolgreich behandelt werden. (16) Bei neuropathischen plantaren Ulzera werden nicht abnehmbare kniehohe Devices als Mittel der ersten Wahl zur Druckentlastung empfohlen, um ein versehentliches Auftreten mit konsekutiver Druckbelastung im Alltag zu verhindern. (16) Diese werden entweder als Vollkontaktgips (TCC, = total contact cast) oder als abnehmbare Gehhilfe, die vom medizinischen Fachpersonal, nicht aber vom Patienten geöffnet werden darf, angelegt. (15) Dabei muss der Fuß und das Bein regelmäßig auf neue Druckstellen kontrolliert werden und ein regelmäßiger Verbands- und ggf. Gipswechsel durchgeführt werden. (24)

Eine abnehmbares kniehohes Device wird bei Patient*innen zur Therapie der zweiten Wahl in Betracht gezogen, sofern ein nicht abnehmbares Device nicht vertragen wird, oder Kontraindikationen gegen ein solches vorliegen (zum Beispiel rezidivierende Druckstellen, großflächige Wundflächen bzw. Durchblutungsstörungen, oder ähnliches mehr). (16) In einem solchen Fall wird ein Device verwendet, welches von den Patient*innen selbst entfernt werden kann. (16) Dafür stehen mehrere Optionen zur Verfügung, unter anderem ein sogenannter „VACOcast“, bei welchem es sich um eine Schiene handelt, bei der im Inneren ein Vakuum aufgebaut wird, und die dadurch passgenau der individuellen Fuß- bzw. Beinform angepasst werden kann. (24)

Als Therapie der dritten Wahl können knöchelhohe abnehmbare Devices verwendet werden. (16) Beim sogenannten wound care shoe (WCS) - Verbandsschuh handelt es sich um einen Verbandsschuh, bei dem die Sohle an der Stelle der Ulzera ausgeschnitten werden kann. (24) Bei diesem und anderen abnehmbaren Devices ist es von Bedeutung, die Patient*innen zu ermutigen, diese regelmäßig zu tragen, um einen Therapieerfolg zu erzielen. (16)

Können die vorher genannten Devices nicht verwendet werden, kann ein individuell zugeschnittener Schaumstoff der Druckentlastung dienen. (16, 24) Dabei dient die Kombination von Filzschaum mit einem entsprechenden Schuhwerk der Therapie der vierten Wahl. (15)

Sofern es zu einer Infektion oder Minderdurchblutung der betroffenen Extremität kommt, ist eine Entlastung nach wie vor von Bedeutung, diese ist dann allerdings mit größter Sorgfalt und unter engmaschigen klinischen Kontrollen durch geschultes Fachpersonal durchzuführen. (16) Bei einer leichten Minderdurchblutung oder einer leichten Infektion sollten zur Heilung der neuropathischen plantaren Ulzera nicht abnehmbare oder abnehmbare kniehohe Devices verwendet werden. (16) Bei mäßiger Minderdurchblutung oder mäßiger Infektion empfiehlt sich die Verwendung von abnehmbaren kniehohen Devices. (16) Bei mäßiger bis schwerer Minderdurchblutung oder bei mäßiger bis

schwerer Infektion ist primär die Minderdurchblutung bzw. die Infektion zu behandeln, und erst sekundär ein abnehmbares Device zur Druckentlastung einzusetzen. (16)

Beim plantaren Fersenulcus sind Devices zur Druckentlastung (z.B. Fersenring zum Schlafen/Liegen, Fersenkissen mittels Spezialverband) in Betracht zu ziehen, um den Druck auf die Ferse ausreichend und dauerhaft zu reduzieren. (16)

Nicht plantare Ulzera werden abhängig von ihrer Art und Lokalisation mittels abnehmbaren knöchelhohen Devices, Orthesen, modifiziertem Schuhwerk sowie Zehenabstandshaltern behandelt. (15)

Bei Versagen der konservativen Druckentlastung müssen chirurgische Maßnahmen zur Behandlung von Fußulzera erwogen werden. (16) Bei einem Ulcus am Metatarsalköpfchen kann beispielsweise eine Resektion des betroffenen Metatarsalkopfes oder eine Verkürzungs- bzw. Umstellungsosteotomie in Erwägung gezogen werden. Bei digitalen Ulzera kann eine Spaltung der distalen Beugesehne vorgenommen werden. (16) Bei der Planung dieser Eingriffe ist jedenfalls eine verzögerte Knochen- bzw. Wundheilung im Rahmen der Operationsplanung und der Nachsorge zu berücksichtigen. (16) Aus diesem Grund sollten bei Menschen mit schwerem Verlauf der Diabeteserkrankung keine aufwändigen Rekonstruktionen durchgeführt werden. (16) Gerade bei schweren Diabetesverläufen können chirurgische Maßnahmen zum Teil schwere Komplikationen nach sich ziehen: So können postoperativ unter anderem Infektionen, Gangstörungen, Achillessehnenrisse und weitere Ulzera auftreten. (16) Es ist umstritten, ob der Nutzen einer chirurgischen Behandlung den potenziellen Schaden überwiegt, somit wird die Stärke der Empfehlung einer chirurgischen Druckentlastung gemäß der IWGDF-Leitlinien von 2019 als schwach eingestuft. (16) Auf jeden Fall ist eine chirurgische Behandlung kontraindiziert, wenn eine schwere Minderdurchblutung vorliegt. (16) In einem solchen Fall muss die Ischämie zuerst behandelt werden. (16)

1.3.3.5 Weitere Maßnahmen

Weiters ist es von Bedeutung, Komorbiditäten adäquat zu behandeln, die Blutzuckereinstellung zu optimieren, sowie die Patient*innen und ihre Angehörigen über die Selbstpflege von Fußulzera sowie über Anzeichen von Infektionen aufzuklären. (15)

1.4 „Machine Learning“ in der Diabetesversorgung

1.4.1 Allgemein

In einer 2021 veröffentlichten dänischen Studie von Schäfer et al. wurden die Risikofaktoren für diabetische Fußulzera und diabetesbedingte Amputationen analysiert, indem die sozioökonomischen Faktoren und die medizinische Vorgeschichte der Patient*innen erhoben wurden. (17) Als wichtigste Risikofaktoren für Ulzera und Amputationen nennt diese Studie ein geringes Einkommen, kardiovaskuläre Erkrankungen, pAVK, Neuropathien und chronische Nierenerkrankungen. (17) Zusätzlich können psychische Störungen das Risiko in geringem Maße erhöhen. Dafür bedarf es aber noch genauerer Untersuchungen, da die in dieser Studie verwendete Kategorie der psychischen Störungen viele Einzeldiagnosen umfasste. (17) Darüber hinaus wurde im Rahmen der genannten Studie künstliche Intelligenz eingesetzt, um zu beurteilen, inwiefern anhand dieser Risikofaktoren eine Vorhersage bezüglich einer DFU und Amputationen bei

Menschen mit Diabetes mellitus möglich ist. (17) Die Hypothese der Autor*innen war es, dass Entscheidungshilfen, die mithilfe von maschinellem Lernen entwickelt werden, die Früherkennung und Überwachung von Erkrankungen unterstützen können. (17)

1.4.2 Vorhersage einer DFU

In Rahmen der Studie wurde die Vorhersagegenauigkeit für das Auftreten einer DFU und konsekutiver Amputationen basierend auf sozioökonomischen Faktoren und der medizinischen Vorgeschichte eruiert. (17) Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die verwendeten Merkmale für eine genaue Vorhersage von diabetischen Fußulzera und diabetesbedingten Amputationen nicht ausreichen, sondern dass dafür genauere Merkmale und Informationen über einen längeren Zeitraum benötigt werden. (17) Hintergrund war, dass für diese Studie ausschließlich sozioökonomische und medizinische Daten im Zeitraum von 2000 bis 2018 zur Verfügung standen, welche nicht ausreichten, um gewisse Merkmale verlässlich zu bewerten, da beispielweise länger zurückliegende, vorbestehende Ulzerationen als Risikofaktor für das Wiederauftreten von Ulzera nur unvollständig erfasst werden konnten. (17)

1.4.3 Bilderkennung von diabetischen Füßen

Die Autor*innen stellen in Aussicht, in einer künftigen Studie die Anwendung von künstlicher Intelligenz bei der diabetischen Fußpflege weiter zu analysieren und dafür bestehende Datensätze mit detaillierten Daten aus dem Alltag der Patient*innen zu kombinieren. (17) Ein ergänzender Ansatz wäre es in diesem Zusammenhang, maschinelle Lernmodelle mit vorhandenen Bilddaten der Wunde zu verknüpfen. (17) Die Bilderkennung von diabetischen Füßen sowie von Ulzera, Minderdurchblutungen und Infektionen ist in diesem Zusammenhang ein bereits aktives Forschungsgebiet. (17) Die Wunddokumentation könnte dabei als Input für Risikomodelle zur Vorhersage von Diabeteskomplikationen genutzt werden. (17)

1.4.4 Thermografie

Die Analyse der ungleichen Hauttemperatur an den Füßen wird zur Früherkennung von Ulzera verwendet. (18, 19, 69) Ein Unterschied von 2,22 Grad Celsius an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurde in Studien als häufigster verwendeter Schwellenwert für den Beginn einer präventiven Therapie und damit zur Vorbeugung einer DFU implementiert, (18, 19, 69) obwohl keine Studien in Hinblick auf eine Optimierung dieses Schwellenwerts veröffentlicht wurden. (69) Die IWDGF empfiehlt Menschen mit Diabetes mellitus und hohem Risiko für ein Ulcus, die Fußtemperatur zuhause zu überwachen, um ein erstmals auftretendes oder rezidivierendes Ulcus zu verhindern. (68)

Bei der Thermografie handelt es sich um eine nicht-invasive Bildgebung zur Feststellung von Temperaturänderungen an den Füßen. (18, 19) Die Thermografiebilder werden mithilfe von Infrarotkameras, durch welche die Wärmeverteilung registriert wird, aufgenommen. (18, 19) Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Thermografiebilder der Früherkennung von diabetischen Fußulzera dienen, indem sie einen Anstieg der Fußsohlentemperatur detektieren. (18, 19) Die Messung der Fußsohlentemperatur zielt dabei auf die Erkennung von Entzündungsanzeichen bedingt durch eine Vasodilatation ab. (68) Dabei haben zwei Studien zur Überwachung der Fußtemperatur gezeigt, dass durch Temperaturmessungen die Entwicklung von diabetischen Fußulzera bei 97% der Patient*innen mit einem Risiko für eine DFU frühzeitig vorhergesagt werden konnte. (18,

69) Darüber hinaus wiesen Patient*innen mit einer dauerhaften Überwachung der Fußtemperatur ein geringeres Risiko für eine DFU auf. (18, 19) Allerdings kann eine heterogene Verteilung der Fußsohlentemperatur die Interpretation solcher Ergebnisse erschweren. (18, 19) Die in diesen Studien vorgestellte digitale Anwendung zur Überwachung der Fußtemperatur lässt sich leicht über das Smartphone kontrollieren und ermöglicht den Benutzer*innen, von zuhause aus die Fußtemperatur selbständig zu überwachen. (18, 19)

1.4.5 Drucksensoren

Menschen mit Diabetes mellitus und einer peripheren Neuropathie können Fußulzera entwickeln, die in schweren Fällen Amputationen nach sich ziehen. (50) Ein unphysiologischer Druck an der Fußsohle kann zur Einschätzung des Risikos für die Entwicklung eines diabetischen Fußes herangezogen werden. (50) Ein hoher plantarer Druck verzögert oder verhindert die Abheilung von Fußulzera. (51) Zur Heilung der Ulzera sollte der Fußsohlendruck des diabetischen Fußulcus kumulativ niedrig bleiben. (51) Aus diesem Grund kann ein System, welches den Druck auf den Ulcus durchgehend misst und die Daten in Echtzeit auf ein Gerät überträgt, die Abheilung von Ulzera beschleunigen. (51) Zur Messung des Fußsohlendrucks kann ein Drucksensor eingesetzt werden, der Druckabweichungen ehestmöglich feststellt, um Fußulzera und deren Progression zu verhindern. (48)

In einer 2022 veröffentlichten Studie von Alam, Faiz und Imam wurde ein System vorgestellt, welches den statischen Druck unter dem Fußballen und unter der Ferse im Schuh messen kann. (48) Dieses System kann in Form einer Einlegesohle in den Schuh eingebracht werden und ist für die Benutzer*innen einfach zu bedienen. (48)

In einer 2021 veröffentlichten Studie von Wang et al wurde ein weiteres Schuhsystem, welches den Fußsohlendruck dynamisch überwacht, vorgestellt. (50) Das System überwacht den Fußsohlendruck wiederum in Form einer Einlegesohle, die mit einem Drucksensor-Array ausgestattet ist. (50) Veränderungen des Drucks an der Fußsohle werden in Echtzeit über Bluetooth auf das Mobiltelefon übertragen, um die Benutzer*innen vor unphysiologischen Druckspitzen sowie konsekutiven Fußverletzungen und Ulzerationen zu warnen. (50) Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass das System zur alltäglichen Überwachung des Fußsohlendrucks von Nutzen sein kann. (50)

Eine weitere Studie von Ballaji et al., welche ebenfalls 2021 veröffentlicht wurde, stellte einen faseroptischen Sensor vor, der zugleich den Hautkontaktdruck und Änderungen im Blutvolumen erfasst. (49) Dabei wird eine optische Kunststofffaser eingesetzt, um Blutvolumenänderungen durch Änderungen der reflektierten Lichtintensität zu messen. (49) Ein Faser-Bragg-Gitter dient dazu, den Druck, der auf den Fuß wirkt, zu messen. (49) Der Sensor hat laut Autor*innen die Messgenauigkeit und das Potenzial, Gefäßerkrankungen, die im Rahmen eines Diabetes mellitus auftreten und zu Fußulzera führen können, beurteilen zu können. (49)

1.5 Diabetesassoziierte Amputationen

1.5.1 Epidemiologie

Ein Viertel der Menschen mit Diabetes mellitus entwickelt im Rahmen der Erkrankung ein diabetisches Fußsyndrom, wovon im Verlauf bei 20% eine Amputation erforderlich wird. (2) Menschen mit Diabetes mellitus weisen ein 15-45-mal höheres Risiko für eine Amputation der unteren Extremität auf als Menschen ohne Diabetes mellitus. (25) In vielen Industrieländern stellt Diabetes mellitus die häufigste Ursache für nichttraumatische Amputationen dar. (4) In 85% der Fälle gelten diabetische Fußulzerationen als Ursache für diabetesbedingte Amputationen. (2) Ungefähr alle 30 Sekunden wird weltweit eine diabetes-assoziierte Amputation an der unteren Extremität durchgeführt. (2) Insgesamt werden weltweit 40% bis 60% der nichttraumatischen Amputationen der unteren Extremität aufgrund von Diabeteskomplikationen durchgeführt. (1) Sowohl Patient*innen mit kleinen Amputationen (zum Beispiel Amputation einzelner Zehen oder subtotalen Amputationen des Fußes, sogenannten Minoramputationen, siehe Kapitel 1.5.3), als auch Patient*innen mit stattgehabten großen, diabetes-assoziierten Amputationen (zum Beispiel Amputationen des Unter- oder Oberschenkels, sogenannten Majoramputationen, siehe Kapitel 1.5.3) zeigen eine erhöhte Mortalität und weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich circa 45% auf. (1)

Im Jahr 2014 wurden in Österreich 40 % aller Amputationen bei Patient*innen mit Diabetes mellitus durchgeführt. (38) Die Amputationshöhe war bei 48 % dieser diabetes-assoziierten Amputationen der Vorfuß oder der Mittelfuß, bei 30 % der Unterschenkel und bei 21 % der Oberschenkel. (38) Männer waren deutlich häufiger betroffen, da 70 % der durchgeführten Amputationen bei Männern vorgenommen wurden. (38) Insgesamt war die Amputationsrate bei Männern 2,53-mal höher als bei Frauen. (25) Je jünger die betroffenen Patient*innen waren, desto höher war der Anteil von Amputationen unter den Männern. (38)

Die Inzidenz der Gliedmaßen-Amputationen proximal des Sprunggelenks bei Personen mit Diabetes mellitus betrug im Zeitraum von 2014 bis 2017 in Österreich 6,44 pro 100.000 Einwohner*innen. (25) Es zeigte sich jedoch ein Anstieg der Amputationsinzidenz mit dem Alter der Betroffenen. (25) Die kumulative Mortalität nach einer Majoramputation betrug nach 30 Tagen 13,5 %, nach 90 Tagen 22,0 %, nach einem Jahr 34,4 % und nach 5 Jahren 66,7 %. (25)

Obwohl die Prävalenz von Diabetes mellitus zunimmt, kam es in den letzten Jahren zu einer Abnahme der großen Amputationen. (5) Dies kann einerseits auf die Zunahme der endovaskulären (= innerhalb des Gefäßes), rekanalisierenden Verfahren zurückzuführen sein, andererseits aber auch auf die Verbesserung der wundpflegerischen Tätigkeiten in Wundversorgeeinrichtungen. (5)

1.5.2 Risikofaktoren

Diabetesbedingte Fußulzera, die mit Fußformveränderungen und einer beeinträchtigten Wundheilung bzw. infektassoziierten Komplikationen einhergehen, stellen ein zentrales Amputationsrisiko dar. (5) Ein hohes Amputationsrisiko ergibt sich in diesem Zusammenhang aus der Kombination einer diabetes-assoziierten peripheren Neuropathie, einer Infektion sowie einem eingeschränkten Blutfluss, bedingt durch eine zeitgleich vorliegende pAVK, da diese Ko-Faktoren das Auftreten schlecht heilender, superinfizierter

Fußulzera begünstigen. (5) Männer mit Diabetes mellitus und Europäer*innen mit Diabetes mellitus sind häufiger von diabetischen Neuropathien und konsekutiven Fußulzera betroffen als Asiat*innen, Afrikaner*innen und Karib*innen (4) Aus diesem Grund können männliches Geschlecht und europäische Herkunft ebenfalls als Risikofaktoren für Amputationen eingestuft werden. (4)

1.5.3 Amputationen

Fußulzera, welche durch einen unzureichend eingestellten Diabetes mellitus bedingt sind, können kleine (= Minoramputationen) oder große Amputationen (= Majoramputationen) nach sich ziehen. (Tabelle 2) (4) Dieses Risiko besteht insbesondere dann, wenn die Ulzera sich superinfizieren bzw. die Infektion im Sinne einer Osteomyelitis auf den Knochen übergreift. (4) Bei einer Minoramputation handelt es sich um eine Amputation der unteren Extremität unterhalb der Knöchelregion (siehe Tabelle 2). (31) Bei einer Majoramputation handelt es sich an eine Amputation an der unteren Extremität oberhalb oder auf der Knöchelregion (siehe Tabelle 2). (31)

Tabelle 2. Minor- und Majoramputationen. Neumann G, Polonius M. Amputationen. In: Schumpelick V, Bleese N, Mommsen P, Hrsg. Kurzlehrbuch Chirurgie. 8. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010., Seite 588. (26)

Minoramputationen	Majoramputationen
Zehenendglied	distale Unterschenkelamputation
Zehenamputationen (Exartikulation)	Unterschenkelamputation im mittleren Drittel
Transmetatarsale Amputationen	Knieexartikulation
Amputationen im Fußwurzelbereich (Chopart und Syme)	distale Oberschenkelamputation
	hohe Oberschenkelamputation
	Hüftexartikulation

Führt eine Revaskularisation zum Erfolg, wird häufig eine Grenzzonenamputation vorgenommen, wobei das abgestorbene Gewebe in der Grenzzone zum vitalen Gewebe entfernt wird. (26) Ein Wundverschluss wird angestrebt, sofern spannungsfreie Nähte möglich sind und keine manifeste Infektion vorliegt. (26) Ist das nicht der Fall kann die Vakuumversiegelung angestrebt werden, um die Infektion zu begrenzen und den Wundgrund sauber halten. (26)

Sofern eine Wiederherstellung der Durchblutung nicht mehr möglich ist oder zu keinem Erfolg führt, ist es notwendig, das abgestorbene Gewebe zu entfernen, denn Infektionen können sich über das avitale Gewebe rasch systemisch ausbreiten und lebensbedrohlich werden. (26)

Bei einem großflächigen Absterben von Muskelgewebe am Unter- und Oberschenkel muss eine Majoramputation vorgenommen werden. (Tabelle 2) (26) Die Indikation wird anhand des klinischen Befundes sowie eines steigenden Kreatinkinase-Wertes als Zeichen des

Absterbens von Muskelgewebe und der vitalen Bedrohung (zum Beispiel durch zeitgleich vorliegende Infektparameter) gestellt. (26) Abhängig von der Ausdehnung des abgestorbenen Gewebes wird die Höhe der Amputation festgelegt. (Tabelle 2) (26)

Im Gegensatz zu einer Amputation, bei der die Gliedmaße im Bereich des Knochens abgetrennt wird, erfolgt die Abtrennung bei der Exartikulation in der Gelenkslinie. (27) Eine Exoprothese kann die abgenommene Gliedmaße ersetzen, wobei die resultierende Funktion umso schlechter wird, je weiter proximal im Bereich der Extremität eine Amputation durchgeführt wird. (27) Die Amputation soll in der niedrigsten Höhe vorgenommen werden, die sich mit dem ursächlichen Krankheitsprozess und der Beschaffenheit des Gewebes vereinbaren lässt. (27) Als Faustregel für die Planung der Amputationshöhe gilt daher: „So weit proximal wie nötig, so weit distal wie möglich.“ (27)

1.5.3.1 Ziele der Amputation

Das Ziel der Amputation ist es, einen Stumpf zu schaffen, der optimal belastet werden kann und für die Versorgung mit einer Prothese geeignet ist. (27) Das ist vorwiegend bei Amputationen beim Kniegelenk möglich. Bei Amputationen weiter proximal ist die Versorgung mit einer Prothese schwieriger, die Rehabilitationszeiten sind länger und die zu erwartende Funktion oft schlechter. (27)

Ein weiteres Ziel der Amputation ist die adäquate Deckung des knöchernen Stumpfes mit Muskulatur im Rahmen einer Myoplastik, um wiederum eine optimale Belastung und Leistungsfähigkeit zu gewähren. (27) Bei mobilen Patient*innen ist es von Bedeutung, die maximal mögliche Stumpflänge zu erhalten, den Stumpf frühestmöglich mit einer Prothese zu versorgen und eine Rehabilitation ehestmöglich einzuleiten. (27)

1.5.3.2 Minoramputationen

Die vollständige Belastung des Stumpfes, der durch eine Kurzprothese versorgt wird, ist ebenso ein Ziel bei Amputationen im Sprunggelenk und im Fußbereich. (27) Die Technik einer Sprunggelenksexartikulation erfolgt nach „Syme“. (Tabelle 2) (27) Bei der Technik nach „Pirogoff“ werden der Fersenfettpolster und das Fersenbein erhalten. (Tabelle 2) (27) „Chopart“- und „Lisfranc“- Amputationen werden in der jeweiligen Gelenklinik durchgeführt. (27)

Im Rahmen der Rehabilitation von Amputationen um das Sprunggelenk wird am häufigsten ein Prothesenfuß verwendet, um die Mobilität wiederzuerlangen. (13)

Zur Versorgung von Amputationen im Bereich des Mittelfußes oder Vorfußes wird ein spezifisches Schuhwerk notwendig. (27)

Die transmetatarsale Amputation (TMA) gehört zu den kleinen Amputationen und scheint unter diesen die wirksamste Methode hinsichtlich des Erhalts der biomechanischen Funktion zu sein. Bei der TMA wird die Ferse erhalten, um einen unabhängigen Gang zu ermöglichen. (Tabelle 2) (4)

Wie bei allen Amputationen, ist auch bei einer TMA der sorgfältige Verschluss der Wunde von Bedeutung, wofür unter Umständen unterstützende Maßnahmen, wie zum Beispiel

eine Hauttransplantation, oder der Einsatz eines vacuum-assisted closure (VAC)- Systems notwendig werden können. (4) Bei Auftreten einer Infektion ist darüber hinaus die Therapie mit geeigneten Antibiotika essenziell. (4)

1.5.3.3 Majoramputationen

Die Indikation einer Hüftexartikulation wird meist nur im Rahmen der chirurgischen Versorgung von Tumoren gestellt. (27) Die Krafterleitung für die Versorgung mit einer Prothese geschieht hierbei über das Tuber ischiadicum (= Sitzbeinhöcker). (27)

Bei Amputationen am Oberschenkel ist eine gute Weichteildeckung von großer Relevanz, um eine optimale Deckung des Stumpfes durch die Muskulatur zu erreichen. (Tabelle 2) (27) Eine vollständige Belastung des Stumpfes ist häufig allerdings nicht möglich. (27) Daher muss die Kraft in die Prothese über das Tuber ischiadicum eingeleitet werden. Hierfür sind quer- oder längsovale Schaftformen, welche das Tuber ischiadicum umgreifen, in Kombination mit Kunststoffstrümpfen geeignet. (27) Der Kniegelenksteil der Exoprothese kann bei Oberschenkelprothesen sowohl mechanisch als auch elektronisch gesteuert werden. (27)

Bei Kniegelenksexartikulationen und Amputationen am Unterschenkel kann der Stumpf vollständig belastet werden, da die Krafterleitung über die Prothesenschäfte erfolgt, welche einen Vollkontakt mit dem Stumpf aufweisen. (Tabelle 2) (27) Dadurch ist die funktionelle Einschränkung gering und vielfach kann sogar Sport betrieben werden. (27)

1.5.4 Erfolgsraten

In einer 2021 durchgeführten Untersuchung von Vassalo et al. wurden Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 das erste Jahr nach einer durchgeführten Amputation observiert. (6) Dabei wurde bei 59,3% der Untersuchungsteilnehmer*innen eine Revision der ursprünglichen Amputationsstelle oder eine weitere Amputation durchgeführt. (6) Innerhalb dieses Jahres kam es bei 45,7% der Untersuchungsteilnehmer*innen zu einem erneuten Fußulcus an einer anderen Stelle. (6) Die Mortalität betrug 7,4%. Eine inkomplette Heilung der Amputationsstelle trat bei 12,4% der Untersuchungsteilnehmer*innen auf. (6) Lediglich bei einem Fünftel der Patient*innen verlief das erste Jahr ohne einen weiteren Eingriff oder ein erneutes Ulcus. (6) Bei circa 80% der Untersuchungsteilnehmer*innen kam es im ersten Jahr zu einer kompletten Abheilung im Bereich der amputierten Stelle trotz weiterer Komplikationen und Revisionen. (6) Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen somit ähnliche Arbeiten zu diesem Thema, (70, 71) wonach erneute Eingriffe, Re-Amputationen und neu aufgetretene Ulzera nach stattgehabten Amputationen häufig sind, sodass derartige Eingriffe sehr sorgfältig geplant werden müssen und idealerweise durch erfahrene Teams durchgeführt werden sollen. (70, 71) Die Prävention von Komplikationen und das Risikofaktorenmanagement sind von Bedeutung, um postoperative Ergebnisse zu verbessern. (70)

1.5.5 Komplikationen

Als häufige Komplikationen von Amputationen sind Wundheilungsstörungen, Belastungsschmerzen durch in der Belastungszone liegende, hypertrophe oder schmerzhaft Narben, trophische Hautveränderungen und Stumpfschmerzen zu nennen. (27) Zu den weiteren Komplikationen, die im Rahmen von Amputationen auftreten

können, gehören eine Nekrose des Stumpfes, welche eine Amputation weiter proximal notwendig machen kann, ebenso wie Infektionen, Verformungen des Stumpfes sowie das Versterben der Patient*innen im Verlauf bedingt durch die Operationsbelastung. (4)

Die Schmerzen am Stumpf können entweder als Neuromschmerzen lokal, oder als Phantomschmerzen im abgenommenen Teil des Beines auftreten. (27, 61) Neuromschmerzen können durch Infiltrationsbehandlungen oder durch chirurgische Eingriffe an den Nervenenden verbessert werden. (27, 61) Im Gegensatz dazu machen Phantomschmerzen vielfach eine multimodale Schmerztherapie notwendig (27, 61). Essenziell zur Prophylaxe und Therapie der Phantomschmerzen ist der frühzeitige Einsatz einer Spiegeltherapie im postoperativen Verlauf. (72) Auch eine Elektrostimulation kann lindernd wirken. (27) Zur Vorbeugung von trophischen Störungen ist eine entsprechende Hygiene des Stumpfes von Bedeutung. (73) Kontrakturen sollte durch Gymnastikübungen entgegengewirkt werden. (73) Narbenhypertrophien können durch eine regelmäßige Narbenpflege und -massage häufig gut beherrscht werden. (73) Bei Wundheilungsstörungen ist eine sorgfältige Behandlung der Wunde, gegebenenfalls auch durch eine offen-chirurgische Revision, anzustreben. (27)

1.5.6 Diabetesassoziierte Amputationen in Hinblick auf die Ebenen des Gesundheitssystems

Eine 2022 veröffentlichte kalifornische Studie analysierte die Ungleichheiten bei diabetesbedingten Amputationen in Hinblick auf den Zugang zur medizinischen Versorgung von Patient*innen mit einer DFU. (22) Dabei wurden telefonische Interviews durchgeführt, bei denen die Patient*innen ihre persönlichen Erfahrungen, insbesondere hinsichtlich subjektiv empfundener Barrieren auf den verschiedenen Ebenen der Gesundheitsversorgung, mitteilten. (22) Im Zuge dieser Befragungen wurde deutlich, dass eine mangelnde Gesundheitskompetenz, die fragmentierte Beziehung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen, die finanzielle Belastung, eine mangelnde Aufklärung sowie Probleme bei der Materialanschaffung als Barrieren aufschienen, die von den Patient*innen in unterschiedlichem Ausmaß wahrgenommen wurden. (22) Diese Studie untermauert die Tatsache, dass sich Patient*innen mit einer DFU auf vielen Ebenen des Gesundheitssystems mit entsprechenden Hindernissen beim Zugang zur medizinischen Versorgung auseinandersetzen müssen. (22) Aus diesem Grund ist es unbedingt notwendig, Komplikationen durch eine unzureichende medizinische Versorgung in Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko für eine DFU und Amputationen zu verringern. (22) Durch diese Studie wird weiters deutlich, wie wichtig eine flächendeckende Gesundheitsversorgung und ein niederschwelliger Zugang zum Gesundheitssystem, besonders für Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko für eine DFU und eine Amputation sind. (22) Wenngleich das in dieser Studie zitierte amerikanische Gesundheitssystem nicht mit dem österreichischen vergleichbar ist, muss diese Studie als Aufruf gelten, auch in unserem österreichischen System den Zugang für ausgewählte Zielgruppen zu evaluieren und gegebenenfalls zu optimieren bzw. zu erleichtern (siehe auch 1.5.5.6., Absatz „Schlussfolgerung“). (22)

1.5.6.1 Mangelnde Gesundheitskompetenz

Ein weiterer Aspekt der oben zitierten Studie (22) war jener einer unzureichenden Gesundheitskompetenz der Proband*innen, welcher durch diese Untersuchung zutage gefördert wurde: Ein Großteil der Teilnehmer*innen wusste zwar über die Risiken von

Amputationen und Fußinfektionen Bescheid, allerdings zeichneten sich Lücken in der Gesundheitskompetenz ab, die sich bei der Inanspruchnahme medizinischer Hilfe widerspiegelten. (22) Alle Patient*innen hatten diabetische Fußulzera in der Vorgeschichte, aber vielen war die Bedeutung von einem Ulcus nicht bekannt. Dieser Umstand lässt auf eine schlechte Kommunikation zwischen Patient*innen und dem medizinischem Personal schließen. (22) So wurden von den Teilnehmer*innen der Studie Wörter wie „Blase“, „Schwiele“ oder „Verletzung“ zur Benennung ihrer Fußulzera verwendet und vorerst kein Arzt/keine Ärztin aufgesucht, da sie einer solchen „Blase“ keine große Bedeutung zuschrieben. (22) Ein Studienteilnehmer berichtete beispielsweise, dass ihm ein „diabetisches Fußulcus“ kein Begriff ist und ihm darüber hinaus nie gesagt wurde, worauf er bei seinen Füßen genau achten soll. (22) Zusätzlich stellten sich bei der Befragung Wissenslücken bezüglich der Entstehung und Behandlung von Ulzera und damit auch Defizite im Wissen um die Verhinderung einer Amputation heraus. (22) Aus diesem Grund hatten die meisten Patient*innen keine ausreichende Kenntnis über potenzielle Warnzeichen, bei denen unverzüglich medizinische Hilfe aufzusuchen wäre, bzw. wussten nicht, welche Art von medizinischer Hilfe sie im Bedarfsfall beanspruchen sollen. (22)

1.5.6.2 Finanzielle Belastung

Für die Mehrheit der Patient*innen stellt die Diabetesversorgung, insbesondere die Versorgung der diabetischen Fußulzera, trotz einer vorhandenen Versicherung eine finanzielle Belastung dar. (22) Neben Ausgaben für Medikamente sind hierbei auch zusätzliche Zahlungen für fachärztliche Behandlungen und weite Fahrten für spezielle Untersuchungen zu nennen. (22) Diese finanziellen Probleme werden häufig durch den Verlust des Arbeitsplatzes noch verstärkt. Einige Patient*innen der oben zitierten Studie berichteten zudem von zusätzlichen Zahlungen für spezielles Schuhwerk und Verbände, bedingt durch einen unzureichenden Versicherungsschutz, sodass sie sich die optimale Versorgung der Ulzera nicht leisten konnten. (22)

1.5.6.3 Fragmentierte Beziehung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen

Gemäß der bereits zitierten Studie (22) haben diese Patient*innen den eigenen Angaben zufolge sowohl viele positive als auch negative Erfahrungen mit den medizinischen Dienstleister*innen gemacht. (22) Hinsichtlich der negativen Erfahrungen wurde von den Teilnehmer*innen häufig über die fragmentierte Ärzt*innen-Patient*innen-Beziehung berichtet. Diese Fragmentierung ist beispielsweise auf den Wohnortwechsel der Patient*innen, den Versicherungswechsel, den Hausarztwechsel, den Wechsel des medizinischen Personals und auf die Corona-Pandemie zurückzuführen. (22) Solche Unterbrechungen der Ärzt*innen-Patient*innen-Interaktion führten zu Problemen beim Management der Erkrankung. (22) Zudem war es für viele Teilnehmer*innen schwierig zeitgerechte Termine mit dem Hausarzt nach klinischen Ereignissen wie einer Amputation zu vereinbaren. (22) Vielen Patient*innen fiel es aufgrund der Fluktuation des Pflegepersonals schwer, eine Beziehung zur Hauskrankenpflege aufzubauen. Die Corona-Pandemie hat das Problem der Kontinuität, bedingt durch Einschränkungen bei den persönlichen Arztbesuchen, zusätzlich verstärkt. (22)

1.5.6.4 Probleme bei der Materialanschaffung

Darüber hinaus berichteten einige Patient*innen der besagten Studie (22) von Problemen bei der Anschaffung medizinischer Ausrüstung zur Prävention und Behandlung der Ulzera,

da das erforderliche Material nicht rechtzeitig geliefert wurde, oder die Wartezeiten bei speziellem Schuhwerk sehr lange waren. (22) Das hatte eine Verzögerung oder Unterbrechung der Behandlung zur Folge. Patient*innen von ländlichen Gebieten mussten weite Entfernungen und hohe Kosten auf sich nehmen, um Facharzttermine wahrzunehmen sowie spezielle Versorgungen und Medikamente zur optimalen Behandlung einer DFU zu erhalten. (22)

1.5.6.5 Mangelnde Aufklärung und Versorgung

Viele Teilnehmer*innen der bereits mehrfach zitierten Studie von Tan et al. (2022) (22) hielten fest, dass sie über die Entwicklung einer DFU nicht ausreichend aufgeklärt wurden und ihre Fußpflege unzureichend war. Ein Teil der Patient*innen wurde erst nach Auftreten eines Ulcus über Präventionsmaßnahmen aufgeklärt. (22) Einige Teilnehmer*innen erhielten darüber hinaus keine regelmäßigen Untersuchungen ihrer Füße vor dem Auftreten eines Ulcus, obwohl die Routineuntersuchungen wahrgenommen wurden. (22) Andere Teilnehmer*innen suchten bei diabetischen Fußkomplikationen die Notaufnahme auf und wurden ohne Diagnose oder entsprechende Versorgung wieder entlassen. (22) Durch diese Versäumnisse traten bei einigen der befragten Patient*innen Behandlungsverzögerungen und Fehldiagnosen auf. (22)

1.5.6.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich zu der Studie von Tan et al. (2022) (22) festhalten, dass eine ausführlichere Aufklärung der Patient*innen zur Verbesserung ihrer Gesundheitskompetenz, sowie ein niederschwelliger Zugang zur medizinischen Versorgung von großer Bedeutung sind. Die Patient*innen sollen die Warnzeichen von diabetischen Fußulzera selbständig erkennen können und in weiterer Folge rasch einen Arzt/eine Ärztin aufsuchen, um ihre Füße untersuchen zu lassen. (22) Den Patient*innen soll außerdem bewusst gemacht werden, dass Diabetes das Infektions- und Amputationsrisiko bereits bei kleinen Verletzungen an den Füßen massiv erhöht. (22) Zudem müssen Störungen in der Ärzt*innen-Patient*innen-Beziehung und Schwierigkeiten beim Zugang zu geeigneten medizinischen Leistungen behoben werden, um eine optimale Behandlung einer DFU vorzunehmen. Ein möglicher Ansatz wäre hierbei die Triage von Personen mit Fußulzera zu den unterschiedlichen Gesundheitsdienstleistern durch geschulte Gesundheitshelfer*innen. (22) Darüber hinaus wäre die interdisziplinäre Zusammenarbeit von den Apotheken mit anderen Einrichtungen des Gesundheitssystems bei der Versorgung der Patient*innen von großer Bedeutung. (22) Zusätzlich ist es notwendig, die präventive Versorgung durch die Hausarzt*innen zu verbessern, indem bei jedem Arztbesuch von **Menschen mit Diabetes mellitus** die Füße mituntersucht werden und darüber hinaus einmal jährlich eine ausgiebige Untersuchung der Füße vorgenommen wird. (22) Ein weiterer Fokus ist auf die präventive Fußpflege, die Selbstinspektion der Füße und das Tragen von geeignetem Schuhwerk zu legen. (22) Weiters müssen die Patient*innen darüber aufgeklärt werden, welche Erstversorgung sie bei Auftreten einer DFU in Anspruch nehmen sollen. (22) Außerdem ist es von Bedeutung, sicherzustellen, dass die Versorgung einer DFU vollständig von der Versicherung übernommen wird, da hohe Versorgungskosten ein weiteres Hindernis darstellen. (22)

In Österreich erfolgt die Aufklärung bzw. die Schulung der Patient*innen zu diabetischen Fußulzera in spezialisierten Abteilungen oder bei niedergelassenen Ärzt*innen mit Fokus auf die Diabetologie. (38) Zur Prävention eines diabetischen Fußsyndroms wird in

Österreich mindestens ein jährliches Screening durchgeführt, bei Beschwerden oder bei Personen mit erhöhtem Risiko entsprechend früher. (38) Aufgrund der Komplexität der Diabeteserkrankung sind die Behandlungsmöglichkeiten in einer Ordination begrenzt. Aus diesem Grund werden Patient*innen häufig erst bei Auftreten eines Ulcus an Spezialist*innen zur Therapie und Abklärung überwiesen, wobei die interdisziplinäre Zusammenarbeit eine große Rolle spielt. (38)

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Dieser Arbeit liegt eine Literaturrecherche zugrunde. Diese Literaturrecherche erfolgte in der Literaturdatenbank Pubmed. Die Suchanfrage wurde nach dem PICO-Schema (P = Patient*innen-Population, I = Intervention, C = Comparison = Alternativmaßnahmen, O = Outcome = Behandlungsziel) konstruiert. Dabei wurde die Patient*innen-Population „P“ als Menschen mit Diabetes mellitus und diabetischem Fußsyndrom definiert, und die Intervention „I“ als Amputation. Als Zielgröße „O“ wurden die Unterschiede im Geschlecht sowie sozioökonomische Unterschiede ermittelt. Die Abfrage erfolgte in Kombination einer Mesh-Suche mit einer Freitextsuche. Dabei wurden die einzelnen Parameter des PICO-Schemas mit dem Terminus „AND“ verbunden. Der finale Suchterminus wird im Kapitel 2.3 und in Tabelle 3 erläutert. Ergänzend wurde die Primärliteratur der eingeschlossenen Studien mithilfe der Referenzlisten in die Recherche miteinbezogen, sofern die Einschlusskriterien erfüllt wurden. Abbildung 1 beschreibt die Anzahl der Studien, die im Rahmen der Literaturrecherche gefunden wurden, sowie die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Literaturrecherche wurden alle Studien exklusive Case-Reports eingeschlossen, welche im Zeitraum vom 01. Jänner 2000 bis zum 31. Mai 2022 in Pubmed publiziert wurden. Eine Studie wurde eingeschlossen, sofern folgende Einschlusskriterien erfüllt wurden: (i) die Teilnehmer*innen waren Menschen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus, unabhängig vom Diabetestyp; (ii) die Studie bezieht sich auf Risikofaktoren, Geschlecht, Gender oder sozioökonomische Faktoren von Amputationen; (iii) die Studie von 01. Jänner 2000 bis 31. Mai 2022 als Volltextartikel veröffentlicht; (iv) es wurden neben Interventionsstudien auch Beobachtungsstudien und vor allem Reviews berücksichtigt; (v) die Studie wurde auf Englisch, Deutsch oder Spanisch publiziert. Eine Studie wurde ausgeschlossen, sofern folgende Ausschlusskriterien erfüllt wurden: (i) bei den Teilnehmer*innen lag kein Diabetes mellitus als Hauptursache für die vorgenommenen Amputationen vor, bzw. waren die Angaben zur Amputationsursache unzureichend; (ii) die Studie bezieht sich nicht auf Risikofaktoren, Geschlecht, Gender oder sozioökonomische Faktoren von Amputationen; (iii) die Studie wurde vor Jänner 2000 oder nach Mai 2022 publiziert; (iv) das Studiendesign ließ keine Beurteilung der relevanten Faktoren zu; (v) die Studie war ein Case-Report oder eine reine Laborarbeit; (vi) die Studie war nicht auf Englisch, Deutsch oder Spanisch verfasst.

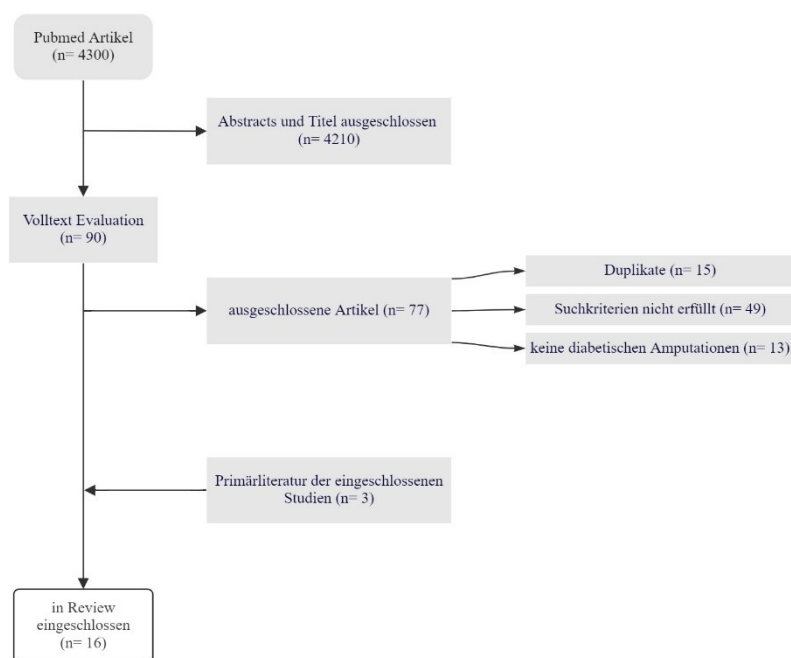


Abbildung 1. Beschreibung der Literaturrecherche.

2.2.1 Suchbegriffe im Detail

Die verwendeten Schlüsselwörter und deren Kombinationen werden in der nachfolgenden Tabelle 3 angeführt.

Tabelle 3. Literaturrecherche. Darlegung der im Rahmen der Literatursuche verwendeten Suchbegriffe und deren Kombinationen.

Suchbegriffe:
1. Diabetic Foot [Mesh Terms]
2. Diabetes mellitus [Mesh Terms]
3. Amputation [Mesh Terms]
4. Risk Factors [Mesh Terms]
5. Socioeconomic factors [Mesh Terms]
6. Gender [All fields]
7. Gender differences [All fields]
8. Diabetes [All fields]
9. Diabetic foot [All fields]
10. Amputation [All fields]
11. Incidence [All fields]

Kombinationen der Suchbegriffe:

<p>Mesh:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1. AND 3. AND 4. - 2. AND 3. AND 5. 	<ul style="list-style-type: none"> - "Diabetic Foot"[Mesh] AND "Amputation"[Mesh] AND "Risk Factors" [Mesh] - "Amputation"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Socioeconomic Factors"[Mesh]"
<p>Freitext:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6., 9., 10. - 7., 9., 10. 	<ul style="list-style-type: none"> - „Gender diabetic foot amputation“ - „Gender differences diabetic foot amputation“

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche im Überblick

Wie in Abbildung 1 dargestellt (Abb. 1), lieferte die Pubmed-Recherche insgesamt 4300 Artikel, von welchen 4210 bereits anhand des Titels und Abstracts ausgeschlossen werden konnten. Von 90 verbleibenden Artikeln wurde auf die Volltextversion zugegriffen. Nach Sichtung der Volltexte zeigte sich, dass es sich bei 15 Arbeiten um Duplikate bereits eingeschlossener Publikationen handelte. (Abb. 1) Weitere 49 Publikationen entsprachen nicht den Suchkriterien, und 13 Arbeiten befassten sich bei näherer Durchsicht nicht explizit mit diabetes-assoziierten Amputationen. (Abb. 1) Mittels ergänzender Suche von Primärliteratur der eingeschlossenen Reviews konnten drei weitere für die aktuelle Recherche relevante Publikationen identifiziert werden. (Abb. 1) Zusammenfassend wurden damit 16 Arbeiten in das Review eingeschlossen (siehe Tabelle 4).

2.3.2 Ergebnisse der Literaturrecherche im Detail

Bei der Mesh-Suche wurde, wie in Tabelle 3 dargestellt, nach „Diabetic Foot“[Mesh] AND "Amputation"[Mesh] AND "Risk Factors" [Mesh]“ gesucht, wobei 455 Arbeiten gefunden wurden, wovon drei Arbeiten in das Review eingeflossen sind. (1, 12, 23) Weiters wurde mithilfe von Mesh nach „Amputation“[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Socioeconomic Factors [Mesh]“ gesucht, wobei 61 Arbeiten gefunden wurden, wovon eine Arbeit verwendet wurde. (Tabelle 3) (21) Ergänzend wurde mithilfe von Freitext nach weiterer Literatur gesucht. Bei der Freitextsuche wurde nach „Gender diabetic foot amputation“ gesucht und sechs von 355 Ergebnissen in das Review aufgenommen. (Tabelle 3) (1, 8, 40, 41, 42, 46) Zu einer Quelle (42) wurde die Primärliteratur genauer evaluiert, wodurch drei weitere Studien in das Review miteingeflossen sind. (Tabelle 3) (43, 44, 45). Zusätzlich wurde nach „Gender differences diabetic foot amputation“ gesucht, wodurch 67 Studien gefunden wurden, von welchen drei die Einschlusskriterien erfüllten. (Tabelle 3) (8, 9, 10) Die Suche nach „gender differences amputation“ ergab 349 Ergebnisse, wovon vier in das Review eingegangen sind. (Tabelle 3) (7, 8, 9, 10) Die Suche nach „incidence amputation diabetes“ ergab 3013 Resultate, wovon eine Arbeit im Review verwendet wurde. (Tabelle 3) (11) Wie in Tabelle 4 dargestellt wurden 16 Studien in das Review aufgenommen: vier Meta-Analysen und systematische Reviews, (1, 8, 12, 42), sieben retrospektive Kohortenstudien bzw. Beobachtungsstudien (9, 11, 23, 41, 43, 45, 46), eine qualitative Studie (Interviews) (21) zwei Reviews (7, 10) und zwei prospektive Kohortenstudien (40, 44). Die Einteilung der Studien wurde an zwei Publikationen angelehnt. (104, 105)

In der nachstehenden Tabelle 4 sind die ausgewählten Studien aufgelistet.

Tabelle 4. Auflistung der ausgewählten Studien. Die Auflistung erfolgt nach dem Studientyp jeweils unter Nennung von Titel, Erstautor*in, Land, Publikationsdatum, Digital Object Identifier (DOI, = digitaler Objektbezeichner) und Zitat.

Meta-Analysen und systematische Reviews:
Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis
Chunmei Lin, Jinhao Liu, Hu Sun, China, Meta-Analyse, 2020, DOI: 10.1371/journal.pone.0239236 (1)

<p>Sex difference for the risk of amputation in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis</p> <p>Lei Fan, Xue-Jian Wu, China, Systematisches Review und Meta-Analyse, 2021, DOI: 10.1371/journal.pone.0243797 (8)</p>
<p>Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis</p> <p>Beverly T Rodrigues et al., Australien, Systematisches Review und Meta-Analyse, 2022, DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102397 (12)</p>
<p>Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis</p> <p>Zhu-Qi Tang, Hong-Lin Chen, Fang-Fang Zhao, China, Meta-Analyse, 2014, DOI: 10.1177/1534734614545872 (42)</p>
<p>Reviews:</p>
<p>Gender differences in diabetes-related lower extremity amputations</p> <p>Monica E Peek, USA, Review, 2011, DOI: 10.1007/s11999-010-1735-4 (7)</p>
<p>Breakout session: Ethnic and gender differences in diabetic foot management and amputations</p> <p>Anthony E Johnson, Carlos Lavernia, USA, Review, 2011, DOI: 10.1007/s11999-010-1742-5 (10)</p>
<p>prospektive Kohortenstudien:</p>
<p>Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study</p> <p>Ejiofor Ugwu et al., Nigeria, prospektive Kohortenstudie, 2019, DOI: 10.1186/s13047-019-0345-y (40)</p>
<p>Diabetes-related lower-extremity amputation incidence and risk factors: a prospective seven-year study in Costa Rica</p> <p>Adriana Laclé, Luis F Valero-Juan, Costa Rica, prospektive Kohortenstudie, 2012, DOI: 10.1590/s1020-49892012000900004 (44)</p>
<p>retrospektive Kohortenstudien bzw. Beobachtungsstudien:</p>
<p>Gender differences in the impact of poverty on health: disparities in risk of diabetes-related amputation</p> <p>L Amin et al., Kanada, retrospektive Kohortenstudie, 2014, DOI: 10.1111/dme.12507 (9)</p>
<p>Assessing data on the incidence of lower limb amputation in diabetes</p> <p>William Jeffcoate et al., Frankreich, retrospektive Kohortenstudie, 2021, DOI: 10.1007/s00125-021-05440-4 (11)</p>
<p>Foot Ulcer and Risk of Lower Limb Amputation or Death in People With Diabetes: A National Population-Based Retrospective Cohort Study</p> <p>Rosemary C Chamberlain et al., Vereinigtes Königreich, retrospektive Kohortenstudie, 2022, DOI: 10.2337/dc21-1596 (23)</p>

<p>Risk factors and incidence over time for lower extremity amputations in people with type 1 diabetes: an observational cohort study of 46,088 patients from the Swedish National Diabetes Registry</p> <p>Sara Hallström et al., Schweden, retrospektive Kohortenstudie, 2021, DOI: 10.1007/s00125-021-05550-z (41)</p>
<p>Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real-life conditions in Germany</p> <p>Stephan Pscherer et al., Deutschland, retrospektive Kohortenstudie, 2012, DOI: 10.1016/j.pcd.2012.02.004 (43)</p>
<p>Risk factors for ulceration and amputation in diabetic foot: study in a cohort of 496 patients</p> <p>Arnaldo Moura et al., Brasilien, retrospektive Kohortenstudie, 2013, DOI: 10.1007/s12020-012-9829-2 (45)</p>
<p>Association between socioeconomic position and diabetic foot ulcer outcomes: a population-based cohort study in South Korea</p> <p>Jeong Hyun Ha, Heejin Jin, Ji-Ung Park, Südkorea, retrospektive Kohortenstudie, 2021, DOI: 10.1186/s12889-021-11406-3 (46)</p>
<p>qualitative Studie (Interviews):</p>
<p>Family, socioeconomic status and health services: Clues to health care in diabetic patients with lower limb amputations in Andalusia. A qualitative study</p> <p>Gabriel Jesús Rodríguez et al., Spanien, qualitative Studie (Interviews), 2018, DOI: 10.1016/j.aprim.2017.06.011 (21)</p>

Nachfolgend werden die Aussagen der eingeschlossenen Publikationen zu den relevanten Einfluss- und Risikofaktoren auf diabetes-assoziierte Amputationen aufgeschlüsselt und im Detail behandelt. (Tabelle 5 und 6)

2.4 Sozioökonomische Faktoren, Geschlechts- und Genderaspekte von diabetesbedingten Amputationen

2.4.1 Geschlecht

Die folgenden Studien beschreiben die Geschlechtsunterschiede bei diabetesbedingten Amputationen. (1, 7, 8, 9, 23, 42, 43, 44, 45, 46) Sie alle kommen zu dem Ergebnis, dass bei Männern häufiger diabetesbedingte Amputationen durchgeführt werden als bei Frauen. (1, 7, 8, 9, 23, 42, 43, 44, 45, 46) Die statistischen Ergebnisse werden in Tabelle 5 und 6 erläutert.

Ein US-amerikanisches Literaturreview von Jeffcoate et al. (2011) zeigt zusammenfassend, dass bei Männern häufiger diabetesbedingte Amputationen vorgenommen werden. (7) So wurden im Jahr 2001 55 von 100.000 Männer mit Diabetes mellitus im Bereich der unteren Extremität amputiert sowie 28 von 100.000 Frauen. (Tabelle 5) Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigten sich in allen ethnischen Gruppen. (Tabelle 5) (7) Frauen hingegen haben ein höheres Risiko, bei diesen Eingriffen zu versterben. (Tabelle 5) (7) Die Ursachen für diese Geschlechtsunterschiede sind noch nicht vollständig geklärt, dennoch geht man davon aus, dass biologische Faktoren, welche Männer dazu

prädisponieren, mehr Amputationen der unteren Extremität zu erleiden als Frauen, mitursächlich dafür sind: (7) So hatten Männer ein höheres Risiko, einige der unabhängigen Prädiktoren für eine lower extremity amputation (LEA, = Amputation der unteren Extremität) aufzuweisen, wie beispielsweise eine DFU, eine pAVK, eine periphere Neuropathie sowie Konsum von Zigaretten. (7) Die Autor*innen führen als weitere mögliche Ursache für die beobachteten Geschlechtsunterschiede ins Treffen, dass Männer doppelt so häufig von einer sensorischen Neuropathie betroffen sind wie Frauen. (7) Das höhere Risiko lässt sich auf die durchschnittlich höhere Körpergröße von Männern zurückführen, da längere Nervenfasern leichter verletzt werden können. (98) Darüber hinaus konnte eine in dem Review angeführte Studie zeigen, dass Männer häufiger von einer abnehmenden Mobilität des ersten Mittelfußgelenks und des Subtalargelenks sowie von einem zunehmenden maximalen plantaren Aufpressdruck betroffen sind. (7, 74) Beides sind Faktoren, die mit einem höheren Risiko für diabetische Ulzera als Hauptgrund für konsekutive Amputationen einhergehen. (7) Darüber hinaus wurde bei Frauen häufiger eine Fußuntersuchung vorgenommen. (7)

Bei Männern wurden gemäß den Ergebnissen dieses Reviews nicht nur häufiger, sondern auch bereits in einem jüngeren Lebensalter Amputationen durchgeführt als bei Frauen. (7) Dieser Umstand war zu beobachten, obwohl die Einweisungshäufigkeiten für einen entgleisten Diabetes mellitus ins Krankenhaus sich zwischen beiden Geschlechtern nicht unterschieden. (7) Weiters wurde der Diabetes mellitus bei beiden Geschlechtern in gleichem Maße ambulant versorgt und Fußuntersuchungen bei beiden Geschlechtern gleich häufig vorgenommen. (7) Das Gesundheitswesen bzw. der Zugang dazu schien laut dieser Studie also keinen Einfluss auf die beobachteten Unterschiede zu haben. (7) Wenngleich sich in den USA, wo diese Studie durchgeführt wurde, zwar ein tendenzieller Rückgang der geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigte, waren diese laut den Ergebnissen dieser Arbeit nach wie vor feststellbar. (7)

Mehrere US-amerikanische Studien, die in dieses Literaturreview aufgenommen wurden, kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen eine höhere Mortalität hinsichtlich der diabetesbedingten Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten aufweisen als Männer. (Tabelle 5) (7, 106, 107). Diese Unterschiede wurden bei Weißen und Hispanics erfasst, allerdings nicht bei Afroamerikaner*innen. (Tabelle 5) (7) Verschiedene Untersuchungen, auf die sich dieses Literaturreview bezieht, zeigen, dass Frauen ein höheres Risiko für atherosklerotische Komplikationen aufweisen. (7, 75) Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen eine häufige Ursache für die Mortalität nach einer Amputation dar. (76) Bei Frauen besteht nach einer Amputation im Bereich der unteren Extremität eine größere Gefahr für kardiovaskuläre Todesfälle, was möglicherweise mit dem, bei Frauen bestehenden, verstärkten Risiko für atherosklerotische Komplikationen in Verbindung gebracht werden kann. (7)

Eine weitere, aktuelle systemische Übersichtsarbeit und Metanalyse von 22 Studien mit 33 686 171 eingeschlossenen Patient*innen mit Diabetes mellitus von Fan und Wu (2021) ergab übereinstimmend mit der eben zitierten Studie von Peek, (7) dass Männer mit Diabetes mellitus ein höheres Amputationsrisiko aufweisen als Frauen. (Tabelle 5) (8) Wenngleich nicht alle Studien (77, 78) die Aussage unterstützen, dass das Geschlecht ein Risiko für diabetesassoziierte Amputation darstellt, deutet die Mehrzahl der

eingeschlossenen Arbeiten klar darauf hin, dass bei Männern häufiger diabetesassoziierte Amputation durchgeführt werden als bei Frauen. (1, 9, 23, 42, 43, 44, 45, 46)

2.4.2 Gender

Einige der Studien (1, 42, 43, 44, 45) diskutieren auch Genderaspekte in Hinblick auf diabetesbedingte Amputationen. Die statistischen Ergebnisse werden wiederum in Tabelle 5 erläutert.

Als mögliche Ursache für das höhere Risiko einer Amputation bei Männern nennt eine 2020 veröffentlichte Metaanalyse von Tang, Chen und Zhao (2014) den Umstand, dass Männer im Vergleich zu Frauen ihre Füße weniger sorgsam pflegen. (Tabelle 5) (42) Männer widmen ihren Füßen einerseits vielfach weniger Aufmerksamkeit, andererseits suchen sie bei Veränderungen ihres Gesundheitszustandes zu einem späteren Zeitpunkt medizinische Hilfe auf. (1) Zu diesem Ergebnis kam auch eine deutsche Studie von Pscherer et al. (2012). (Tabelle 5) (43) Die Autor*innen dieser Arbeit schlussfolgerten ebenfalls, dass ein Großteil der Frauen professionelle Hilfe bei der Fußpflege in Anspruch nimmt, und Frauen sorgsamer auf ihre Füße und das richtige Schuhwerk achten als Männer. (42, 43) Als weitere mögliche Erklärung für den Zusammenhang von männlichem Geschlecht und der Häufigkeit einer Amputation führen Lin, Liu und Sun (2020) (1) den Umstand ins Treffen, dass Frauen häufig motivierter sind, sich um ihre Gesundheit zu kümmern, als Männer. (1) Abgesehen davon könnte die Rolle der Männer in der Gesellschaft diese dazu veranlassen, den Veränderungen ihrer Füße weniger Beachtung zu schenken oder diese gar auszublenden. (1) Aus diesem Grund werden Fußläsionen bzw. Ulzera von Männern zu einem späteren Zeitpunkt bemerkt, was zu einem schlechteren Outcome und einer erhöhten Rate an Komplikationen bis hin zu Amputationen führen kann. (1) Auch diese Schlussfolgerung wird von anderen Autor*innen unterstützt: So konnten auch Tang, Chen und Zhao (2014) zeigen, dass Männer ein um die Hälfte erhöhtes Amputationsrisiko im Vergleich zu Frauen aufweisen. (Tabelle 5) (42) Die Autor*innen führen diesen Unterschied auf soziokulturelle Barrieren im Zugang zur medizinischen Versorgung zurück. (42, 44) Basierend auf dem gesellschaftlichen Rollenbild des Mannes, zögern Männer eher als Frauen, bei Gesundheitsproblemen medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, da sie sich als weniger verletzlich wahrnehmen und ihren Gesundheitszustand subjektiv als weniger kritisch einschätzen. (42, 44) Auch eine brasilianische Studie führt die beobachteten Geschlechtsunterschiede darauf zurück, dass Männer im Gegensatz zu Frauen häufiger schwere körperliche Arbeit verrichten und zusätzlich mehr sozialem Druck zur Sicherung des Familieneinkommens ausgesetzt sind. (42, 45) Aus diesem Grund neigen Männer eher dazu, einem Termin oder einer Verpflichtung nicht nachzugehen, weswegen sich die Heilung der Ulzera verzögert, was häufiger zu Amputationen führt. (42, 45)

Dazu kommt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Schmerzwahrnehmung vorhanden sind. (1, 79) In der Literatur gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass das Schmerzempfinden von Frauen höher ist, und sie häufiger von schmerzhaften Erkrankungen betroffen sind als Männer. (1, 79)

2.4.3 Sozioökonomische Faktoren

Die folgenden Studien beschäftigen sich mit den sozioökonomischen Faktoren in Hinblick auf diabetesbedingte Amputationen: (9, 10, 11, 12, 21, 23, 46) Die statistischen Ergebnisse werden in Tabelle 5 und 6 erläutert.

Eine kanadische Kohortenstudie von 2014 zeigt, dass ein niedriger sozioökonomischer Status mit einem erhöhten Risiko für eine diabetesbedingte Amputation der unteren Extremität einhergeht, und dass dieses Risiko bei Männern größer ist. (Tabelle 5) (9) Der größte Unterschied hinsichtlich des Risikos besteht in dieser Studie zwischen Frauen mit dem höchsten sozioökonomischen Status und Männern mit dem niedrigsten sozioökonomischen Status, obwohl es einen allgemeinen und gleichen Zugang zur medizinischen Versorgung gibt. (Tabelle 5) (9)

Eine 2021 veröffentlichte Studie erklärt den Zusammenhang zwischen Amputationen und niedrigem sozioökonomischen Status durch den schlechteren Gesundheitszustand der sozial schwächeren Personen. (11) Dieser ist bedingt durch eine schlechtere Gesundheitskompetenz, einen durch soziokulturelle Barrieren eingeschränkten Zugang zur medizinischen Gesundheitsversorgung und den ungesunden Lebensstil der sozial schwächeren Personen. (11) Die soziokulturellen Barrieren in der Versorgung können aus Aspekten der beruflichen Ausbildung und/oder den individuellen Gesundheitsüberzeugungen resultieren. (11, 80) Ethnische Gruppen, die in dieser Studie ein besonders hohes Risiko für Ulzera und Amputationen aufweisen, sind indigene Gruppen aus den USA, aus Australien und aus Neuseeland. (11) Ein geringeres Risiko für Ulzera, möglicherweise bedingt durch das geringere Auftreten von diabetischen Polyneuropathien und pAVK, konnte für Südasiat*innen gezeigt werden. (11) Auch eine Metaanalyse, welche Daten diverser australischer Datenbanken zwischen 2003-2021 re-analysierte, kam zu dem Schluss, dass die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit den wichtigsten Risikofaktor für eine Amputation der unteren Extremität darstellte. (12) So hatten Australier*innen mit indigener Herkunft in dieser Studie eine überproportional hohe Wahrscheinlichkeit für eine diabetesbedingte Amputation. (12) In diesem Zusammenhang beschreibt auch eine US-amerikanische Arbeit von Johnson und Lavernia (2011), dass in ethnischen Minderheitspopulationen die Rate an diabetes-assoziierten Amputationen der unteren Extremität höher ist. Dieser Unterschied bleibt auch bestehen, wenn der Schweregrad der pAVK, das Einkommen und die Infektionsraten als mögliche Confounder mitberücksichtigt wurden. (10) Bei afroamerikanischen Frauen werden unabhängig davon auch biologische Einflussfaktoren für schlechtere Ergebnisse postuliert: Bedingt durch die eingeschränkte Bioverfügbarkeit von Distickstoffmonoxid kommt es bei ihnen zu einer Beeinträchtigung der endothelialen Vasodilatation, was wiederum zur Entwicklung von Fußulzera beitragen kann. (10)

In einer spanischen Studie von Rodriguez et al. (2018), welche eine Gruppe von 16 Menschen mit Diabetes mellitus interviewte, wurden vier Kategorien abgefragt bzw. im Zuge der Interviews erhoben: 1. Der Einfluss der Familie auf die Diabetesversorgung. 2. Der Einfluss der sozioökonomischen Faktoren und der Arbeitsbedingungen auf die Selbstfürsorge. 3. Das Verhältnis zwischen Patient*innen und dem medizinischen Gesundheitspersonal in der Versorgung. 4. Einschränkungen im Rahmen von Gesundheitsdienstleistungen. (21) Die Studie beinhaltet keine Daten zu den Prädiktoren diabetesassoziierter Amputationen, da sie narrativ aufgebaut ist und auf den persönlichen Meinungen der Studienteilnehmer*innen basiert. (21) Für einen Großteil der Studienteilnehmer*innen fungierte die Familie als wichtiger Ratgeber im Rahmen der

Nachsorge und trug dazu bei, dass medizinische Empfehlungen kontrolliert und eingehalten wurden. Die Familie stellte somit eine wichtige Quelle für Information und Motivation für die befragten Personen dar. (21) Darüber hinaus übernahm die Familie auch eine Mitverantwortung für die Inanspruchnahme von medizinischer Versorgung, sodass mit entsprechender familiärer Unterstützung medizinische Leistungen bei Bedarf früher in Anspruch genommen wurden. (21) Zudem unterstützte die Familie die Angehörigen mit Diabetes mellitus bei der Bewältigung von Alltagsaufgaben. (21) Ein negativer Aspekt dieses familien-bezogenen Systems ist jedoch, dass der Staat das familiäre Umfeld für die Pflege damit mitverantwortlich macht. Diese Abhängigkeit von ihren Familien stellte für einige der Befragten zwar eine große Belastung dar, dennoch wirkte sich die Unterstützung der Familie grundsätzlich sehr positiv auf die Qualität der Versorgung von Patient*innen aus. (21) Aus diesem Grund bestand der Wunsch seitens der befragten Personen, dass betreuende Familienmitglieder durch den Staat finanziell entlohnt werden. (21)

Bei einigen der im Rahmen der oben zitierten Studie befragten Personen schränkten finanzielle Schwierigkeiten eine angemessene Ernährung und den Verzehr von gesunden Nahrungsmitteln ein. (21) Oftmals stellten auch die Arbeitsbedingungen ein zusätzliches Hindernis in der Selbstpflege dar. Denn Schichtarbeit sowie wechselnde und lange Arbeitszeiten ließen sich häufig nicht mit den Zeitplänen für Mahlzeiten und Medikamente vereinbaren. (21) Da einige der Patient*innen sehr stark auf das Einkommen angewiesen waren, stellten sie ihre beruflichen Verpflichtungen vor die Behandlung ihrer Erkrankung und unterschätzten dabei gleichzeitig die Diabeteskomplikationen. (21)

Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Studie über britische Arbeitnehmer*innen, die aus Angst vor einer Hypoglykämie eher einen zu hohen Blutzuckerspiegel hinnahmen, als ihre Produktivität durch hypoglykämische Episoden einzuschränken. (21, 102) Die Qualität der Selbstfürsorge ist somit sehr stark von sozioökonomischen und beruflichen Faktoren abhängig. (21, 102) Übereinstimmend mit den eben angeführten Arbeiten haben bereits mehrere Studien den Zusammenhang von sozialen Ungleichheiten, Arbeitslosigkeit, Stress, schlechten Arbeitsbedingungen, Armut, sowie sozialer Ausgrenzung die negativen Auswirkungen auf die Gesundheit deutlich aufgezeigt. (21, 103) Ein niedriger sozioökonomischer Status ist somit eindeutig mit dem Risiko einer schlechteren Diabetesversorgung assoziiert. (21)

Ein weiterer Aspekt, der in der Arbeit von Rodriguez et al. (2018) angesprochen wird, ist jener der Arzt*innen-Patient*innen-Beziehung. (21) Häufig genannte Aspekte einer guten Arzt*innen-Patient*innen-Beziehung waren Vertrauen sowie eine enge Beziehung zu den Arzt*innen. (21) Dieses Vertrauen gilt als wichtige Bedingung für eine hohe Compliance. Besonders wichtig in Hinblick auf den Vertrauensaufbau war für die befragten Personen die kontinuierliche Beziehung zwischen Patient*innen und Arzt*innen. (21) Die Kontinuität wirkte sich somit ebenfalls positiv auf die Compliance der Patient*innen aus. (21) Eine zu starke Fluktuation des medizinischen Personals zeigte demgegenüber negative Auswirkungen auf die Versorgung chronisch kranker Patient*innen. (21) Hinsichtlich der Versorgung durch das Pflegepersonal nannten die befragten Personen Nähe, Engagement und Vertrauen als wichtige Faktoren. (21) Zudem wirkten sich, laut Angaben der Befragten, die Spezialisierung der Arzt*innen sowie das Wissen und die Erfahrung des Pflegepersonals stark auf die Qualität der Behandlung und der Nachsorge aus. (21)

In einer 2021 veröffentlichten koreanischen Studie wurde im Rahmen einer Datenbankrecherche mithilfe von Wahrscheinlichkeitsstichproben eine zufällige Stichprobe generiert, welche die südkoreanische Bevölkerung repräsentieren soll. In dieser

retrospektiven Kohortenstudie von Ha, Jin und Park wurden die Art der behandelnden Einrichtung (primäres oder sekundäres Krankenhaus) und ein niedriger sozioökonomischer Status als unabhängige Risikofaktoren für eine diabetesassoziierte Amputation identifiziert. (Tabelle 5) (46) Der sozioökonomische Status wird in dieser Studie gemäß der Autor*innen vom Einkommen, von der Versicherungsart sowie vom Wohngebiet bestimmt. (46) Ein niedriger sozioökonomischer Status ist den Autor*innen zufolge mit einem erhöhten Risiko für eine Amputation verbunden. (Tabelle 5) (46) Als möglichen Grund hierfür nennen die Autor*innen den schlechteren Zugang zur Versorgung für sozial schlechter Gestellte, welcher Einfluss auf den Versorgungsprozess und dessen Qualität nimmt und mit einer verzögerten Diagnose einhergehen kann. (46) Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status ist ihr kritischer Gesundheitszustand womöglich auch weniger deutlich bewusst, was dazu führen kann, dass diese Menschen medizinische Hilfe nicht ausreichend bzw. frühzeitig in Anspruch nehmen. (46) Zudem könnte der fehlende Zugang zur optimalen medizinischen Versorgung die Behandlung verzögern. (46)

Ha, Jin und Park (2021) führen darüber hinaus an, dass eine schlechte Versorgungsqualität zu einer inadäquaten Behandlung führen kann. (46) Aus diesem Grund unterstreichen die Autor*innen die Bedeutung des Umstandes, dass eine DFU frühestmöglich von Expert*innen beurteilt und im Rahmen eines multidisziplinären Managements behandelt werden muss, bzw. dass die betroffenen Patient*innen rechtzeitig von den Hausarzt*innen an Facharzt*innen überwiesen werden. (46) Ärzt*innen, die nicht auf eine DFU spezialisiert sind, unterschätzen möglicherweise die Problematik, was wiederum zu einer Verzögerung bei der Überweisung an Facharzt*innen führen kann. (46) Das Amputationsrisiko in dieser Studie war in sekundären Allgemeinkrankenhäusern höher als in primären Kliniken mit weniger als 30 Betten, wo die Erstdiagnose eines Diabetes am häufigsten gestellt wurde. (46) Dieser Umstand lässt darauf schließen, dass eine Überweisung an besser spezialisierte Kliniken zwar erfolgte, diese jedoch offenbar erst in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium aufgesucht wurden, wodurch eine Amputation erforderlich wurde. (46) Als potenzielle Ursache hierfür wird spekuliert, dass Patient*innen mit niedrigem sozioökonomischem Status zwar an Facharzt*innen überwiesen wurden, aber aufgrund von hohen Kosten oder der schlechten Erreichbarkeit dieser Facharzt*innen insgesamt schlechtere Voraussetzungen für die Inanspruchnahme derartiger Termine haben, sodass sie diese Untersuchungen häufig nicht wahrnehmen können. (46) Dadurch wird eine entsprechende Schulung und Behandlung erschwert, wodurch sich eine DFU verschlechtert und das Amputationsrisiko steigt. (46)

Eine schottische Studie von Chamberlain et al. (2022) beschreibt ebenfalls, dass die soziale Benachteiligung, insbesondere von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, mit einem höheren Risiko für Amputationen oder Tod assoziiert ist. (23) Faktoren, die laut dieser Studie im Rahmen einer sozialen Benachteiligung konkret zu einem höheren Risiko für ein Ereignis (= Amputation oder Tod) führen, sind der eingeschränkte Zugang zu Gesundheitsressourcen, Lücken in der Gesundheitskompetenz, ungesunde und unzureichende Ernährung, sowie soziale Benachteiligung. (Tabelle 6) (23)

2.4.4 Risikofaktoren

Einige der Studien behandeln, wie nachfolgend dargelegt, Risikofaktoren in Hinblick auf diabetesbedingte Amputationen. (1, 12, 23, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46) Viele der in diesen Studien genannten Risikofaktoren korrelieren dabei mit der Diabetesschwere, -einstellung und -dauer (z.B. Insulintherapie, HbA1c-Wert, diabetische Nephropathie oder Retinopathie). Von diesen Faktoren (Diabetesschwere, -einstellung und -dauer) ist bekannt,

dass sie Auswirkungen auf die Amputationshäufigkeit haben. (12, 23, 42, 43, 44) Die Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren wird dabei von unterschiedlichen Autor*innen unterschiedlich gewichtet, wie in dem folgenden Kapitel ausgeführt wird. Die statistischen Ergebnisse werden in Tabelle 5 und 6 erläutert.

In einer 2020 veröffentlichten Meta-Analyse von Lin, Liu und Sun (1) wurden folgende Risikofaktoren für Amputationen an der unteren Extremität beschrieben, auf welche nachfolgend im Detail eingegangen wird: Das Rauchen, männliches Geschlecht, das Vorliegen von Fußulzera, einer Osteomyelitis bzw. eines Gangräs, ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) sowie eine steigende Anzahl weißer Blutkörperchen als potenzieller Hinweis auf ein beginnendes Infektgeschehen. (Tabelle 5) (1)

Es ist bekannt, dass früheres als auch gegenwärtiges Rauchen das Risiko für diabetesbedingte Amputationen erhöhen. (Tabelle 5) (1, 23, 41) Aus diesem Grund profitieren Patient*innen mit diabetischem Fußsyndrom sehr von einer Nikotin-Entwöhnung. (1) Menschen mit Diabetes mellitus und einem Fußulcus in der Vorgeschichte haben bekanntermaßen ein größeres Risiko für eine Amputation. (Tabelle 5) (1, 23) Besonders wiederkehrende Fußulzera erhöhen das Risiko einer Amputation immens, denn das Rezidivieren der Ulzera zeigt an, dass die zugrundeliegende Ursache nicht behoben wurde. Aus diesem Grund muss dringend eingegriffen und die Ursache behandelt werden, um die Progression der Ulzera zu verhindern. (1)

Der Zusammenhang von niedrigem BMI und einem höheren Risiko für eine Amputation liegt den Autor*innen zufolge in dem Umstand, dass Personen mit einem höheren Körpergewicht einen diabetischen Fuß, bei dem es sich um eine Verbrauchskrankheit handelt, aufgrund vermehrter endogener Reserven besser kompensieren können. (Tabelle 5) (1) Diese Schutzwirkung könnte dem „Adipositas-Paradoxon“ zugeordnet werden, bei dem ein höherer BMI vor einer Erkrankung schützt. (1) Eine alternative Erklärung ist das Vorhandensein einer Malnutrition und der Verlust der schützenden Muskulatur bei erniedrigtem BMI, wodurch sich das Risiko für eine Ulcusprogredienz bis hin zur Amputation erhöht, wie weiter unten in diesem Kapitel ausgeführt wird (23).

Gemäß dieser Metaanalyse von Lin, Liu und Sun (2020) haben weder die einer Erkrankung zugrundeliegenden unterschiedlichen Typen eines Diabetes mellitus, noch die arterielle Hypertonie einen Einfluss auf die Häufigkeit diabetesbedingter Amputationen. (Tabelle 5) (1) Dennoch ist es wichtig, den Blutdruck gut einzustellen, da ein arterieller Hypertonus ein höheres vaskuläres Risiko nach sich zieht, welches sich sekundär auf den Extremitätenerhalt auswirkt. (1)

In einer 2021 veröffentlichten schwedischen Studie wurden Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich der Risikofaktoren für diabetesassoziierte Amputationen beobachtet. (41) Während der Nachbeobachtungszeit von 12,4 Jahren wurde bei 3,3 % der Patient*innen eine Amputation durchgeführt, davon bei jeweils 1,3 % eine Minor- oder eine Majoramputation, bzw. bei 0,7 % sowohl eine Minor- als auch eine Majoramputation. (Tabelle 5) (41) Jene Patient*innen, bei welchen eine Amputation durchgeführt wurde, waren im Durchschnitt älter und die Dauer der Diabeteserkrankung war länger. (Tabelle 5) (41) 67,1 % der Amputierten waren Männer und 19,4 % waren Raucher*innen. (41) Zudem wiesen Amputierte im Gegensatz zu den Patient*innen, bei welchen keine Amputation vorgenommen wurde, vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten auf. (41) Letztere umfassten unter anderem die Krankheitsbilder einer Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzkrankheit, Schlaganfälle, Vorhofflimmern und

Herzklappenerkrankungen. (Tabelle 5) (41) Höhere HbA1c-Werte, Nierenfunktionsstörungen, ein höherer Blutdruck und ein niedrigerer BMI führten ebenfalls zu einem signifikant erhöhten Risiko für eine Amputation. (Tabelle 5) (41) Die stärksten Risikofaktoren für eine Amputation bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 waren gemäß dieser Studie Nierenfunktionsstörungen und erhöhte HbA1c-Werte. (Tabelle 5) (41) Ein steigender BMI und ein erhöhter HDL-Cholesterinspiegel konnten demgegenüber das Risiko für eine Amputation senken. (41) Diese Ergebnisse waren für Minor- und Majoramputationen ähnlich, abgesehen davon, dass ein steigender BMI keinen schützenden Effekt bei Majoramputationen hatte. (41) Demgegenüber stellte das Rauchen keinen signifikanten Risikofaktor für Minoramputationen dar. (41) Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen einem erhöhten LDL-Cholesterinspiegel und dem Risiko einer Amputation festgestellt werden. (41)

Insgesamt beschreiben die Autor*innen dieser Studie einen Rückgang der Inzidenz einer LEA im Zeitraum von 1998 bis 2019, insbesondere in den Jahren von 2014 bis 2019. (41) Die Inzidenz betrug initial 2,84 pro 1000 Personenjahre im Zeitraum 1998-2001 und sank auf 1,64 in den Jahren 2017-2019 ab. (Tabelle 5) (41) Sowohl die Blutzuckereinstellung (HbA1c-Wert) als auch die Nierenfunktion (eGFR) verbesserte sich während des Zeitraums bei den Patient*innen ohne eine LEA. (41) Diese Veränderungen führen die Autor*innen möglicherweise auf ein verbessertes Risikofaktorenmanagement, eine optimierte Blutzuckerkontrolle und auf die Zunahme der invasiven Revaskularisierungsverfahren zurück. (41)

Eine nigerianische Studie von Ugwu et al., die 2019 veröffentlicht wurde, beschreibt eine hohe Prävalenz von Diabetes mellitus und zugleich die hohe - durch das diabetische Fußsyndrom entstehende - Belastung in Afrika. (40) Denn im Gegensatz zu vielen westlichen Ländern, in welchen die Anzahl der diabetesassoziierten Amputationen gesunken ist, bleibt die Amputationsrate in vielen Ländern Afrikas nach wie vor hoch. (40) So wurden 35,4 % der Patient*innen während der Nachbeobachtungszeit amputiert, wovon bei 75,6 % Majoramputationen durchgeführt werden. (Tabelle 5) (40) Die Ulcusdauer vor der stationären Aufnahme war bei den Patient*innen, die amputiert wurden, deutlich länger als bei Patient*innen, die nicht amputiert wurden. (40) Diesen Zusammenhang erklären die Autor*innen unter anderem durch die Zunahme des Infektionsrisikos der Wunde bei längerer Ulcusdauer. (40) Zusätzlich hatten jene Patient*innen, bei welchen eine Amputation vorgenommen wurde, häufiger eine pAVK, welche das Amputationsrisiko um das 4-fache erhöhte. (Tabelle 5) (40) Eine Infektion der Wunde erhöhte das Risiko um das Doppelte, und ein Wagnergrad (=Wundklassifikation einer DFU) von 4 (= Nekrose von Fußteilen) oder 5 (= Nekrose des gesamten Fußes) führte zu einer Risikoerhöhung um das 6-fache. (Tabelle 5) (40) Zusammenfassend war der stärkste unabhängige Risikofaktor für eine LEA in dieser Studie von Ugwu et al. (2019) die Ulcusdauer, gefolgt von dem Vorhandensein einer Osteomyelitis und einer pAVK. (Tabelle 5) (40) Auch das Vorliegen einer Proteinurie als Zeichen einer diabetischen Nephropathie stellte einen signifikanten Risikofaktor für eine diabetesassoziierte Amputation dar. (Tabelle 5) (40) Diesen Zusammenhang führt der Autor auf die schlechtere Wundheilung und die Begünstigung von Wundinfektionen bedingt durch eine Hypoalbuminämie zurück. (40) Analog zu der Arbeit von Hallström et al. (2021) (41) konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen einer LEA und einem höheren HbA1c-Wert festgestellt werden. (40, 41) Im Gegensatz zur Studie von Pscherer et al. (2012) (43) zeigte sich in der Studie von Ugwu et al. kein

Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer diabetischen Polyneuropathie und der Amputationshäufigkeit. (40)

Im Gegensatz zur Arbeit von Lin, Liu und Sun (2020) und Ugwu et al. (2019), war in einer 2012 veröffentlichten deutschen Studie von Pscherer et al. das Alter ein signifikanter Risikofaktor für diabetesassoziierte Amputationen. (Tabelle 5) (1, 40, 43) Bei den über 70-jährigen Patient*innen wurde gemäß dieser Arbeit doppelt so häufig eine Amputation vorgenommen wie bei Patient*innen unter 50 Jahren. (Tabelle 5) (43) Auch das männliche Geschlecht wies ein erhöhtes Risiko für eine Amputation auf. (Tabelle 5) (43) In Übereinstimmung mit den Arbeiten von Hallström et al. (2021) sowie Laclé und Valero-Juan (2012) wiesen Patient*innen mit einem höheren HbA1c-Wert ein höheres Amputationsrisiko auf: (Tabelle 5) (41, 43, 44) So zeigten Patient*innen mit einem mittleren HbA1c-Wert von 7,5 % (58,47 mmol/mol) ein um 20 % erhöhtes Amputationsrisiko verglichen mit jenen Patient*innen, deren HbA1c-Wert unter 7,5% lag. (Tabelle 5) (43) Eine pAVK war in dieser Arbeit der stärkste unabhängige Risikofaktor für eine diabetesassoziierte Amputation. (Tabelle 5) (43) Zudem waren in der Studie von Pscherer et al. (2012) die diabetische Polyneuropathie und eine längere Diabetesdauer mit einem erhöhten Risiko für eine Amputation verbunden. (Tabelle 5) (43)

Eine 2012 veröffentlichte Studie aus Costa Rica führt neben dem männlichen Geschlecht auch die zunehmende Diabetesdauer, einen erhöhten HbA1c-Wert, die diabetische Retinopathie, laufende Insulintherapien und frühere Amputationen als Risikofaktoren für weitere Amputationen an. (Tabelle 5) (42, 44) Das größte Risiko besteht den Autor*innen dieser Studie zufolge bei Patient*innen mit einer laufenden Insulintherapie, insbesondere bei solchen mit einer vorangegangenen Amputation. (42, 44) In Zusammenhang mit einer Insulintherapie ist bekannt, dass ein Großteil der Patient*innen, welche seit mindestens zehn Jahren an Diabetes mellitus leiden, eine solche benötigen. (42, 44) Daher ist eine laufende Insulintherapie als Ausdruck für die Krankheitsdauer zu interpretieren, welche einen bekannten Risikofaktor für Amputationen darstellt. (12, 23, 41, 42, 44)

Die brasilianische Studie von Neto et al. (2013) führt neben dem männlichen Geschlecht auch das Vorhandensein einer Neuropathie und einer pAVK als Risikofaktor für diabetesbedingte Amputationen an. (Tabelle 5) (42, 45)

In einer koreanischen Studie von Ha, Jin und Park (2021) wurden das männliche Geschlecht, ophthalmologische Komplikationen sowie Kreislaufkomplikationen als Risikofaktoren für diabetesassoziierte Amputationen definiert. (Tabelle 5) (46)

In einem systematischen Review und einer Metaanalyse von 2022 werden als wichtigste Risikofaktoren für eine LEA die Diabetesdauer, das Personenalter sowie eine Niereninsuffizienz genannt. (12) Bei multimorbiden Menschen mit Diabetes mellitus ist das Risiko noch stärker erhöht. (12)

Eine schottische Studie von Chamberlain et al. (2022) vergleicht Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, die amputiert wurden oder verstarben, mit jenen, die amputationsfrei überlebten. (23) Für folgende Merkmale konnte ein erhöhtes Risiko für eine Amputation oder den Tod festgestellt werden: Männliches Geschlecht (allerdings nur bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1), höheres Lebensalter, Diabetesdauer, Nierenversagen im Endstadium bzw. ein Nierenersatzverfahren in der Vorgeschichte, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie oder arterieller Hypertonus, pAVK bzw. ein stattgehabter Schlaganfall sowie vorangegangene Ulzera und

Amputationen. (23) Sowohl bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch bei jenen mit Diabetes mellitus Typ 2, zeigte sich eine positive Korrelation zwischen einem niedrigen BMI und einem Amputationsereignis oder dem Tod. (23) Der Zusammenhang mit einem niedrigen BMI ließ sich besonders bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 feststellen: bei einem BMI unter 18,5 kg/m² bestand ein doppelt so hohes Risiko für Amputation oder Tod verglichen mit einem BMI im Normalbereich. (Tabelle 5) (23) Dieser Zusammenhang wurde bereits in anderen Studien erkannt und ist unabhängig von chronischen Erkrankungen der Niere oder des Herz-Kreislauf-Systems zu sehen. (23, 81) Ein erniedrigter BMI könnte grundsätzlich zwar auch auf eine zeitgleich bestehende maligne Erkrankung hindeuten, die die Prognose naturgemäß verschlechtert, steht vermutlich jedoch mit einer Unterernährung und dem dadurch bedingten Muskelabbau in Zusammenhang und stellt aus diesem Grund einen Risikofaktor dar. (23) Darüber hinaus kann ein niedriger BMI zum Auftreten von Ulzera beitragen, sofern die Fettpolster an den Fußsohlen verloren gehen und die schützende Muskulatur abgebaut wird. (23)

Zudem bestand in der Arbeit von Chamberlain et al. (2022) eine U-förmige Korrelation zwischen dem HbA1c Wert und Amputation bzw. Tod: Menschen mit einem HbA1c Wert unter 7,5 % (= 58,47 mmol/mol) oder über 9 % (= 74.86 mmol/mol) verstarben eher oder wurden häufiger amputiert verglichen mit Personen, welche einen HbA1c Wert zwischen 7,5 % (= 58,47 mmol/mol) und 9 % (74.86 mmol/mol) aufwiesen. (Tabelle 5) (23)

Zusätzlich geht aus der schottischen Studie von Chamberlain et al. (2022) hervor, dass psychische Erkrankungen besonders bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einem höheren Risiko für Amputation oder Tod assoziiert sind. (23) Im Vergleich zu Menschen ohne psychische Erkrankung hatten Menschen mit psychischen Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 1 ein 1,7-fach erhöhtes Risiko, amputiert zu werden oder zu versterben. (Tabelle 5) (23) Bei Menschen mit psychischen Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 war dieses Risiko 1,1-fach erhöht. (Tabelle 5) (23)

Zu den eingeschlossenen Arbeiten wurden jeweils folgende Punkte erfasst: Name der Erstautor*innen, Jahr der Veröffentlichung, Land, Studiendesign, DOI, Anzahl der aufgenommenen Studien (bei Reviews und Meta-Analysen), Stichprobengröße, Risikofaktoren und deren statistische Auswertung.

Tabelle 5. Zusammenfassung relevanter Daten aus den eingeschlossenen Studien.

<u>Metaanalysen</u>			
Chunmei Lin, Jinhao Liu, Hu Sun, China, Meta-Analyse, 2020, DOI: 10.1371/journal. pone.0239236 (1)	Meta-Analyse von 21 Studien (vor 31. Oktober 2019 veröffentlicht), n = 6505 Teilnehmer*innen davon n = 2006 amputiert	Inzidenz einer LEA: - Frauen - Männer erhöhtes Amputationsrisiko: - männliches Geschlecht - Rauchen - Fußgeschwüre in Vorgeschichte - Osteomyelitis - Gangrän - niedriger Body-Mass-Index	28,08 % 32,81 % Odds Ratio (OR) 1,30; Konfidenzintervall (KI) 95 %) 1,16 – 1,46; Signifikanzniveau (p-Wert) < 0,00001 OR 1,19; KI 1,04 – 1,35; p 0,009 OR 2,48; KI 2,00 - 3,07; p < 0,00001 OR 3,70; KI 3,02 - 4,53; p < 0,00001 OR 10,90; KI 5,73 - 20,8; p < 0,00001 mean deviation (MD,

		<ul style="list-style-type: none"> - höhere Anzahl weißer Blutkörperchen kein erhöhtes Amputationsrisiko: <ul style="list-style-type: none"> - Alter - Diabetestyp - Bluthochdruck - HbA1c-Wert 	= mittlere Abweichung) -0.88; KI -1.30 - 0.47, p < 0.0001 MD 2.42; KI 2.02 - 2.82; p < 0.00001 MD 1,24; KI -0,45 - 2,93; p 0,15 OR 0,96; KI 0,61 - 1,52; p 0,86 OR 1,19; KI 0,96 - 1,47; p 0,12 MD 0,02; KI -0,28 - 0,33; p 0,87
Lei Fan, Xue-Jian Wu, China, Systematisches Review und Meta-Analyse, 2021, DOI: 10.1371/journal.pone.0243797 (8)	Meta-Analyse von 22 Studien (vor November 2020 veröffentlicht), n = 33 686 171 Patient*innen,	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 1,38; KI 1,13 – 1,70; p < 0,001 Sensitivität: 0,72 (KI 0,72 – 0,73) Spezifität: 0,51 (KI 0,51 – 0,51) AUC (Area Under Curve, = Fläche unter der Kurve): 0,56 (KI 0,48 – 0,63)
Beverly T Rodrigues et al., Australien, Systematischer Review und Meta-Analyse, 2022, DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102397 (12)	Meta-Analyse von 16 Studien (2003 – 2021)	Prävalenz von LEA Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> - Diabetesdauer - Alter - Nierenfunktionsstörung ethnische Minderheit	66 %
Zhu-Qi Tang, Hong-Lin Chen, Fang-Fang Zhao, China, Meta-Analyse, 2014, DOI: 10.1177/1534734614545872 (42)	Meta-Analyse von 20 Studien (vor dem 4. April 2014 veröffentlicht) n = 15 358 Patient*innen mit Amputation; n = 438 760 Kontrollpatient*innen ohne Amputation	Amputationsrisiko von Männern im Gegensatz zu Frauen: <ul style="list-style-type: none"> - gepoolte rohe OR und KI <ul style="list-style-type: none"> o retrospektive Studien o prospektive Studien - gepoolte bereinigte OR und KI <ul style="list-style-type: none"> o retrospektive Studien prospektive Studien	OR 1,676; KI 1,307 – 2,149; p 0,000 OR 1,708; KI 1,235 – 2,363; p 0,001 OR 1,478; KI 1,189 - 1,838; p 0,000 OR 1,439; KI 1,238 - 1,671; p 0,000 OR 1,440; KI 1,208 - 1,717; p 0,000 OR 1,478; KI 1,080 - 2,024; p 0,015
<u>Primärliteratur der Metaanalysen</u>			
Primärliteratur von: Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis Zhu-Qi Tang, Hong-Lin Chen, Fang-Fang Zhao, China, Meta-Analyse, 2014, DOI: 10.1177/1534734614545872 (42)			
Arnaldo Moura Neto et al., Brasilien,	Datenbankrecherche (Jänner 2007 – Jänner 2010);	erhöhtes Amputationsrisiko: <ul style="list-style-type: none"> - männliches Geschlecht - neuro-ischämische diabetische Fuß 	OR 3,44; KI 1,81 - 6,56; p < 0,001 OR 4,6; KI 1,01 - 20,9; p < 0,049

retrospektive Kohortenstudie, 2013, DOI: 10.1007/s12020-012-9829-2 (45)	n = 496 Patient*innen mit Risikofuß oder diabetischem Fuß; davon 6 % (30) mit DM1 48,6 % Männer und 51,4 % Frauen Durchschnittsalter: 60,2 Jahre Mittlere Diabetesdauer: 16,8 Jahre	kein Zsh. zwischen Amputationsrisiko und Diabetestyp erhöhtes Ulcusrisiko: - Männer zu Frauen - DM1 zu DM2	p 1,0 33% zu 18% - 41% zu 24%
Hun Won Sung et al., Taiwan, Retrospektive Kohortenstudie, 2012, DOI: 10.3349/ymj.2014.55.5.1373 (184)	173 Patient*innen mit DFU von 2002 bis 2008, durchschnittliche Alter: 67,5, 74% Männer, 26% Frauen	Amputationsrisiko von Männern im Gegensatz zu Frauen:	OR 1,07; KI 0,80 – 1,43
A. Shojaiefard, Z. Khorgami, B. Larijani, Iran, Prospektive Kohortenstudie, 2008, DOI: 10.4103/0973-3930.43096 (182)	146 Patient*innen mit DFU von 2004 bis 2005	Amputationsrisiko von Männern im Gegensatz zu Frauen:	OR 0,98; KI 0,44 – 2,20
Jeffrey S. Markowitz et al., USA, Retrospektive Fall-Kontroll-Studie, 2006, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.00083.x (177)	5911 Patient*innen mit DFU von 2000 bis 2002	Amputationsrisiko von Männern im Gegensatz zu Frauen:	OR 2,22; KI 1,44 – 3,46
R. Kanade et al., UK, Prospektive Kohortenstudie, 2006, DOI: 10.1016/J.CLINBIO MECH.2005.10.005 (180)	21 Patient*innen mit diabetischer Neuropathie und Amputation wurden mit 21 Patient*innen ohne diabetische Neuropathie und ohne DFU verglichen	Amputationsrisiko von Männern im Gegensatz zu Frauen:	OR 1,58; KI 0,16 – 20,81

S. Watts et al., USA, Retrospektive Kohortenstudie, 2001, DOI: 10.1111/j.1745-7599.2001.tb00026.x (183)	27 Patient*innen mit Amputation und 110 Patient*innen ohne Amputation im selben Zeitraum wurden verglichen	Amputationsrisiko von Männern im Gegensatz zu Frauen:	OR 1,51; KI 0,59 – 3,94
Primärliteratur von: Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis Chunmei Lin, Jinhao Liu, Hu Sun, China, Meta-Analyse, 2020, DOI: 10.1371/journal.pone.0239236 (1)			
Z.A. Sayiner, F.I. Can, E. Akarsu Türkei, retrospektive Kohortenstudie, 2019, DOI: 10.1016/j.pcd.2018.12 .002. (130)	n = 400 Patient*innen mit DM2, > 18 Jahre mit DFU	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen - Fußgeschwüre in der Vorgeschichte	35, 75 % OR 1,58; KI 1,02 – 2,45 OR 2,10; KI 1,37 – 3,22 OR 2,30; KI 1,61 – 3,29
Kanakamani Jeyaraman et al., Australien, retrospektive Kohortenstudie, 2019, DOI: 10.1111/ans.15351 (131)	n = 513 Patient*innen mit DFU zwischen Jänner 2003 und Juni 2015 62,8% Männer, 48,2% Frauen, 93,6 % DM2, durchschnittliche Diabetesdauer: 7 Jahre, Follow-up: 5,8 Jahre	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen - Fußgeschwüre in der Vorgeschichte - Osteomyelitis	51, 27 % OR 1,39; KI 0,97 – 2,00 OR 1,35; KI 0,95 – 1,91 OR 2,30; KI 1,61 – 3,29 OR 3,43; KI 2,25 – 5,23
Zi Guo et al., China, retrospektive Kohortenstudie, 2019, DOI: 10.1111/iwj.13190 (132)	n = 475 Patient*innen mit DFU zwischen Dezember 2014 und September 2018	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen	12, 42 % OR 0,96; KI 0,55 – 1,68 OR 0,59; KI 0,34 – 1,04
Se-Young Kim et al., Korea, retrospektive Kohortenstudie, 2019, DOI: 10.5758/vsi.2018.34.4 .109 (133)	n = 141 Patient*innen von Jänner 2014 bis Dezember 2017	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen - Osteomyelitis	38, 36 % OR 0,86; KI 0,33 – 2,22 OR 1,72; KI 0,65 – 4,54 OR 3,17; KI 1,17 – 8,57

<p>Imad R. Musa et al., Saudi-Arabien, prospektive Kohortenstudie, 2018, DOI: 10.1186/s13104-018- 3372-z (134)</p>	<p>n = 82 Patient*innen von Jänner 2015 bis Dezember 2016, 67,07 % Männer, durchschnittliche Diabetesdauer: 8,5 Jahre</p>	<p>LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen</p>	<p>40, 24 % OR 1,55; KI 0,59 – 4,05 OR 2,50; KI 0,65 – 9,66</p>
<p>Eun-Gyo Jeong et al., Korea, retrospektive Kohortenstudie, 2018, DOI: 10.3904/kjim.2016.16 5 (135)</p>	<p>N = 209 Patient*innen mit DM2 von Mai 2012 bis Jänner 2016, Altersgruppe: 30 - 85 Jahre</p>	<p>LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen</p>	<p>58, 85 % OR 1,13; KI 0,63 – 2,05 OR 0,82; KI 0,44 – 1,53</p>
<p>Lia Ferreira, André Carvalho, Rui Carvalho, Portugal retrospektive Kohortenstudie, 2018, DOI: 10.1016/j.dsx.2018.05 .007 (136)</p>	<p>n = 479 Patient*innen, 61,37 % Frauen, durchschnittliches Alter: 68 Jahre, durchschnittliche Diabetesdauer: 15 Jahre, 90,81 % DM2</p>	<p>LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen</p>	<p>10, 02 % OR 1,29; KI 0,69 – 2,42 OR 1,00; KI 0,52 – 1,90</p>
<p>Saira Saleem et al., Pakistan, prospektive Kohortenstudie, 2017, DOI: 10.3906/sag- 1602-119 (137)</p>	<p>n = 112 Patient*innen von Juni 2014 bis Dezember 2015, 60,7 % Männer</p>	<p>LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Fußgeschwüre in der Vorgeschichte</p>	<p>28, 97 % OR 1,61; KI 0,67 – 3,88 OR 2,56; KI 1,68 – 3,92</p>
<p>Byung-Joon Jeon et al., Korea, retrospektive Kohortenstudie, 2017, DOI: 10.1111/iwj.12642 (138)</p>	<p>n = 137 Patient*innen mit DM und DFU von Jänner 2010 bis Dezember 2014</p>	<p>LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Fußgeschwüre in der Vorgeschichte</p>	<p>48, 91 % OR 1,18; KI 0,60 – 2,32 OR 1,10; KI 0,35 – 3,43</p>

Yufeng Jiang et al., China, retrospektive Kohortenstudie, 2015, DOI: 10.1177/15347346145 64867 (139)	669 Patient*innen mit DFU, 65% Frauen, 35% Männer, durchschnittliche Alter: 64 Jahre	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen - Fußgeschwüre in der Vorgeschichte	19, 88 % OR 1,20; KI 0,79 – 1,82 OR 1,03; KI 0,71 – 1,51 OR 3,38; KI 1,38 – 8,27
Fengning Chuan et al., China, retrospektive Kohortenstudie, 2015, DOI: 10.1371/journal.pone. 0124739 (140)	364 Patient*innen mit DFU von Mai 2007 bis September 2013	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen	17, 03 % OR 1,06; KI 0,60 – 1,85 OR 1,44; KI 0,82 – 2,54
Sheila N. Blumberg, Stephen M. Warren, USA, retrospektive Kohortenstudie, 2014, DOI: 10.1111/1753- 0407.12050 (141)	234 Patient*innen mit DFU in öffentlichen und privaten Krankenhäusern	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Osteomyelitis - Gangrän	42, 31 % OR 4,75; KI 2,26 – 10,00 OR 2,11; KI 1,22 – 3,66 OR 9,42; KI 4,94 – 17,97
Mohammed Zubair, Abida Malik, Jamal Ahmad, Indien, prospektive Kohortenstudie, 2012, DOI: 10.1016/j.foot.2 011.09.003 (142)	162 Patient*innen mit DFU von Dezember 2008 bis März 2011	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen	28, 40 % OR 2,80; KI 1,24 – 6,34 OR 0,91; KI 0,44 – 1,85
Jui-Hung et al., China, retrospektive Kohortenstudie, 2012, DOI: 10.1016/j.diabres.201 1.10.034	789 Patient*innen mit DFU	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen	42, 84 % OR 1,05; KI 0,79 – 1,40 OR 1,02; KI 0,71 – 1,46

(143)			
Xiang Li et al., China, retrospektive Kohortenstudie, 2011, DOI: 10.1016/j.diabres.201 1.03.014	450 Patient*innen mit DFU von Jänner 2000 bis September 2009	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen	21, 54 % OR 1,08; KI 0,70 – 1,67 OR 1,05; KI 0,68 – 1,63
(144)			
Kadriye Aydin et al. Türkei, retrospektive Kohortenstudie, 2010, DOI: 10.1007/s12020-010- 9355-z	74 Patient*innen von Jänner 2002 bis Dezember 2007	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen - Fußgeschwüre in der Vorgeschichte - Osteomyelitis - Gangrän	21, 62 % OR 1,35; KI 0,38 – 4,76 OR 1,30; KI 0,39 – 4,37 OR 1,14; KI 0,43 – 3,07 OR 2,05; KI 0,67 – 6,31 OR 28,00; KI 5,03 – 155,97
(145)			
Sena Yesil et al., Türkei, retrospektive Kohortenstudie, 2009, DOI: 10.14310/horm.2002. 1245	510 Patient*innen mit DFU von Jänner 1999 bis Juni 2008	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen erhöhtes Amputationsrisiko: - Rauchen - Osteomyelitis	37, 11 % OR 1,37; KI 0,94 – 1,98 OR 1,35; KI 0,96 – 1,90 OR 4,52; KI 3,15 – 6,50
(146)			
Jaffar A. Al-Tawfiq, Jane A. Johndrow, Saudi-Arabien, prospektive Kohortenstudie, 2009, DOI: 10.1097/01.ASW.000 0305450.33693.f8	62 Patient*innen mit DFU von Dezember 2003 bis Dezember 2004, durchschnittliche Alter: 64,8 Jahre	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen	19, 35 % OR 2,55; KI 0,68 – 9,56
(147)			
Khalid Mehmood et al., Pakistan, retrospektive Kohortenstudie, 2008, DOI: 06.2008/jcbsp.408412	116 Patient*innen mit DFU von Jänner 2005 bis Dezember 2006	LEA Rate LEA-Risiko von Männern zu Frauen	14, 66 % OR 2,75; KI 0,74 – 10,29

(148)			
Primärliteratur von: Sex difference for the risk of amputation in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis			
Lei Fan, Xue-Jian Wu, China, Systematisches Review und Meta-Analyse, 2021, DOI: 10.1371/journal.pone.0243797 (8)			
Cheng-Wei Lin et al., China, retrospektive Kohortenstudie, 2010, DOI: 10.1016/j.diabres.201 0.08.002	85 Patient*innen mit infiziertem DFU und pAVK	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 0,76; KI 0,29 – 2,01
(149)			
Baris Akinci et al., Türkei, prospektive Kohortenstudie, 2011, DOI: 10.7547/1010001	36 Patient*innen mit infiziertem DFU von Jänner 2003 bis Jänner 2008	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 0,97; KI 0,51 – 1,87
(150)			
Zameer Aziz et al., Singapur, prospektive Kohortenstudie, 2011, DOI: 10.3402/dfa.v2i0.746 3	100 Patient*innen mit infiziertem DFU von Jänner 2005 bis Juni 2005	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 0,63; KI 0,26 – 1,53
(151)			
Güzel Tunccan et al., Türkei, retrospektive Kohortenstudie, 2012, DOI: 10.5336/medsci.2010- 21385	71 Patient*innen mit infiziertem DFU zwischen 35 und 60 Jahren	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 3,19; KI 0,64 – 15,91
(152)			
Asim Ulcay et al., Türkei, retrospektive Kohortenstudie, 2014, DOI: 10.12669/pjms.301.42 66	37 Patient*innen mit infiziertem DFU	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 0,54; KI 0,11 – 2,53
(153)			

N. Saltoglu et al., Türkei, retrospektive Kohortenstudie, 2015, DOI: 10.1016/j.cmi.2015.0 3.018 (154)	455 Patient*innen mit infiziertem DFU von Mai 2011 bis Mai 2013, 68% Männer, 32% Frauen, durchschnittliche Alter: 61 Jahre	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 1,72; KI 1,08 – 2,75
Kristy Pickwell et al., Niederlande, prospektive Kohortenstudie, 2015, DOI: 10.2337/dc14- 1598 (155)	575 Patient*innen mit infiziertem DFU	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 1,63; KI 1,10 – 2,41
Suzan Tabur et al., Türkei, retrospektive Kohortenstudie, 2015, DOI: 10.1007/s00508-014- 0630-5 (156)	55 Patient*innen mit DM2 und infiziertem DFU	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 5,47; KI 1,04 – 28,75
Maria Teresa Verrone Quilici et al. Brasilien, prospektive Kohortenstudie, 2016, DOI: 10.1155/2016/893150 8 (157)	100 Patient*innen mit infiziertem DFU	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 1,34; KI 0,57 – 3,15
Serhat Uysal et al., Türkei, prospektive Kohortenstudie, 2017, DOI: 10.1111/iwj.12788 (158)	379 Patient*innen mit infiziertem DFU	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 0,89; KI 0,57 – 1,41

Estrella Cervantes-Garcia, Paz Maria Salazar-Schettino, Mexico, prospektive Kohortenstudie, 2017, DOI: 10.1080/2000625X.2017.1367210 (159)	100 Patient*innen mit DM2 und infiziertem DFU von Juli 2012 bis August 2015	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 4,20; KI 1,74 – 10,13
Mehdi Khalfallah et al., Tunesien, retrospektive Kohortenstudie, 2018, PMID: 30430504 (160)	430 Patient*innen mit infiziertem DFU von Juni 2008 bis Dezember 2011	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 1,12; KI 0,66 – 1,89
Shahar Peled et al., Israel, retrospektive Kohortenstudie, 2019, DOI: 10.1210/jc.2019-00774 (161)	418 Patient*innen mit DFU von 2015 bis 2017	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 0,98; KI 0,63 – 1,53
Faisal Aziz et al., Österreich, retrospektive Kohortenstudie, 2020, DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108477 (162)	Datenbankrecherche von 2014 bis 2017, 507 180 Patient*innen	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 1,80; KI 1,65 – 1,96
Sampada K. Gandhi, USA, retrospektive Kohortenstudie, 2020, DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108452 (163)	Datenbankrecherche von 2007 bis 2018, 6 117 981 Patient*innen mit DM“	höheres Amputationsrisiko bei Männern	OR 2,65; KI 2,55 – 2,75

Primärliteratur von: **Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis**

Beverly T Rodrigues et al., Australien, Systematisches Review und Meta-Analyse, 2022, DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102397 (12)

<p>M. Arambewela et al. Sri Lanka, Querschnittsstudie 2018, DOI: 10.1155/2018/450428 7 (165)</p>	<p>3000 Patient*innen mit DM2 von Jänner bis Juli 2016</p>	<p>Prävalenz von LEA</p>	<p>0,02; KI 0,01 – 0,02</p>
<p>Peter A. Lazzarini et al. Australien, Beobachtungsstudie, 2017, DOI: 10.1155/2017/413809 5 (166)</p>	<p>sekundäre Datenanalyse einer Beobachtungsstudie, 733 Patient*innen</p>	<p>Prävalenz von LEA</p>	<p>0,09; KI 0,05 – 0,14</p>
<p>Alessandra M. Mantovani et al. Brasilien, Querschnittsstudie, 2016, DOI: 10.1016/j.dsx.2016.08.002 (167)</p>	<p>165 Patient*innen von 2007 bis 2014</p>	<p>Prävalenz von LEA</p>	<p>0,13; KI 0,08 – 0,18</p>
<p>David J. Margolis, Ole Hofstad, Harold I. Feldman UK, retrospektive Kohortenstudie 2008, DOI: 10.2337/dc07-2244 (168)</p>	<p>90 617 Patient*innen von 2002 bis 2006</p>	<p>Prävalenz von LEA</p>	<p>0,22; KI 0,21 – 0,23</p>
<p>Nasser M. Maylar et al., Deutschland, 2016, DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.03.033</p>	<p>Datenbankrecherche, 40 335 Patient*innen mit pAVK und/oder DFU von 2009 – 2011, Follow-up bis 2013</p>	<p>Prävalenz von LEA</p>	<p>0,32; KI 0,31 – 0,33</p>

(169)			
Beverly T. Rodrigues, Venkat N. Vangaveti, Usman H. Malabu Australien, retrospektive Studie, 2016, DOI: 10.1155/2016/594195 7	129 Patient*innen mit DFU von Jänner 2011 bis Dezember 2013	Prävalenz von LEA	0,34; KI 0,26 – 0,43
(172)			
Nawaf J. Shatnawi et al., Jordon, retrospektive Studie, 2018, DOI: 10.2147/DMSO.S165 967	225 Patient*innen mit DM2 und DFU von Jänner 2014 bis Dezember 2015	Prävalenz von LEA	0,12; KI 0,08 – 0,16
(173)			
Min-Woong Sohn et al., USA, retrospektive Kohortenstudie, 2010, DOI: 10.2337/dc09- 1497	16 028 Patient*innen mit Charcot Fuß oder DFU in 2003, Follow-up: 5 Jahre	Prävalenz von LEA	0,15; KI 0,14 – 0,15
(174)			
Review			
Monica E Peek, USA, Review, 2011, DOI: 10.1007/s11999 -010-1735-4 (7)	Review von 27 englischsprachigen Arbeiten (1985 – 2010)	Häufigkeit von LEAs bei Männern zu Frauen - bei nicht-hispanischen Weißen - bei Afroamerikaner*innen - bei hispanischen Amerikaner*innen Sterblichkeitsrate von LEAs bei Männern zu Frauen - bei Weißen - bei Hispanics bei Afroamerikaner*innen (kein geschlechtsspezifischer Unterschied)	55 zu 28 LEAs pro 100 000 - 45 zu 19 LEAs - 134 zu 93 LEAs - 84 zu 45 LEAs 29,7 zu 37,7 Todesfälle pro 1000 Amputationen - 31,5 zu 43 Todesfälle - 19,7 zu 25,9 Todesfälle 41,5 zu 38,5 Todesfälle
Primärliteratur von Review			
Yen Y. Tan, Gerrie- Cor M. Gast, Yvonne T. van der Schouw, Niederlande, Literaturarbeit, 2009,			

DOI: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.09.023 (186)			
Lea Sorensen, Lynda Molyneaux, Dennis K. Yue, Australien, 2002, Prospektive Studie, DOI: 10.1016/s0168-8227(02)00010-4 (187)	2610 Patient*innen mit DM2	Diabetische Neuropathie bei Männern im Gegensatz zu Frauen: unabhängige Determinanten einer diabetischen Neuropathie: Alter, Diabetesdauer, Größe, Vibrationswahrnehmung und HbA1c	OR 1,9 p < 0,0001
Kaveh G. Shojania et al., USA, 2004, Review, PMID: 20734526 (188)	Datenbankrecherche, 66 Studien, Patient*innen mit DM2		
Ranjita Misra, Julie Lager, USA, 2009, Qualitative Studie (Interviews), DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.003 (189)	180 Patient*innen mit DM2	Signifikante ethnische Unterschiede und Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Akzeptanz der Erkrankung, sozialer Unterstützung, Selbstmanagement, Blutzuckerkontrolle und Lebensqualität	
Ashis Kumar, Bob Mash, George Rupesinghe, Südafrika, Studie, 2007 PMID: 17446954 (190)	542 Patient*innen, durchschnittliche Alter: 62,4 Jahre	Rauchen: signifikante OR für pAVK	OR 4,29; KI 2,68 – 6,95
Meral E. Kiziltan et al., Türkei, Studie, 2007,	318 Patient*innen mit DM und DFU, 60,1% Männer	Neuropathische Schmerzen bei Männern zu Frauen:	18,3% zu 38,5%; p < 0,01

DOI: 10.1016/j.jns.2007.02. 028 (191)			
Thanh Dinh, Aristidis Veves, USA, Prospektive Studie, 2008, PMID: 25942414 (192)	248 Patient*innen mit DM	Entwicklung plantarer Fußulzera bei Männern im Vergleich zu Frauen	40% zu 19%; p < 0,0001
Rosaly Correa-de-Araujo, Kelly McDermott, Ernest Moy, USA, Studie, 2006, DOI: 10.1016/j.whi.2005.0 8.003 (193)	Patient*innen mit DM2		
Larissa Aviles-Santa et al., USA, Studie, 2006, DOI: 10.2310/6650.2005.05 012 (194)	57 lateinamerikanische Patient*innen mit DM2 zwischen 18 und 45 Jahren		
Joann S. Sorra, Naomi Dyer, USA, Studie, 2010, DOI: 10.1186/1472- 6963-10-199 (195)	50 513 Patient*innen		
Prospektive und retrospektive Kohortenstudien			
Jeong Hyun Ha, Heejin Jin, Ji-Ung Park, Südkorea, retrospektive Kohortenstudie,	Datenbankrecherche (2011 - 2015); Gesamtkohorte: n = 976 252 Patient*innen Kohortenstichprobe: n = 1289 Patient*innen	Amputation 5-Jahres-Überlebensrate ohne Amputation prognostische Faktoren für Amputationen: - männliches Geschlecht - niedriger sozioökonomischer Status - Ophthalmopathien (= Augenerkrankungen)	4,7 % 95,4 % HR 2,41; p < 0,01 HR 5,13; p 0,018; KI 1,32 – 20,41 HR 1,89; p 0,028; KI 1,07 – 3,34

2021, DOI: 10.1186/s12889-021-11406-3 (46)	42,9 % Frauen, 57,1% Männer Durchschnittsalter: 62,9 Jahre	- Kreislaufkomplikationen - Art der Einrichtung (primäres vs sekundäres Krankenhaus)	HR 2,14; p 0,020; KI 1,13 – 4,07 HR 1,78; p 0,044; KI 1,01 – 3,12
L. Amin et al, Kanada, retrospektive Kohortenstudie, 2014, DOI: 10.1111/dme.12507 (9)	Datenbankrecherche zur Inzidenz von Amputationen (2002 – 2009), n = 606.494 Patient*innen	Inzidenz von LEAs von niedrigsten (Q1) zu höchsten (Q5) Einkommensquintil - bei Männern höher - bei Frauen Inzidenz von LEAs für Männer versus Frauen Männer in Q1 zu Frauen in Q5	27,0 zu 19,3 pro 10 000 Personenjahre - Q1:Q5-Hazard-Ratio (HR) 1,41; KI 1,30 – 1,54; p < 0,0001 - Q1:Q5- Hazard-Ratio = 1,20; KI 1,06 – 1,36 HR 1,87; KI 1,79 – 1,96 HR 2,39; KI 1,97 – 2,68
Rosemary C Chamberlain et al., Vereinigtes Königreich, retrospektive Kohortenstudie, 2022, DOI: 10.2337/dc21-1596 (23)	Datenbankrecherche im nationalen bevölkerungsbasierten Register; Menschen mit Diabetes, die am 1. Januar 2012 in Schottland lebten, wurden miteinbezogen; n = 233 459 schottische Patient*innen (2012), davon n = 23 395 mit Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) und n = 210 064 Menschen mit DM2; Nachbeobachtungszeit 6 Jahre	Ergebnisse in untenstehender Tabelle genauer erläutert	

Erklärungen:

DM1: Diabetes mellitus Typ 1

DM2: Diabetes mellitus Typ 2

HR: Hazard Ratio; dient dem Vergleich der Überlebenszeiten von zwei Patient*innengruppen (82)

KI: Konfidenzintervall (95%); charakterisiert jenes Intervall, welches den zu untersuchenden Parameter mit einer 95%iger Wahrscheinlichkeit einschließt

MD: Mean deviation; beschreibt die mittlere Abweichung

OR: Odds-Ratio; beschreibt wie stark ein Ereignis mit einer Exposition verbunden ist (83)

p-Wert; dient der Prüfung einer vorab aufgestellten Nullhypothese (p-Wert < Signifikanzniveau = statistisch signifikantes Ergebnis) (85)

2.4.5 Inzidenz einer DFU, Amputation und Tod

Eine 2022 veröffentlichte schottische retrospektive Kohortenstudie korreliert die Inzidenzen einer DFU mit dem amputationsfreien Überleben (Tabelle 6). (23) Die Studienpopulation umfasste 233.459 Personen mit Diabetes mellitus. (23)

2.4.5.1 Inzidenz einer DFU

Während der Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren entwickelten 4,1 % der Personen erstmals ein Fußulcus (Tabelle 6). (23) Von den Studienteilnehmer*innen mit einem Fußulcus in der Vorgeschichte entwickelten 34,3 % ein Rezidiv-Ulcus (Tabelle 6). Bei

21,7 % der Kohorte wurde eine Amputation vorgenommen oder sie verstarben während der Nachbeobachtung. (23) Der Anteil der Personen mit einem vorangegangenen Fußulcus unter dem Verstorbenen war größer als der Anteil der Personen ohne Fußulcus in der Vorgeschichte (Tabelle 6). (23)

Die Inzidenz für Ulzera beträgt in dieser Studie 11,5 % (Tabelle 6). (23) In anderen Studien ist dieser Prozentsatz höher, (86, 87) wobei diese Prozentwerte in Abhängigkeit von dem beobachteten Kollektiv schwanken: Größere Bevölkerungsstudien berichten beispielsweise von geringeren Inzidenzen von Ulzera im Vergleich zu kleineren Studien an ausgewählten Populationen. (86, 87) Hierbei werden zwei entgegengesetzte Faktoren schlagend: Einerseits zeigt sich ein Rückgang der Inzidenz von Ulzera in den letzten 15-20 Jahren in der europäischen Bevölkerung. (23) Andererseits führt der Anstieg der Lebenserwartung in diesen Bevölkerungsgruppen zu einer zunehmenden Prävalenz, wodurch langfristig ein Anstieg von Menschen mit Ulzera und zunehmenden Behandlungskosten zu erwarten sein wird. (23)

2.4.5.2 Inzidenz von Amputation und Tod in Zusammenhang mit einer DFU

In der zitierten Studie von Chamberlain et al. (2022), welche einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren aufwies, waren zum Endzeitpunkt 21,7 % der Studienpopulation verstorben oder waren amputiert worden (Tabelle 6). Insgesamt sind mehr Patient*innen verstorben, als amputiert wurden, sowohl in der Gruppe mit als auch in jener ohne Ulcus in der Vorgeschichte. (23) Während der Nachbeobachtungszeit betrug die Gesamtüberlebensrate bei den Menschen mit vorangegangenem Ulcus 56 %. (23) Auf die einzelnen Gruppen betrachtet, betrug die Gesamtüberlebensrate 71 % bei den Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 53 % bei den Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2. (23) In anderen Studien war dieser Prozentsatz höher, da diese Studien häufig Menschen mit rezidivierenden Ulzera ausschlossen. (23, 88, 89) Denn wie aus der Literatur bekannt ist, haben Menschen mit Diabetes mellitus mit einem vorangegangenen Fußulcus ein etwa 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach 3,6 Jahren, ein 2,5-fach erhöhtes Risiko nach fünf Jahren, bzw. ein 1,5-fach erhöhtes Risiko nach zehn Jahren Follow-up verglichen mit Menschen mit Diabetes mellitus ohne Ulzera in der Vorgeschichte (Tabelle 6). (23, 89, 90)

Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 traten 2506 Ereignisse (10,7 % in Bezug auf die gesamte Studienpopulation) auf, wobei 9,3 % an ihrer Erkrankung verstarben und bei 2,1 % eine Amputation vorgenommen wurde (Tabelle 6). (23) Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 kam es zu 48.190 Ereignissen (22,9 % in Bezug auf die gesamte Studienpopulation), wovon 22,3 % verstarben und bei 1,1 % eine Amputation durchgeführt wurde (Tabelle 6). (23) Einige dieser Patient*innen verstarben nach der Amputation. (23) Von den Patient*innen mit Diabetes mellitus ohne vorangegangene Fußulzera (20,1 % der Bevölkerung) verstarben 19,6 %, und 0,7 % wurden amputiert (Tabelle 6). (23) Von den Patient*innen mit Diabetes mellitus und einem Ulcus in der Vorgeschichte verstarben 44,5 %, und 9,4 % wurden amputiert (Tabelle 6). (23) Von jenen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, die entweder an ihrer Erkrankung verstarben oder amputiert werden mussten, hatten 12,9 % kein Ulcus in der Vorgeschichte, wohingegen 33,9 % ein vorangegangenes Ulcus aufwiesen. (23) Von jenen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, die verstarben oder amputiert werden mussten, hatten 3,3 % kein Ulcus und 16,9 % ein

Ulcus in der Vorgeschichte (Tabelle 6). Die Verteilung zwischen Minor- und Majoramputationen war in beiden Fällen ähnlich. (23)

Tabelle 6. Zusammenfassung der Inzidenzen von DFU, Amputation und Tod bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Rosemary C. Chamberlain, Kelly Fleetwood, Sarah H. Wild, et al.; Foot Ulcer and Risk of Lower Limb Amputation or Death in People With Diabetes: A National Population-Based Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 5 January 2022; 45 (1): 83–91. <https://doi.org/10.2337/dc21-1596>. (23)

Inzidenz für Ulzera	11,5 %
- Entwicklung eines Fußulcus (ohne Ulcus in Anamnese)	4,1 %
- Entwicklung eines Fußulcus (mit Ulcus in Anamnese)	34,3 %
Zusammenhang zwischen Ulcusstatus und Amputation/Tod nach Diabetestyp	
- DM1	HR 5,43; KI (4,98 – 5,91)
- DM2	HR 3,12; KI (3,03 – 3,21)
Geschlechtsunterschiede: Männer zu Frauen	
- amputationsfreies Überleben bei DM1	88,5% zu 90,3%
- Amputation oder Tod bei DM1	11,5% zu 9,7%
- amputationsfreies Überleben bei DM2	77,5% zu 76,5%
- Amputation oder Tod bei DM2	22,5% zu 23,5%
Tod oder Amputation	21,7 %
- DM1:	
o Verstorben	9,3 %
o Amputiert	2,1 %
- DM2:	
o Verstorben	22,3 %
o Amputiert	1,1 %
- Ohne Fußulzera in der Anamnese	
o Verstorben	19,6 %
o Amputiert	0,7 %
- Mit Fußulzera in der Anamnese	
o Verstorben	44,5 %
o Amputiert	9,4 %

<p>Erhöhtes Risiko für Amputation oder Tod:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliches Geschlecht (nur bei DM1) - Höheres Lebensalter - Diabetesdauer - Nierenversagen - Nierenersatzverfahren - pAVK - Schlaganfall - Ulzera und Amputationen in Anamnese - Kardiovaskuläre Risikofaktoren - Soziale Benachteiligung (insbesondere bei DM1) - psychische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> o insbesondere bei DM1 o DM2 - Niedriger BMI (insbesondere bei DM2) - HbA1c (U-förmige Korrelation) 	<p>1,7-fach erhöhtes Risiko</p> <p>1,1-fach erhöhtes Risiko</p> <p>doppeltes Risiko bei BMI unter 18,5 kg/m² im Vergleich zu normalen BMI</p> <p>höheres Risiko bei Wert unter 7,5 % oder über 9 %</p>
<p>Gesamtüberlebensrate</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit Ulcus in Anamnese <ul style="list-style-type: none"> o DM1 o DM2 	<p>56 %</p> <p>71 %</p> <p>53 %</p>
<p>Mortalitätsrisiko von Menschen mit DM mit Fußulzera in Anamnese im Vergleich zu denen ohne Fußulzera in Anamnese</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach 3,6 Jahren - Nach 5 Jahren - Nach 10 Jahren 	<p>4-fach erhöht</p> <p>2,5-fach erhöht</p> <p>1,5-fach erhöht</p>

3 Diskussion

3.1 Beantwortung der Forschungsfrage

Dieses Literaturreview hatte zum Ziel, Prädiktoren einer diabetesassoziierten Amputation in Hinblick auf Geschlechts- und Gender-Aspekte, sozioökonomische Einflussfaktoren sowie allgemeinen Risikofaktoren zu ermitteln. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche in Pubmed durchgeführt und 16 Arbeiten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, weiter analysiert. Basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse konnten bekannte Aspekte zu diesen Themen verfestigt und neue aufgezeigt werden.

3.1.1 Biologische Faktoren und Genderaspekte

„Gender“ bezieht sich auf das soziale und gesellschaftliche Geschlecht, im Gegensatz zum Begriff „Sex“, welcher das biologische Geschlecht definiert. (35, 111) Das biologische und das gesellschaftliche Geschlecht interagieren miteinander und beeinflussen die Entstehung von Krankheiten und deren Wahrnehmung. (35, 111, 119) Die Gendermedizin beschäftigt sich mit den Gemeinsamkeiten und Unterschieden zwischen Frauen und Männern in Auftreten, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen bzw. dem Krankheits- und Gesundheitsverhalten und ist Teil der individualisierten Medizin. (35, 111, 113, 117)

Von den 16 Studien, die in das Review aufgenommen wurden, berichteten zehn Studien von einem höheren Amputationsrisiko beim männlichen Geschlecht. (1, 7, 8, 9, 23, 42, 43, 44, 45, 46) Der geschlechtsspezifische Unterschied wird von den Studienautor*innen einerseits auf biologische Faktoren, andererseits auf Genderaspekte zurückgeführt.

3.1.1.1 Biologische Faktoren

In der Studie von Peek (2011) sind Männer häufiger von einer diabetischen Polyneuropathie betroffen. (7) Das höhere Risiko lässt sich auf die durchschnittlich höhere Körpergröße von Männern zurückführen, da längere Nervenfasern leichter verletzt werden können. (7, 98) Zudem haben Frauen aufgrund von hormonellen Umständen eine bessere Endothelfunktion im Gefäßsystem, wodurch die vaskuläre Versorgung der Nervenfasern geschützt wird. (7, 99) Denn als pathogenetische Faktoren der diabetischen Neuropathie werden metabolische Veränderungen sowie eine Mikroangiopathie der Vasa nervorum (= zur Blutversorgung der peripheren Nerven) diskutiert. (65) Weitere Studien berichten ebenfalls von einem fast doppelt so hohen Risiko für periphere Neuropathien bei Männern und sehen schwerwiegende Nervenleitungsveränderungen bei Männern häufiger als bei Frauen. (7, 97, 98) Die periphere Neuropathie könnte somit einen wichtigen Prädiktor für die geschlechtsspezifischen Unterschiede einer diabetesassoziierten LEA darstellen. (7) Die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft hingegen führen das männliche Geschlecht nicht als Risikofaktor für eine diabetische sensomotorische Polyneuropathie an. (95) Die höhere postoperative LEA-Sterblichkeit von Frauen könnte durch die höhere Rate kardiovaskulärer Todesfälle im postoperativen Verlauf einer LEA begründet werden. (7) Die epidemiologische Studie von Pyörälä et al. (1978) beschreibt das erhöhte Risiko für atherosklerotische Komplikationen bei Frauen mit Diabetes mellitus. (7, 75) Herzerkrankungen stellen eine der häufigsten Ursachen für die Krankenhaussterblichkeit in Zusammenhang mit diabetesassoziierten LEAs dar. (7, 94) Daten aus der Studie von Resnick et al. (2004) lassen auf ein höheres Mortalitätsrisiko für

Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen mit LEA schließen. (7, 92) Die Studie von Lim et al. berichtet über die kardioprotektive Wirkung von Östrogen. (125) Eine epidemiologische Langzeitstudie von Lerner und Kannel ergab, dass die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit bei prämenopausalen Frauen deutlich niedriger war als bei Männern. (125, 126) Allerdings stieg die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit nach der Menopause stark an. In der Nurses' Health Study wurde ein Rückgang der Inzidenz einer KHK bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen, die Östrogene einnahmen. (125, 127, 128) In der Studie von Johnson und Lavernia (2011) wird in diesem Zusammenhang bei afroamerikanischen Frauen eine Beeinträchtigung der endothelialen Vasodilatation beschrieben, welche durch die eingeschränkte Bioverfügbarkeit von Distickstoffmonoxid bedingt ist, und zur Entwicklung von Fußulzera beitragen kann. (10) Weitere Untersuchungen sind daher notwendig, um geschlechtsspezifische Unterschiede in der Sterblichkeit im Zusammenhang mit diabetesassoziierten LEAs zu begründen. (7)

3.1.1.2 Genderaspekte

Wenngleich auf Gender-Aspekte in den meisten Diabetes-Leitlinien noch nicht explizit oder zu wenig eingegangen wird, (15, 100, 108, 109) lässt sich basierend auf der vorliegenden Literaturrecherche folgendes zu diesem Thema festhalten: Frauen nehmen häufiger professionelle Fußpflege in Anspruch. (42, 43) Männer scheinen im Gegensatz zu Frauen ihre Füße weniger sorgsam zu pflegen als Frauen und suchen zu einem späteren Zeitpunkt als diese, medizinische Hilfe auf. (1) Wahrscheinlich trägt das männliche Rollenbild in der Gesellschaft bzw. die vielfach noch als „unmännlich“ wahrgenommene Fußpflege dazu bei, dass Männer Veränderungen an ihren Füßen weniger Aufmerksamkeit widmen. (1, 42, 44) Dadurch bemerken sie Läsionen an den Füßen zu einem späteren Zeitpunkt, beziehungsweise nehmen diese seltener als relevantes, sondern häufiger als rein optisches Problem wahr, wodurch sich das Outcome von diabetes-assoziierten Fußerkrankungen verschlechtert. (1, 42, 44) Es kommt noch hinzu, dass Männer ihren Gesundheitszustand häufiger als weniger kritisch einschätzen und daher zögern, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen. (42, 44) Männer sind häufiger einem sozialen Druck zur Sicherung des Familieneinkommens ausgesetzt und verrichten zudem häufiger schwere körperliche Arbeit, was negative Auswirkungen auf die Heilung von Ulzera und somit auf das Amputationsrisiko hat. (42, 45)

3.1.2 Sozioökonomische Faktoren

Neben zahlreichen Risikofaktoren ist auch ein niedriger sozioökonomischer Status mit einem erhöhten Risiko für diabetesassoziierte Amputationen verbunden. (9, 10, 11, 12, 21, 23, 46)

Das höhere Amputationsrisiko bei niedrigem sozioökonomischen Status ist laut der vorliegenden Literatur auf den schlechteren Gesundheitszustand der sozial schwächeren Personen zurückzuführen. (11, 22, 23) Dieser scheint einerseits durch die schlechtere Gesundheitskompetenz und den ungesünderen Lebensstil, andererseits durch den eingeschränkten Zugang zur medizinischen Versorgung bedingt zu sein. (11, 22, 23)

Zusätzlich kann der fehlende Zugang zu einer optimalen medizinischen Versorgung dazu führen, dass Behandlungen verzögert werden, bzw. dass sozial schwächer gestellte Personen aufgrund von hohen Behandlungs- bzw. Fahrtkosten oder der schwereren Erreichbarkeit von medizinischen Einrichtungen schlechtere Voraussetzungen haben, Arzttermine bei Spezialist*innen wahrzunehmen. (11, 23, 42, 44, 46) Die ethnische

Zugehörigkeit, wie vor allem für indigene Bevölkerungsanteile sowohl in den USA, als auch in Australien und in Europa gezeigt werden konnte, (11) schlechte Wohnverhältnisse und eine unzureichende Ernährung führen zudem zu einem erhöhten Amputationsrisiko. (21, 23)

Auch die Familie nimmt eine wichtige Rolle in der Diabetesversorgung ein. (21) Einerseits unterstützt die Familie Angehörige mit Diabetes mellitus im Alltag, andererseits ergreift die Familie die Initiative beim Aufsuchen medizinischer Hilfe. (21)

Darüber hinaus schränken finanzielle Schwierigkeiten die Einhaltung spezieller Diäten ein, und die Arbeitsbedingungen stellen häufig ein Hindernis in der Selbstpflege dar. (21) Zudem wirkt sich die starke Fluktuation des medizinischen Personals negativ auf die Diabetesversorgung aus. (21) Eine unzureichende Personalisierung hat negative Auswirkungen auf die Versorgung, da die individuelle Lebenssituation der Patient*innen nicht bzw. nur unzureichend berücksichtigt wird. (21)

3.1.3 Risikofaktoren

Einige der in den Studien genannten Risikofaktoren korrelieren mit der Diabetesschwere, -einstellung und -dauer, wie beispielsweise die Insulintherapie, der HbA1c-Wert, die diabetische Nephropathie und Retinopathie. (1, 12, 23, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46) Von diesen Faktoren (Diabetesschwere, -einstellung und -dauer) ist bekannt, dass sie Auswirkungen auf die Amputationshäufigkeit haben. (12, 23, 42, 43, 44)

Die Höhe des HbA1c-Wertes wird in der Literatur übereinstimmend als Risikofaktor für diabetes-assoziierte Komplikationen eingestuft. (23, 41, 42, 43, 44) In der Arbeit von Chamberlain et al. (2022) verstarben Personen mit einem HbA1c Wert unter 7,5 % (= 58,47 mmol/mol) oder über 9 % (= 74,86 mmol/mol) eher oder wurden häufiger amputiert als Personen, welche einen HbA1c Wert zwischen 7,5 % (= 58,47 mmol/mol) und 9 % (74,86 mmol/mol) aufwiesen. (23) In der Studie von Pscherer et al (2012) wiesen Patient*innen mit einem erhöhten mittleren HbA1c-Wert von 7,5 % (58,47 mmol/mol) ein um 20 % erhöhtes Amputationsrisiko auf als Patient*innen mit einem HbA1c-Wert unter 7,5%. (43) Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ein höherer HbA1c-Wert mit einem erhöhten Risiko einer Amputation korreliert. (41, 42, 43, 44) Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Therapie des DM1 berichtet von einer signifikanten Risikoreduktion einer LEA in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert. (100) Ein niedriger HbA1c-Wert und eine stabile Blutzuckereinstellung reduzieren gemäß dieser Leitlinie das Risiko für Folgeschäden, wobei die absolute Risikoreduktion mit einer zunehmenden Abnahme des HbA1c-Wertes sinkt und kein Schwellenwert bekannt ist, unterhalb dessen keine weitere Reduktion des Risikos möglich ist. (100)

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ein niedrigerer BMI das Amputationsrisiko erhöht. (1, 23, 41, 81) Lin, Liu und Sun (2020) führen diesen Zusammenhang darauf zurück, dass Personen mit einem höheren Körpergewicht einen diabetischen Fuß aufgrund vermehrter endogener Reserven besser kompensieren können. (1) Chamberlain et al. 2022 begründen den Zusammenhang zwischen niedrigem BMI und dem Auftreten von Ulzera dadurch, dass Fettpolster an den Fußsohlen verloren gehen und die schützende Muskulatur abgebaut wird. (23) Darüber hinaus kann ein erniedrigter BMI mit einer Unterernährung und Muskelabbau in Zusammenhang stehen und stellt dadurch einen Risikofaktor für schlecht heilende, komplikationsbehaftete Ulzera dar. (23) Dorner und Rieder (2010)

berichten über den Einfluss von leichtem Übergewicht auf die verbesserten Überlebenschancen bei einigen chronischen Erkrankungen. (110) Dorner und Rieder führen an, dass das Fettgewebe Patient*innen schützen kann, indem dort Gifte abgelagert und abgebaut werden. (110) Blutfette können die Infektabwehr unterstützen, indem Schadstoffe und Krankheitserreger abgefangen werden. (110) Chronisch kranke Patient*innen profitieren im Krankheitsfall darüber hinaus von angelegten Energiereserven, jedoch sei es laut Dorner und Rieder nicht sinnvoll, den Patient*innen zur Gewichtszunahme zu raten. (110)

Besonders (wiederkehrende) Ulzera scheinen die stärksten Risikofaktoren für Amputationen zu sein und erhöhen die Mortalität immens. (1, 23) Lin, Liu und Sun (2020) begründen diesen Zusammenhang damit, dass bei rezidivierenden Ulzera die zugrundeliegenden Ursachen nicht behoben wurden bzw. werden konnten. (1)

In Bezug auf weitere Risikofaktoren lässt sich zusammenfassen, dass psychische Erkrankungen, besonders bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, das Amputationsrisiko erhöhen. (23) Rauchen, die Dauer der Diabeteserkrankung sowie die Ulcusdauer, ein höheres Lebensalter, eine Wundinfektion bzw. Osteomyelitis oder ein Gangrän, die höhere Anzahl weißer Blutkörperchen, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten, eine pAVK, Nierenfunktionsstörungen, eine diabetische Polyneuropathie und Retinopathie, eine Insulintherapie sowie frühere Amputationen wurden ebenfalls als Risikofaktoren erfasst. (1, 40, 41, 42, 43, 44)

3.2 Einschränkungen zu Inhalt und Methode

3.2.1 Abfrage-assozierte Einschränkungen

Eine nennenswerte Limitation der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass Pubmed die einzige Datenbank war, in der nach Literatur gesucht wurde. Kostenpflichtige Datenbanken, wie zum Beispiel Embase, wurden nicht in die Suche inkludiert. Zudem wurden lediglich Artikel, die in Deutsch, Englisch oder Spanisch verfasst wurden, in das Review mitaufgenommen. Anderssprachige Studien wurden nicht berücksichtigt. Bei der Abfrage sind eingeschränkte Ergebnisse möglich, da Singular- und Pluralformen nicht ausreichend miteinbezogen wurden und der Suchterminus „sex“ nicht verwendet wurde. Es könnten Bias durch den doppelten Einschluss von Studien sowie durch die Verwendung von Artikeln, die vor 2000 veröffentlicht wurden, entstanden sein. Die Metaanalyse von Lin, Liu und Sun (2020) (1) beinhaltet den bereits in das Literaturreview eingeschlossenen Artikel von Ugwu et al. (40) sowie eine Studie, die vor 2000 veröffentlicht wurde. Die Metaanalyse von Fan und Wu (2021) umfasst eine Publikation von 1997 sowie fünf Studien, die ebenfalls in der Metaanalyse von Lin, Liu und Sun (2020) (1, 130, 131, 132, 134, 136) vorkommen, sowie die Publikation von Ugwu et al. (40). Die Metaanalyse von Beverly T. Rodrigues et al. (2022) umfasst sechs Studien, bei denen mit Daten von 1996 bis 1999 gearbeitet wurde. Die Metaanalyse von Tang, Chen und Zhao (2014) (42) beinhaltet zwei Publikationen, die vor 2000 veröffentlicht wurden, fünf Studien, die vor 2000 durchgeführt wurden, sowie zwei Studien (142, 144) die in der Metaanalyse von Lin,

Liu und Sun (2020) (1) vorkommen. Im Review von Peek (2011) (7) wurden zwei Internetquellen eingeschlossen und 15 Artikel, die sich auf Daten vor 2000 beziehen.

3.2.2 Limitationen in der Interpretation der Ergebnisse

Mit Ausnahme der Studie von Rodriguez et al. (2018), welche 16 Teilnehmer*innen aufwies und auf gut strukturierten Interviews basierte, (21) untersuchten die übrigen Studien jeweils mehrere hundert bzw. tausend Personen. (1, 7, 8, 9, 10, 12, 23, 11, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46). Sie alle waren damit ausreichend groß und gut konzipiert, um die Fragestellungen zu beantworten. (1, 7, 8, 9, 10, 12, 23, 11, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46) Dennoch bedarf es weiterer Arbeiten, um definitive Schlussfolgerungen in Hinblick auf die untersuchten Risikofaktoren - speziell auf Geschlechts- und Genderaspekte - zu ermöglichen. Betreffend der angeführten allgemeinen Risikofaktoren sind Bias möglich, da diese vielfach mit der Dauer und der Schwere einer Diabeteserkrankung korrelieren. (12, 23, 42, 43, 44) Die Aussagen der Studien zeigen weitgehend einheitliche Tendenzen hinsichtlich der untersuchten Risikofaktoren. (1, 12, 23, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46) Dennoch können basierend auf diesem Review und den darin eingeschlossenen Arbeiten noch keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden, da dieses Wissen zum Teil noch zu wenig fundiert ist. Speziell Geschlecht, Gender und sozioökonomische Einflussfaktoren auf diabetes-assoziierte Amputationen sind angesichts der Häufigkeit der Diabeteserkrankung, sowie der Morbidität und Mortalität der Amputationen sehr relevante Themen, dennoch beschäftigen sich nur vergleichsweise wenige Studien mit dem Thema. (1, 9, 10, 11, 12, 21, 23, 42, 43, 44, 45, 46) Dies zeigt auch die verhältnismäßig geringe Anzahl von 16 in das Review eingeschlossenen Arbeiten in einem doch nicht unbeträchtlichen Suchzeitraum von 21,5 Jahren. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz des Diabetes mellitus besteht hier jedenfalls ein großer Aufholbedarf. Dieses Wissen ist von hoher medizinischer und auch gesundheitsökonomischer Bedeutung: Einerseits, um auf die Prädiktoren einer diabetesassoziierten Amputation aufmerksam zu machen, andererseits, um den damit verbundenen diabetesassoziierten Amputationen entgegenzuwirken.

3.2.3 Unterschiede im Gesundheitssystem

3.2.3.1 Allgemein

Auch die weltweiten Unterschiede in den Gesundheitssystemen müssen bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

3.2.3.2 Österreich

Bei der österreichischen Sozialversicherung handelt es sich um eine Pflichtversicherung. (54, 120, 122) Sie umfasst die Pensionsversicherung, die Krankenversicherung und die Unfallversicherung. (54, 120, 122) Arbeitnehmer*innen werden automatisch über den*die Arbeitgeber*in versichert. Um die Leistungen der Sozialversicherung zu finanzieren, müssen von den versicherten Personen Beiträge an die Sozialversicherung gezahlt werden. (54, 120) Die Höhe der Beitragszahlungen ist vom individuellen Risiko der Versicherten unabhängig. Für einen Großteil der krankenversicherten Personen betragen die Kosten 7,65 % des Bruttoeinkommens. (120) Nicht erwerbstätige Personen müssen keine Beiträge bezahlen, sind aber trotzdem krankenversichert. (54) Das Prinzip der Gesundheitspolitik in

Österreich ist es, allen Einwohner*innen, unabhängig von Einkommen, Alter und sozialem Status, den gleichen Zugang zur medizinischen Versorgung zu gewährleisten. (120, 122)

3.2.3.3 USA

Im Gegensatz zu vielen anderen Industrieländern ist die Krankenversicherung in den USA nicht verpflichtend. (53, 121) In den USA sind die Standards bei der Gesundheitsversorgung zwar hoch, aber der staatliche Krankenversicherungsschutz beschränkt sich auf Menschen mit speziellen Bedürfnissen, Menschen mit geringem Einkommen, Kinder und ältere Menschen. (52, 121) Da nur bestimmte Personengruppen durch staatliche Programme geschützt werden, ist ein Großteil der Bevölkerung selbst für die Krankenversicherung verantwortlich. (53, 121) Die Mehrzahl der US-Bürger*innen ist über den*die Arbeitgeber*in privat versichert, wobei ein Teil der Kosten oder der gesamte Betrag selbst bezahlt werden muss. (53) Personen, die nicht über den*die Arbeitgeber*in versichert sind und sich nicht für ein staatliches Programm qualifizieren, müssen selbst eine private Krankenversicherung abschließen. (53, 121)

Weltweit gesehen sind die Kosten für Behandlungen und Medikamente in den USA am höchsten. (53, 121, 124) Häufig decken die Krankenversicherungen nicht alle Leistungen ab. (53, 121) Darüber hinaus haben 37 Millionen Amerikaner*innen keine Krankenversicherung und weitere 41 Millionen haben einen unzureichenden Zugang zur medizinischen Versorgung. (124) Die Ungleichheiten beim Zugang zur medizinischen Versorgung sind überwiegend auf hohe Prozentsätze von nicht versicherten oder unzureichend versicherten Amerikaner*innen mit niedrigem Einkommen zurückzuführen. (121) Handelt es sich um einen medizinischen Notfall, verlangen private Krankenhäuser einen Nachweis über die Zahlungsfähigkeit in Form einer Versicherung, Bargeld oder einer Kreditkarte, und können die Versorgung gegebenenfalls ablehnen. (52) Öffentliche Krankenhäuser müssen Patient*innen aufnehmen, allerdings müssen die Kosten von den Patient*innen selbst übernommen werden. (52) Amerikaner*innen mit niedrigem Einkommen haben einen schlechteren Zugang zur medizinischen Versorgung als wohlhabende Amerikaner*innen. Die Lebenserwartung der reichsten Amerikaner*innen übertrifft die der ärmsten Amerikaner*innen um 10-15 Jahre. (121, 123) Die Prävalenz beinahe jeder chronischen Erkrankung steigt mit abnehmendem Einkommen. (121) Besonders Menschen mit geringem Einkommen würden von einer Umstellung auf eine einkommensunabhängige Gesundheitsversorgung, wie es in Österreich und vielen anderen Industrieländern bereits der Fall ist, profitieren. (53, 122, 124)

3.2.3.4 Konsequenz

Die Unterschiede im Gesundheitssystem zwischen Österreich und den USA könnten dazu führen, dass amerikanische Bürger*innen im Gegensatz zu österreichischen Bürger*innen bei Gesundheitsproblemen eher zögern, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, da ein beschränkter Zugang zum Gesundheitswesen besteht und die Patient*innen bei unzureichender Versicherung mit hohen Kosten rechnen müssen. (52, 53) Weitere Recherchen wären notwendig, um den Einfluss des Gesundheitssystems auf das Risiko einer diabetesbedingten Amputation zu erheben und Unterschiede zwischen Ländern mit einer Pflichtversicherung, wie zum Beispiel Österreich, und Ländern, in denen die Krankenversicherung nicht verpflichtend ist, wie den USA, zu erheben.

3.3 Handlungsansätze zur Prävention und Früherkennung von Ulzera

Basierend auf der aktuellen Literaturrecherche geht eindeutig hervor, dass Fußulzera die Morbidität und Mortalität von Personen mit Diabetes deutlich erhöhen. (2) Amputationen lassen sich in einem sehr hohen Prozentsatz (bis zu 85%) auf Fußulzera, insbesondere auf rezidivierende Fußulzera, zurückführen. (1, 2, 23) Daher kommt neben einer Diabetes-Früherkennung, einer guten Krankheitskontrolle und -einstellung, der Prophylaxe bzw. der Früherkennung von Fußulzera eine besondere Bedeutung zu, wie in Absatz 3.3.1 dargelegt. (15) In Absatz 3.3.2 werden weiterführende Ansätze zusammengefasst, welche in Zukunft eine dahingehende Früherkennung und Diagnostik erleichtern und verbessern könnten.

3.3.1 Prävention von Fußulzera

Bei der Prävention von Fußulzera ist die Identifizierung eines Risikofußes von Bedeutung, indem die Fußpulse palpirt werden, die Druckwahrnehmung mithilfe eines Monofilaments kontrolliert wird, und die Vibrationswahrnehmung mithilfe einer Stimmgabel überprüft wird. (15) Weiters müssen die Patient*innen und deren Angehörige über die richtige Fußpflege aufgeklärt werden. (15) Außerdem gilt es, Awareness für Fußveränderungen zu schaffen, indem Patient*innen mit Diabetes mellitus hinsichtlich der Erkennung von Präluzerationen und Ulzerationen geschult werden. (15) Die Aufklärung soll in Form von strukturierten Schulungen stattfinden. (15) Zusätzlich wird eine professionelle Fußpflege durch Podiatrist*innen alle 4-6 Wochen empfohlen. (3) Das Tragen von ausreichend breitem und ausreichend hohem Schuhwerk wird sowohl im Freien als auch in Innenräumen empfohlen. (3, 15, 27)

Bei Auftreten eines Ulcus wird das abgestorbene Gewebe im Rahmen eines Debridements entfernt. (15) Infektionen müssen antibiotisch behandelt werden. (15) Heilt ein Ulcus nach einer optimalen Behandlung nach sechs Wochen nicht ab, soll eine Revaskularisation zur Wiederherstellung der Gewebedurchblutung in Betracht gezogen werden. (15)

Die Druckentlastung stellt eine der wichtigsten Maßnahmen zur Heilung von Fußulzera dar. (16) Bei plantaren Vorfuß- und Mittelfußulzera werden ein Vollkontaktgips, ein VACOCast, wound care shoes oder ein zugeschnittener Schaumstoff zur Druckentlastung eingesetzt. (16, 24) Bei nicht plantaren Ulzera können abnehmbare knöchelhohe Devices, Orthesen, ein modifiziertes Schuhwerk sowie Zehenabstandshalter verwendet werden. (15) Bei Versagen der konservativen Druckentlastung sind chirurgische Maßnahmen zur Entlastung und Heilung von Fußulzera in Betracht zu ziehen. (16)

Außerdem ist es von Bedeutung, Komorbiditäten in Form eines Risikofaktorenmanagements zu behandeln und eine Lebensstilmodifikation durchzuführen. (3)

3.3.2 Machine learning

3.3.2.1 Bilderkennung von diabetischen Füßen

Entscheidungshilfen, die mithilfe von maschinellem Lernen entwickelt wurden, können die Früherkennung und Überwachung von Erkrankungen unterstützen. (17) In einer geplanten Studie soll beispielsweise die Anwendung von künstlicher Intelligenz bei der diabetischen Fußpflege analysiert werden. (17) Ein Ansatz wäre hierbei, maschinelle Lernmodelle mit vorhandenen Wundbilddaten, welche die Wunden beschreiben, zu verknüpfen. (17) Ein

solches Modell könnte einerseits von Patient*innen, andererseits vom medizinischen Personal zur Überwachung der Wunden und zur genaueren Wunddokumentation, wie auch zur Risikoabschätzung bzw. zur Früherkennung möglicher Komplikationen eingesetzt werden. (17)

3.3.2.2 Thermografie

Bei der Thermografie handelt es sich um eine nicht-invasive Bildgebung zur Feststellung von Temperaturänderungen an den Füßen. Die Analyse der ungleichen Hauttemperatur an den Füßen wird zur Früherkennung von Ulzera verwendet. (18, 19) Ein Unterschied von 2,22 Grad Celsius an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurde als Schwellenwert zur Einleitung einer Therapie und damit zur Vorbeugung einer DFU implementiert. (18, 19) Die Anwendung lässt sich leicht am Smartphone einsetzen und wird bereits im Rahmen von Studien mit vielversprechenden Ergebnissen eingesetzt. (18, 19) In Kombination mit einer Deep-Learning-Technik können derartige Anwendungen potenziell weiter verbessert und ausgeweitet werden und dadurch dem medizinischen Personal und den Patient*innen in der Früherkennung von Ulzera und Komplikationen einer DFU von großem Nutzen sein. (18, 19)

3.3.2.3 Drucksensoren

Ein hoher plantarer Druck verzögert oder verhindert die Abheilung von Fußulzera, die bei Patient*innen mit diabetischer Polyneuropathie häufig auftreten. (50, 51) Zur Messung des Fußsohlendrucks kann ein Drucksensor eingesetzt werden. (48) Es wurden bereits Systeme vorgestellt, die den Fußsohlendruck messen und diesen über Bluetooth auf die Mobiltelefone der Benutzer*innen übertragen, um vor einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines diabetischen Fußsyndroms zu warnen. (48, 50) Das Forschungsgebiet der Drucksensoren gibt Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten: So könnten Drucksensoren zukünftig als diagnostische Hilfsmittel eingesetzt werden, indem sie ein lokales Druckproblem erkennen und somit die fehlende Sensibilität der Patient*innen mit einer diabetischen Polyneuropathie ersetzen. (48, 50, 51) Diese Drucksensoren könnten in Form von Schuheinlagen vor einem Druckproblem warnen und somit die Entwicklung eines Ulcus und in weiterer Folge eine Amputation verhindern. (48, 50, 51)

3.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es von großer Bedeutung ist, über die Risikofaktoren diabetesbedingter Amputationen Bescheid zu wissen, um Diabeteskomplikationen zu vermindern oder sogar zu vermeiden. (1) Wie durch dieses Review erneut deutlich wurde, ist der überwiegende Anteil von Amputationen der unteren Extremität die Folge eines diabetischen Fußsyndroms. (26) Geschlecht und Genderaspekte sowie sozioökonomische Einflussfaktoren beeinflussen das Risiko für diabetes-assoziierte Amputationen, sind jedoch noch vergleichsweise wenig untersucht. (1, 9, 10, 11, 12 21, 23, 42, 43, 44, 45, 46) Bedenkt man die hohe weltweite Prävalenz von Diabetes-Erkrankungen und die durch Amputationen entstehende Morbidität und Mortalität, (1, 25), so wird klar, wie wichtig es ist, Personen(gruppen) mit einem erhöhten Risiko für Amputationen zu identifizieren, um individuelle und systemische Risiken zu minimieren und systemimmanente Ungleichheiten, welche zu einem erhöhten Amputationsrisiko beitragen, zu reduzieren bzw. auszuschalten. (5, 11, 23, 42, 44, 46) Hierfür sind neben

gesellschaftlichen Ansätzen auch individuelle Maßnahmen, wie insbesondere die standardisierte klinische Untersuchung in bestimmten Screening-Intervallen sowie eine frühzeitige, exakte und verständliche Aufklärung der Betroffenen und ihrer Familien, bedeutsam. (4, 15, 22) Neue technische Tools, wie die Thermografie oder Drucksensoren, könnten bei der Früherkennung künftig eine verstärkte Rolle spielen. (18, 19, 48, 50, 51)

Literaturverzeichnis

1. Lin, Chunmei, Liu, Jinhao & Sun, Hu 2020. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis M. S. Fawzy, hg. PLOS ONE 15, 9, e0239236.
2. Al-Mohaithef, Mohammed u. a. 2022. Screening for identification of patients at high risk for diabetes-related foot ulcers: a cross-sectional study. *Journal of International Medical Research* 50, 3, 030006052210878.
3. Crasto, Winston u. a. 2021. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 50, 3, 431–455.
4. Ammendola, Michele u. a. 2017. The care of transmetatarsal amputation in diabetic foot gangrene: TMA and diabetic foot gangrene. *International Wound Journal* 14, 1, 9–15.
5. Barnes, J. Aaron u. a. 2020. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 40, 8, 1808–1817.
6. Vassallo, Ian Mario u. a. 2021. Healing and Mortality Rates Following Toe Amputation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 129, 06, 438–442.
7. Peek, Monica E. 2011. Gender Differences in Diabetes-related Lower Extremity Amputations. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 469, 7, 1951–1955.
8. Fan, Lei & Wu, Xue-Jian 2021. Sex difference for the risk of amputation in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis G. Novelli, hg. PLOS ONE 16, 3, e0243797.
9. Amin, L. u. a. 2014. Gender differences in the impact of poverty on health: disparities in risk of diabetes-related amputation. *Diabetic Medicine* 31, 11, 1410–1417.
10. Johnson, Anthony E. & Lavernia, Carlos 2011. Breakout Session: Ethnic and Gender Differences in Diabetic Foot Management and Amputations. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 469, 7, 1967–1970.
11. Jeffcoate, William u. a. 2021. Assessing data on the incidence of lower limb amputation in diabetes. *Diabetologia* 64, 6, 1442–1446.
12. Rodrigues, Beverly T. u. a. 2022. Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 16, 2, 102397.
13. Wurdeman, Shane R, Stevens, Phillip M & Campbell, James H 2019. Mobility analysis of Amputees (MAAT 5): Impact of five common prosthetic ankle-foot categories for individuals with diabetic/dysvascular amputation. *Journal of*

14. Petersmann, Astrid u. a. 2019. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 127, S 01, S1–S7.
15. Schaper, Nicolaas C. u. a. 2020. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 36, S1, .
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3266> [Stand 2022-07-19].
16. Bus, S. A. u. a. 2016. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes: IWGDF Guidance on the Prevention of Foot Ulcers. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 32, 16–24.
17. Schäfer, Zeinab u. a. 2021. Toward Machine-Learning-Based Decision Support in Diabetes Care: A Risk Stratification Study on Diabetic Foot Ulcer and Amputation. *Frontiers in Medicine* 7, 601602.
18. Khandakar, Amith u. a. 2021. A machine learning model for early detection of diabetic foot using thermogram images. *Computers in Biology and Medicine* 137, 104838.
19. Khandakar, Amith u. a. 2022. A Novel Machine Learning Approach for Severity Classification of Diabetic Foot Complications Using Thermogram Images. *Sensors* 22, 11, 4249.
20. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der pAVK (Online-Quelle) Verfügbar unter: https://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/Pocketleitlinie_PAVK_2017__Internet_.pdf (besucht am 19.07.2022)
21. Rodríguez, Gabriel Jesús u. a. 2018. Familia, economía y servicios sanitarios: claves de los cuidados en pacientes con diabetes y amputación de miembros inferiores. Estudio cualitativo en Andalucía. *Atención Primaria* 50, 10, 611–620.
22. Tan, Tze-Woei u. a. 2022. A Qualitative Study of Barriers to Care-Seeking for Diabetic Foot Ulceration Across Multiple Levels of the Healthcare System. In Review. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1689888/v1> [Stand 2022-07-19].
23. Chamberlain, Rosemary C. u. a. 2022. Foot Ulcer and Risk of Lower Limb Amputation or Death in People With Diabetes: A National Population-Based Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 45, 1, 83–91.
24. O A 2015. Behandlungsmöglichkeiten zur Druckentlastung beim diabetischen Fußsyndrom. *Diabetes aktuell* 13, 07, 297–298.
25. Aziz, Faisal u. a. 2020. Epidemiology of major lower extremity amputations in individuals with diabetes in Austria, 2014–2017: A retrospective analysis of health insurance database. *Diabetes Research and Clinical Practice* 170, 108477.
26. Schumpelick, Volker, Bleese, Niels & Mommsen, Ulrich (Hg.) 2010. *Kurzlehrbuch*

- Chirurgie. 8. Auflage Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
<https://eref.thieme.de/10.1055/b-002-33687> [Stand 2022-07-20].
27. Niethard, Fritz Uwe, Pfeil, Joachim & Biberthaler, Peter (Hg.) 2022. Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie. 9. Auflage Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
<https://eref.thieme.de/10.1055/b000000573> [Stand 2022-07-20].
28. Landgraf, Rüdiger u. a. 2022. Therapie des Typ-2-Diabetes. Die Diabetologie .
<https://link.springer.com/10.1007/s11428-022-00921-5> [Stand 2022-07-19].
29. Haak, Thomas u. a. 2020. Therapie des Typ-1-Diabetes: Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-013; 2. Auflage). Der Diabetologe 16, 3, 254–265.
30. Österreichische Diabetes Gesellschaft, Zahlen und Fakten zu Diabetes Mellitus (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.facediabetes.at/zahlen-und-fakten.html> (besucht am 23.06.2022) [Internet].
31. Zühlke, Helmut Volkmar, Halloul, Zuhir & Zippel, Roland (Hg.) 2019. Septische Gefäßmedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-132219> [Stand 2022-07-19].
33. Österreichische Diabetes Gesellschaft, Risikofaktoren und Folgeerkrankungen sind bei Frauen anders gewichtet (Online-Quelle) Verfügbar unter: https://www.oedg.at/1903_PR_weltfrauentag.html (besucht am 23.06.2022) [Internet].
34. Öffentliches Gesundheitsportal Österreich, Diabetes: Unterschiede bei Frauen und Männern (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/news/aktuelles/archiv-2016/diabetes-geschlechtsunterschiede.html> (besucht am 23.06.2022) [Internet].
35. VAMED, Was ist Gender Medizin? – Die Geschlechter (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.vamed.com/de/presse-newsroom/medizinische-fachartikel/prof-kautzky-willer-was-ist-gender-medizin/> (besucht am 24.06.2022) [Internet].
36. VAMED, Was ist Gender Medizin? – Die Geschlechter (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.vamed.com/de/presse-newsroom/medizinische-fachartikel/prof-kautzky-willer-was-ist-gender-medizin-teil-2/> (besucht am 24.06.2022) [Internet].
37. Österreichische Diabetes Gesellschaft, Wissen schützt: Information zum Thema Diabetes (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.oedg.at/2021-11-wissenschuetzt-information-zum-thema-diabetes.html> (besucht am 24.06.2022) [Internet].
38. Ministerium Frauengesundheit, Österreichischer Diabetesbericht 2017 (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://jasmin.goeg.at/327/1/diabetesbericht2017.pdf> (besucht am 24.06.2022) [Internet].
39. Lymphologicum, Ulzera (Online Quelle) Verfügbar unter: <https://www.lymphologicum.de/patienten/lymphbibliothek/u/ulzera.html#:~:text=Das%20Wort%20Ulcus%20bezeichnet%20einen,Infektionen%20oder%20immunologischen%20St%C3%B6rungen%20entstehen> (besucht am 27.06.2022) [Internet].

40. Ugwu, Ejiofor u. a. 2019. Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study. *Journal of Foot and Ankle Research* 12, 1, 34.
41. Hallström, Sara u. a. 2021. Risk factors and incidence over time for lower extremity amputations in people with type 1 diabetes: an observational cohort study of 46,088 patients from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabetologia* 64, 12, 2751–2761.
42. Tang, Zhu-Qi, Chen, Hong-Lin & Zhao, Fang-Fang 2014. Gender Differences of Lower Extremity Amputation Risk in Patients With Diabetic Foot: A Meta-Analysis. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 13, 3, 197–204.
43. Pscherer, Stephan u. a. 2012. Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real-life conditions in Germany. *Primary Care Diabetes* 6, 3, 241–246.
44. Laclé, Adriana & Valero-Juan, Luis F. 2012. Diabetes-related lower-extremity amputation incidence and risk factors: a prospective seven-year study in Costa Rica. *Revista Panamericana de Salud Pública* 32, 3, 192–198.
45. Moura Neto, Arnaldo u. a. 2013. Risk factors for ulceration and amputation in diabetic foot: study in a cohort of 496 patients. *Endocrine* 44, 1, 119–124.
46. Ha, Jeong Hyun, Jin, Heejin & Park, Ji-Ung 2021. Association between socioeconomic position and diabetic foot ulcer outcomes: a population-based cohort study in South Korea. *BMC Public Health* 21, 1, 1395.
47. Statista, Prävalenz von Diabetes bei zwischen 20- und 79-Jährigen in ausgewählten Ländern weltweit im Jahr 2021 (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/182587/umfrage/praevalenz-von-diabetes-in-ausgewaehlten-laendern/> (besucht am 04.07.2022) [Internet].
48. Alam, Nuzat Nuary, Faiz, Rethwan & Imam, Mohammad Hasan 2022. Development of a low-cost textile sensor based insole to monitor foot pressure of diabetic patients. *Journal of Medical Engineering & Technology* 46, 4, 288–299.
49. Ballaji, Hattan K. u. a. 2021. Optical Fibre Sensor for Capillary Refill Time and Contact Pressure Measurements under the Foot. *Sensors* 21, 18, 6072.
50. Wang, Dongran u. a. 2021. A Novel Low-Cost Wireless Footwear System for Monitoring Diabetic Foot Patients. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems* 15, 1, 43–54.
51. Raviglione, Andrea u. a. 2017. Real-Time Smart Textile-Based System to Monitor Pressure Offloading of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Diabetes Science and Technology* 11, 5, 894–898.
52. Allianz Care, Das Gesundheitssystem in den USA (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.allianzcare.com/de/ressourcen/gesundheit-und-wellness/national-healthcare-systems/desundheitssystem-in-den-usa.html> (besucht am 07.07.2022) [Internet].

53. Info USA, Gesundheitssystem in den USA (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.info-usa.de/das-amerikanische-gesundheitssystem/> (besucht am 07.07.2022) [Internet].
54. Republik Österreich Parlament, Gesundheitssystem (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.demokratiewebstatt.at/angekommen-demokratie-und-sprache-ueben/gesundheitssystem> (besucht am 07.07.2022) [Internet].
55. Milbradt, Andreas 2008. Der glykämische Index in der Diabetestherapie. Ernährung & Medizin 23, 03, 122–123.
56. Adler, A I u. a. 1999. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. Diabetes Care 22, 7, 1029–1035.
57. May, Kerry 2008. Preventing foot ulcers. Australian Prescriber 31, 4, 94–96.
60. Schaaf, Ludwig 2011. Vorsicht: Diese Medikamente sind diabetogen: Arzneimittelinteraktionen. MMW - Fortschritte der Medizin 153, 37, 42–46.
61. ÖGARI, Antikonvulsiva in der Schmerztherapie (Online-Quelle) Verfügbar unter: https://www.oegari.at/web_files/cms_daten/periop._schmerzth_antikonvulsiva_rosenzopf.final.pdf (besucht am 11.07.2022) [Internet].
65. Reihe, Duale (Hg.) 2018. Innere Medizin. 4. Auflage Stuttgart: Georg Thieme Verlag. <https://eref.thieme.de/10.1055/b-005-145255> [Stand 2022-07-20].
66. Dissemmond, Joachim u. a. 2020. Sucrose Octasulfat – Evidenz in der Behandlung chronischer Wunden. Der Hautarzt 71, 10, 791–801.
67. SAfW, Richtlinien zum Einsatz von Hautersatzverfahren bei schwer heilenden Wunden (Online-Quelle) Verfügbar unter: https://www.safw.ch/images/safw/dokumente/HEV_BAG_Richtlinien_Hautersatzverfahren_2018_DE.pdf (besucht am 12.07.2022) [Internet].
68. Bus, Sicco A. u. a. 2020. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes/Metabolism Research and Reviews 36, S1, . <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3274> [Stand 2022-07-19].
69. Frykberg, Robert G. u. a. 2017. Feasibility and Efficacy of a Smart Mat Technology to Predict Development of Diabetic Plantar Ulcers. Diabetes Care 40, 7, 973–980.
70. Mohammed Mohsin Uzzaman u. a. 2011. Assessing the Long-Term Outcomes of Minor Lower Limb Amputations: A 5-Year Study. Angiology 62, 5, 365–371.
71. Wong, Keng Lin u. a. 2014. Clinical outcomes of ray amputation in diabetic foot patients. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 43, 8, 428–432.
72. AUVA, Spiegeltherapie (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.auva.at/cdscontent/load?contentid=10008.546309&version=1391169505#:~:text=Darunter%20versteh%20man%20Erlernen%20oder,Vorstellung%20di>

- e%20Schmerzempfindung%20positiv%20beeinflussen. (besucht am 12.07.2022) [Internet].
73. DRACO, Narben – Physiologie, Narbenprophylaxe und Narbenpflege (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.draco.de/narben/#c4412> (besucht am 12.07.2022) [Internet].
 74. Dinh, Thanh & Veves, Aristidis 2008. The influence of gender as a risk factor in diabetic foot ulceration. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 20, 5, 127–131.
 75. Pyörälä, Kalevi, Laakso, Markku & Uusitupa, Matti 1987. Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view. *Diabetes / Metabolism Reviews* 3, 2, 463–524.
 76. Hambleton, Ian R. u. a. 2009b. All-Cause Mortality After Diabetes-Related Amputation in Barbados. *Diabetes Care* 32, 2, 306–307.
 77. Morbach, Stephan u. a. 2012. Long-Term Prognosis of Diabetic Foot Patients and Their Limbs. *Diabetes Care* 35, 10, 2021–2027.
 78. Lipsky, Benjamin A. u. a. 2011. Developing and Validating a Risk Score for Lower-Extremity Amputation in Patients Hospitalized for a Diabetic Foot Infection. *Diabetes Care* 34, 8, 1695–1700.
 79. Keogh, Edmund 2015. Men, masculinity, and pain. *Pain* 156, 12, 2408–2412.
 80. Connelly, J, Airey, M & Chell, S 2002. Variation in clinical decision making is a partial explanation for geographical variation in lower extremity amputation rates. *British Journal of Surgery* 88, 4, 529–535.
 81. Gazzaruso, Carmine u. a. 2021. Predictors of healing, ulcer recurrence and persistence, amputation and mortality in type 2 diabetic patients with diabetic foot: a 10-year retrospective cohort study. *Endocrine* 71, 1, 59–68.
 82. Uni-Kiel, Überlebenszeitanalyse (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.uni-kiel.de/medinfo/lehre/seminare/methodik/Dtsch%20Arztebl%2015%20%C3%9Cberlebenszeitanalyse.pdf> (besucht am 14.07.2022) [Internet].
 83. Tenny, Steven & Hoffman, Mary R. 2022. Odds Ratio. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431098/> [Stand 2022-07-20].
 84. Bender, R & Lange, S 2007. Was ist der p -Wert? *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132, S 01, e15–e16.
 86. Armstrong, David G., Boulton, Andrew J.M. & Bus, Sicco A. 2017. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence *J. R. Ingelfinger, hg. New England Journal of Medicine* 376, 24, 2367–2375.
 87. Abbott, C. A. u. a. 2002. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of,

- and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort: Original article. *Diabetic Medicine* 19, 5, 377–384.
88. Rastogi, Ashu u. a. 2020. Long term outcomes after incident diabetic foot ulcer: Multicenter large cohort prospective study (EDI-FOCUS investigators) epidemiology of diabetic foot complications study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 162, 108113.
 89. Walsh, J. W. u. a. 2016. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabetic Medicine* 33, 11, 1493–1498.
 90. Brownrigg, Jack R.W. u. a. 2014. Influence of foot ulceration on cause-specific mortality in patients with diabetes mellitus. *Journal of Vascular Surgery* 60, 4, 982-986.e3.
 91. Iversen, Marjolein M. u. a. 2009. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care* 32, 12, 2193–2199.
 92. Resnick, Helaine E. u. a. 2004. Relation of Lower-Extremity Amputation to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in American Indians. *Diabetes Care* 27, 6, 1286–1293.
 94. Hambleton, Ian R. u. a. 2009. All-Cause Mortality After Diabetes-Related Amputation in Barbados. *Diabetes Care* 32, 2, 306–307.
 95. Ziegler, Dan u. a. 2021. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 16, S 02, S336–S350.
 97. Kiziltan, Meral E. u. a. 2007. Peripheral neuropathy in patients with diabetic foot ulcers: Clinical and nerve conduction study. *Journal of the Neurological Sciences* 258, 1–2, 75–79.
 98. Sorensen, Lea, Molyneaux, Lynda & Yue, Dennis K. 2002. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice* 57, 1, 45–51.
 99. Lim, S. C. 1999. The Effect of Hormonal Replacement Therapy on the Vascular Reactivity and Endothelial Function of Healthy Individuals and Individuals with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84, 11, 4159–4164.
 100. AWMF, S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (Online-Quelle) Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf (besucht am 14.07.2022) [Internet].
 102. Ruston, Annmarie, Smith, Alison & Fernando, Bernard 2013. Diabetes in the workplace - diabetic's perceptions and experiences of managing their disease at work: a qualitative study. *BMC Public Health* 13, 1, 386.
 103. Hinder, Susan & Greenhalgh, Trisha 2012. „This does my head in“. *Ethnographic*

- study of self-management by people with diabetes. *BMC Health Services Research* 12, 1, 83.
104. Andrews, Jeff & Likis, Frances E. 2015. Study Design Algorithm. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 19, 4, 364–368.
 105. Ärzteblatt, Studientypen in der medizinischen Forschung (Online-Quelle) Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/64080/Studientypen-in-der-medizinischen-Forschung> (besucht am 19.07.2022) [Internet].
 106. Armstrong, David G. u. a. 1997. The impact of gender on amputation. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 36, 1, 66–69.
 107. Gonsalves, Wanda C. u. a. 2007. A study of lower extremity amputation rates in older diabetic South Carolinians. *Journal of the South Carolina Medical Association (1975)* 103, 1, 4–7.
 108. AWMF, nationale Versorgungsleitlinie (Online-Quelle) Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0011_S3_Typ_2_Diabetes_2021-03.pdf (besucht am 19.07.2022) [Internet].
 109. ÖDG, Leitlinien für die Praxis (Online-Quelle) Verfügbar unter: https://www.oedg.at/pdf/1301_oedg_PocketGuide_Diabetes.pdf (besucht am 19.07.2022) [Internet].
 110. Dorner, T & Rieder, A 2010. Das Adipositasparadoxon oder Reverse Epidemiologie. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 135, 09, 413–418.
 111. Reale, Chiara u. a. 2021. Genetics, sex, and gender. *Journal of Neuroscience Research* .
 112. Soldin, Offie P. & Mattison, Donald R. 2009. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: *Clinical Pharmacokinetics* 48, 3, 143–157.
 113. Kautzky-Willer, Alexandra & Harreiter, Jürgen 2017. Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 131, 230–241.
 114. Kautzky-Willer, Alexandra, Harreiter, Jürgen & Pacini, Giovanni 2016. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews* 37, 3, 278–316.
 115. Siddiqui, Muhammad, Khan, Mannan & Carline, Thomas 2013. Gender Differences in Living with Diabetes Mellitus. *Materia Socio Medica* 25, 2, 140.
 116. Kacerovsky-Bielez, G. u. a. 2009. Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 52, 5, 781–788.
 117. O A 2016. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *European Heart Journal* 37, 1, 24–34.

118. Mauvais-Jarvis, Franck u. a. 2021. Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs E. Barker, hg. *Pharmacological Reviews* 73, 2, 730–762.
119. Susanna Grego u. a. 2020. “Sex and gender medicine”: il principio della medicina di genere. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2020 Agosto, .
<https://doi.org/10.1714/3405.33894> [Stand 2022-07-20].
120. Sozialministerium, das österreichische Gesundheitssystem (Online-Quelle)
Verfügbar unter:
<https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=636> (besucht am 20.07.2022) [Internet].
121. Dickman, Samuel L, Himmelstein, David U & Woolhandler, Steffie 2017. Inequality and the health-care system in the USA. *The Lancet* 389, 10077, 1431–1441.
122. Bachner, Florian u. a. 2018. Austria: Health System Review. *Health Systems in Transition* 20, 3, 1–254.
123. Waldron, Hilary 2007. Trends in mortality differentials and life expectancy for male social security-covered workers, by socioeconomic status. *Social Security Bulletin* 67, 3, 1–28.
124. Galvani, Alison P u. a. 2020. Improving the prognosis of health care in the USA. *The Lancet* 395, 10223, 524–533.
125. Lim, S. C. u. a. 1999. The effect of hormonal replacement therapy on the vascular reactivity and endothelial function of healthy individuals and individuals with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 11, 4159–4164.
126. Lerner, D. J. & Kannel, W. B. 1986. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *American Heart Journal* 111, 2, 383–390.
127. Grodstein, F. u. a. 1996. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine* 335, 7, 453–461.
128. Stampfer, M. J. u. a. 1991. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses’ health study. *The New England Journal of Medicine* 325, 11, 756–762.
130. Sayiner, Z.A., Can, F.I. & Akarsu, E. 2019. Patients’ clinical characteristics and predictors for diabetic foot amputation. *Primary Care Diabetes* 13, 3, 247–251.
131. Jeyaraman, Kanakamani u. a. 2019. Amputations in patients with diabetic foot ulcer: a retrospective study from a single centre in the Northern Territory of Australia. *ANZ Journal of Surgery* 89, 7–8, 874–879.
132. Guo, Zi u. a. 2019. Factors associated with lower-extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers in a Chinese tertiary care hospital. *International Wound Journal* 16, 6, 1304–1313.

133. Kim, Se-Young u. a. 2018. Predictors for Amputation in Patients with Diabetic Foot Wound. *Vascular Specialist International* 34, 4, 109–116.
134. Musa, Imad R. u. a. 2018. Factors associated with amputation among patients with diabetic foot ulcers in a Saudi population. *BMC Research Notes* 11, 1, 260.
135. Jeong, Eun-Gyo u. a. 2018. Depth and combined infection is important predictor of lower extremity amputations in hospitalized diabetic foot ulcer patients. *The Korean Journal of Internal Medicine* 33, 5, 952–960.
136. Ferreira, Lia, Carvalho, André & Carvalho, Rui 2018. Short-term predictors of amputation in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 12, 6, 875–879.
137. Saleem, Saira u. a. 2017. Risk factors associated with poor outcome in diabetic foot ulcer patients. *Turkish Journal of Medical Sciences* 47, 3, 826–831.
138. Jeon, Byung-Joon u. a. 2017. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation: Comparison of five classification systems of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal* 14, 3, 537–545.
139. Jiang, Yufeng u. a. 2015. Epidemiology of Type 2 Diabetic Foot Problems and Predictive Factors for Amputation in China. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 14, 1, 19–27.
140. Chuan, Fengning u. a. 2015. Reliability and Validity of the Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation (PEDIS) Classification System and Score in Patients with Diabetic Foot Ulcer F. Santanelli, di Pompeo d’Illasi, hg. *PLOS ONE* 10, 4, e0124739.
141. Blumberg, Sheila N. & Warren, Stephen M. 2014. Disparities in initial presentation and treatment outcomes of diabetic foot ulcers in a public, private, and Veterans Administration hospital (在公立、私立以及退伍军人管理局医院中的糖尿病足溃疡的最初表现与治疗结果的差异): Disparity in DFU presentation. *Journal of Diabetes* 6, 1, 68–75.
142. Zubair, Mohammad, Malik, Abida & Ahmad, Jamal 2012. Incidence, risk factors for amputation among patients with diabetic foot ulcer in a North Indian tertiary care hospital. *The Foot* 22, 1, 24–30.
143. Sun, Jui-Hung u. a. 2012. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Research and Clinical Practice* 95, 3, 358–363.
144. Li, Xiang u. a. 2011. Incidence, risk factors for amputation among patients with diabetic foot ulcer in a Chinese tertiary hospital. *Diabetes Research and Clinical Practice* 93, 1, 26–30.
145. Aydin, Kadriye u. a. 2010. Change in amputation predictors in diabetic foot disease: effect of multidisciplinary approach. *Endocrine* 38, 1, 87–92.

146. Yesil, Sena u. a. 2009. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: Single center experience in a large Turkish cohort. *HORMONES* 8, 4, 286–295.
147. Al-Tawfiq, Jaffar A. & Johndrow, Jane A. 2009. Presentation and Outcome of Diabetic Foot Ulcers in Saudi Arabian Patients. *Advances in Skin & Wound Care* 22, 3, 119–121.
148. Mehmood, Khalid u. a. 2008. Clinical profile and management outcome of diabetic foot ulcers in a tertiary care hospital. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP* 18, 7, 408–412.
149. Lin, Cheng-Wei u. a. 2010. C-reactive protein as an outcome predictor for percutaneous transluminal angioplasty in diabetic patients with peripheral arterial disease and infected foot ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice* 90, 2, 167–172.
150. Akinci, Baris u. a. 2011. Acute Phase Reactants Predict the Risk of Amputation in Diabetic Foot Infection. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 101, 1, 1–6.
151. Aziz, Zameer u. a. 2011. Predictive factors for lower extremity amputations in diabetic foot infections. *Diabetic Foot & Ankle* 2, 1, 7463.
152. Güzel Tunçcan, Özlem u. a. 2012. Diabetic Foot Infections and the Role of Doppler USG in Prognosis. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 32, 1, 32–38.
153. Ulcay, Asım u. a. 1969. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: a retrospective cohort study. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 30, 1, . <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/4266> [Stand 2022-08-17].
154. Saltoglu, N. u. a. 2015. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clinical Microbiology and Infection* 21, 7, 659–664.
155. Pickwell, Kristy u. a. 2015. Predictors of Lower-Extremity Amputation in Patients With an Infected Diabetic Foot Ulcer. *Diabetes Care* 38, 5, 852–857.
156. Tabur, Suzan u. a. 2015. The major predictors of amputation and length of stay in diabetic patients with acute foot ulceration. *Wiener klinische Wochenschrift* 127, 1–2, 45–50.
157. Verrone Quilici, Maria Teresa u. a. 2016. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *Journal of Diabetes Research* 2016, 1–8.
158. Uysal, Serhat u. a. 2017. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study: Factors related with amputation in patients with diabetic foot infection. *International Wound Journal* 14, 6, 1219–1224.
159. Cervantes-García, Estrella & Salazar-Schettino, Paz María 2017. Clinical and

- surgical characteristics of infected diabetic foot ulcers in a tertiary hospital of Mexico. *Diabetic Foot & Ankle* 8, 1, 1367210.
160. Khalfallah, Mehdi u. a. 2018. Predictive factors for major amputation of lower limb in diabetic foot: about 430 patients. *La Tunisie Medicale* 96, 5, 298–301.
 161. Peled, Shahar u. a. 2019. Association of Inpatient Glucose Measurements With Amputations in Patients Hospitalized With Acute Diabetic Foot. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 104, 11, 5445–5452
 162. Aziz, Faisal u. a. 2020. Epidemiology of major lower extremity amputations in individuals with diabetes in Austria, 2014–2017: A retrospective analysis of health insurance database. *Diabetes Research and Clinical Practice* 170, 108477.
 163. Gandhi, Sampada K. u. a. 2020. Age- and sex-specific incidence of non-traumatic lower limb amputation in patients with type 2 diabetes mellitus in a U.S. claims database. *Diabetes Research and Clinical Practice* 169, 108452.
 165. Arambewela, Maulee Hiromi u. a. 2018. Prevalence of Chronic Complications, Their Risk Factors, and the Cardiovascular Risk Factors among Patients with Type 2 Diabetes Attending the Diabetic Clinic at a Tertiary Care Hospital in Sri Lanka. *Journal of Diabetes Research* 2018, 1–10.
 166. Lazzarini, Peter A. u. a. 2017. Foot Complications in a Representative Australian Inpatient Population. *Journal of Diabetes Research* 2017, 1–12.
 167. Mantovani, Alessandra M. u. a. 2017. Relationship between amputation and risk factors in individuals with diabetes mellitus: A study with Brazilian patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 11, 1, 47–50.
 168. Margolis, David J., Hofstad, Ole & Feldman, Harold I. 2008. Association Between Renal Failure and Foot Ulcer or Lower-Extremity Amputation in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 31, 7, 1331–1336.
 169. Malyar, Nasser M. u. a. 2016. Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral artery disease and diabetic foot syndrome. *Journal of Diabetes and its Complications* 30, 6, 1117–1122.
 172. Rodrigues, Beverly T., Vangaveti, Venkat N. & Malabu, Usman H. 2016. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Lower Limb Amputation: A Clinic-Based Case Control Study. *Journal of Diabetes Research* 2016, 1–7.
 173. Shatnawi, Nawaf J u. a. 2018. Predictors of major lower limb amputation in type 2 diabetic patients referred for hospital care with diabetic foot syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* Volume 11, 313–319.
 174. Sohn, Min-Woong u. a. 2010. Lower-Extremity Amputation Risk After Charcot Arthropathy and Diabetic Foot Ulcer. *Diabetes Care* 33, 1, 98–100.
 177. Markowitz, Jeffrey S. u. a. 2006. Risk of amputation in patients with diabetic foot ulcers: a claims-based study. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication*

of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society 14, 1, 11–17.

178. van Battum, P. u. a. 2011. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation: Minor amputation rate in diabetic foot disease. *Diabetic Medicine* 28, 2, 199–205.
179. Fei, Yang-fan u. a. 2012. [Incidence and risk factors of amputation among inpatients with diabetic foot]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 92, 24, 1686–1689.
180. Kanade, R.V. u. a. 2006. Risk of plantar ulceration in diabetic patients with single-leg amputation. *Clinical Biomechanics* 21, 3, 306–313.
181. Lipsky, Benjamin A. u. a. 2011. Developing and Validating a Risk Score for Lower-Extremity Amputation in Patients Hospitalized for a Diabetic Foot Infection. *Diabetes Care* 34, 8, 1695–1700.
182. Shojaiefard, Abolfazl, Khorgami, Zhamak & Larijani, Bagher 2008. Independent risk factors for amputation in diabetic foot. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 28, 2, 32.
183. Watts, Sharon A. u. a. 2005. The Effect of Age, Gender, Risk Level and Glycosylated Hemoglobin in Predicting Foot Amputation in HMO Patients with Diabetes. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 13, 5, 230–236.
184. Won, Sung Hun u. a. 2014. Risk Factors Associated with Amputation-Free Survival in Patient with Diabetic Foot Ulcers. *Yonsei Medical Journal* 55, 5, 1373.
185. Yang, Yong u. a. 2011. Risk factors for lower extremity amputation among patients with diabetes in Singapore. *Journal of Diabetes and its Complications* 25, 6, 382–386.
186. Tan, Yen Y., Gast, Gerrie-Cor M. & van der Schouw, Yvonne T. 2010. Gender differences in risk factors for coronary heart disease. *Maturitas* 65, 2, 149–160.
187. Sorensen, Lea, Molyneaux, Lynda & Yue, Dennis K. 2002. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice* 57, 1, 45–51.
188. Shojanian, Kaveh G. u. a. 2004. *Closing the Quality Gap: A Critical Analysis of Quality Improvement Strategies (Vol. 2: Diabetes Care)*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43938/> [Stand 2022-08-18].
189. Misra, Ranjita & Lager, Julie 2009. Ethnic and gender differences in psychosocial factors, glycemic control, and quality of life among adult type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications* 23, 1, 54–64.
190. Kumar, Ashis, Mash, Bob & Rupesinghe, George 2007. Peripheral arterial disease - high prevalence in rural black South Africans. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 97, 4, 285–288.

191. Kiziltan, Meral E. u. a. 2007. Peripheral neuropathy in patients with diabetic foot ulcers: Clinical and nerve conduction study. *Journal of the Neurological Sciences* 258, 1–2, 75–79.
192. Dinh, Thanh & Veves, Aristidis 2008. The influence of gender as a risk factor in diabetic foot ulceration. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 20, 5, 127–131.
193. Correa-de-Araujo, Rosaly, McDermott, Kelly & Moy, Ernest 2006. Gender differences across racial and ethnic groups in the quality of care for diabetes. *Women's Health Issues* 16, 2, 56–65.
194. Avilés-Santa, Larissa u. a. 2006. Insulin Therapy, Glycemic Control, and Cardiovascular Risk Factors in Young Latin Americans with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Investigative Medicine* 54, 1, 20–31.
195. Sorra, Joann S & Dyer, Naomi 2010. Multilevel psychometric properties of the AHRQ hospital survey on patient safety culture. *BMC Health Services Research* 10, 1, 199.