

Traitement de la gangrène du pied diabétique par irrigation et thérapie par pression négative : une étude de cas

RÉSUMÉ

Cette étude de cas résume le traitement d'un patient souffrant d'une gangrène du pied diabétique. Une irrigation et une thérapie par pression négative à l'aide de pansements humides ont permis d'éviter une amputation du pied. Le traitement consistait en : un examen complet de l'état de santé du patient, général et local ; le choix du type de parage adapté (parage avec instruments chirurgicaux par exemple) ; contenir l'infection pour éviter sa propagation ; irrigation et thérapie par pression négative pour réduire l'absorption d'endotoxines ; et traitements actifs contre les causes primaires comme le contrôle de la glycémie et de la tension artérielle et l'amélioration de la microcirculation et de la nutrition. Après 2 mois d'irrigation et de thérapie par pression négative intenses, le lit de la plaie du patient s'est amélioré. Après l'application de pansements humides, la plaie s'est refermée et a cicatrisé au bout de 3 mois.

Mots clés gangrène pied diabétique, irrigation, thérapie plaie pression négative, pansement humide

Pour référencement Chen A et al. Application of irrigation and negative pressure wound therapy (INPWT) to treat diabetic foot gangrene: a case report. WCET® Journal 2019 ; 39(3):20-25

Identifiant d'objet numérique <https://doi.org/10.33235/wcet.39.3.20-25>

INTRODUCTION

Le taux de prévalence dans le monde du diabète sucré s'élève à 8,5 %. Près de 90 % des cas sont des diabètes de type 2.^{1,2} Au cours des dernières décennies, le taux de prévalence du diabète dans le monde a considérablement augmenté, puisqu'il a été multiplié par quatre depuis 1980.² Cela peut être attribué

à un vieillissement rapide de la population, à une croissance démographique générale et à une augmentation des cas d'obésité. L'on estime que d'ici 2030, le nombre de personnes diabétiques dans le monde atteindra près de 550 millions, ce qui fera du diabète un problème de santé publique crucial à l'échelle mondiale. C'est actuellement en Chine qu'on trouve le plus grand nombre de personnes diabétiques. Selon la toute dernière étude épidémiologique menée par le Comité national de santé en 2018, 11,6 % de la population chinoise souffre de diabète (114 millions de diabétiques dans le pays). En outre, la Chine affiche des taux de traitement (32,2 %) et de contrôle (49,2 %) faibles, ce qui multiplie les cas de complications (risques de maladies cardiovasculaires, d'accident vasculaire cérébral, de cécité, d'insuffisance rénale et d'amputation). Ces complications ont des conséquences graves sur la qualité de vie des patients.

L'une des comorbidités les plus fréquentes du diabète est l'ulcère du pied. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la maladie du pied diabétique comme une infection, un ulcère et / ou une destruction des tissus profonds du pied dû à une anomalie locale des nerfs et à des changements pathologiques vasculaires périphériques distaux dans un membre inférieur.³ Les cas d'ulcères du pied chez les personnes diabétiques est de 6,3 %, avec une incidence à vie de 19 à 34 % au sein de la population.^{4,5} Le principal problème des ulcères du pied chez les diabétiques est que la cicatrisation de la plaie prend beaucoup de temps. La probabilité de cicatrisation d'une plaie est moindre chez les diabétiques en raison de nombreux facteurs comme le dysfonctionnement circulatoire, l'hyperglycémie, la neuropathie, l'hypoxie et le défaut des signaux des neuropeptides, et à cause

Ai-hua Chen

ET, RN, BScN

Directeur des programmes de formation à l'entérostomie de Wenzhou, deuxième hôpital affilié de l'université de médecine de Wenzhou, Wenzhou, province de Zhejiang, République populaire de Chine

Huiling Liu

ET, RN

971 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Navy, Qingdao, province de Shandong, République populaire de Chine

Chunmei Zhang

RN, PhD

Directeur des soins du deuxième hôpital affilié et de l'hôpital des enfants malades Yuying de l'université de médecine de Wenzhou, Wenzhou, Province de Zhejiang, République populaire de Chine

Ping Zou*

RN, PhD

Professeur associé, école de soins infirmiers, université de Nipissing, Toronto, Ontario, Canada

E-mail : pingz@nipissingu.ca

*Auteur-ressource

de comorbidités comme les rénopathies en phase terminale, l'insuffisance cardiaque congestive et les maladies de l'artère périphérique.^{4, 6} Bon nombre de ces facteurs contribuent au développement initial des ulcères du pied diabétique. Il existe d'autres facteurs qui contribuent à la progression de l'ulcère : un indice de masse corporelle élevé, une difformité du pied, être de sexe masculin, être atteint depuis longtemps de diabète, être d'un âge avancé et une mauvaise hygiène des pieds.⁷

Pour les personnes souffrant d'un ulcère du pied diabétique, le taux d'infection est supérieur à 50 %.⁸ L'infection est un processus qui suit plusieurs étapes : invasion des micro-organismes, réaction inflammatoire à l'invasion et dégradation et destruction des tissus.⁹ Les facteurs contribuant à une infection d'un ulcère de pied diabétique sont les plaies de plus de 30 jours, les plaies profondes, les plaies traumatiques et les plaies concomitantes à une maladie artérielle périphérique.^{8, 9}

En outre, l'infection d'un ulcère de pied diabétique peut aboutir à une gangrène.¹⁰ La gangrène du pied diabétique est le stade final de la maladie du pied diabétique, souvent concomitante à des lésions nerveuses et vasculaires des autres organes.² Les infections peuvent être l'ostéomyélite, la cellulite, les abcès, la fasciite ou l'arthrite septique.¹¹ Ces infections peuvent être causées aussi bien par des champignons et des bactéries comme le staphylocoque, la protéobactérie, la *bacille pyocyanique*, le streptocoque et les bactéries coliformes.¹⁰

En raison de l'infection et du temps particulièrement long de cicatrisation, les ulcères de pied diabétique peuvent entraîner des amputations. Les individus souffrant d'un ulcère du pied diabétique ont 10 à 20 fois plus de risques de subir une amputation comparé aux personnes non diabétiques.^{2, 7} L'amputation peut entraîner d'autres complications et le taux de survie 5 ans après l'amputation est de 30 % pour les personnes diabétiques.⁴ Une étude a révélé que les taux d'amputation pour les infections modérées à graves étaient respectivement d'environ 46 à 78 %.⁸

L'infection est généralement traitée par des antibiotiques, une intervention chirurgicale et un parage de la plaie.^{8, 11} D'autres thérapies auxiliaires accompagnant ces méthodes incluent la thérapie de plaie par pression négative (TPN) et l'oxygénothérapie hyperbare. Un traitement complet et une gestion locale de la gangrène du pied diabétique sont donc essentiels si l'on veut réduire le taux d'amputation des patients souffrant de maladies du pied diabétique afin qu'ils gardent leur pied et toute leur mobilité, et ne voient pas leur qualité de vie se dégrader.¹²

La thérapie de plaie par pression négative (TPN) est une forme de traitement consistant à placer toute la surface d'une plaie sous une pression négative maintenue par un pansement occlusif et raccordé à une source de dépression externe par un tube. La TPN permet de rapprocher les extrémités de la plaie pour favoriser la cicatrisation. Cela encourage la formation des tissus de granulation, réduit l'œdème, facilite la microcirculation, et permet de se débarrasser des petits débris et de recueillir l'exsudat par aspiration¹³. Cette thérapie peut être associée à d'autres traitements comme l'instillation qui ajoute une quantité précise de solution de nettoyage, comme un antiseptique ou un antibiotique, afin de traiter les infections du pied diabétique.^{13, 14}

En mai 2016, une personne souffrant d'une gangrène de pied diabétique classé Wagner IV a été hospitalisée dans notre service. Le présent article traite des antécédents cliniques de ce patient, de son examen et de son traitement. Après un traitement de 3 mois, la plaie du patient était bien cicatrisée et l'amputation du pied a pu être évitée.

ÉTUDE DE CAS

Antécédents cliniques et examen

Le patient, un homme âgé de 88 ans, fut hospitalisé le 22 mai 2016. Il souffrait de polydipsie et de polyurie depuis plus de trois ans. Un examen physique a révélé une température corporelle de 37,8°C, un pouls de 84 battements / minute et une tension artérielle de 160 / 90 mmHg. L'homme semblait éveillé et savoir où il était. Sa glycémie à jeun s'élevait à 11 mmol/l, son hémoglobine à 110 g/l, son taux d'albumine à 38,1 g/l et sa leucocytémie à 11 x 10⁹/l.

Le pouls de l'artère pédieuse sur le côté droit était faible et la partie frontale de son pied droit était de couleur noire / mauve. Les premier et deuxième orteils du pied droit du patient étaient absents et les trois autres étaient de couleur mauve / noire avec une nécrose apparente. Les tissus n'étaient que partiellement reliés à la peau de la voûte plantaire. Des tissus jaunâtres recouvraient l'intégralité du lit de la plaie avec de larges exsudats gris, purulents et malodorants au niveau de la plaie, preuves d'une infection grave. Le bord de la plaie était d'apparence mauve / noire, irrégulier, avec un œdème et une peau dégéant de la chaleur. La température de la peau du membre inférieur droit du patient était supérieure à celle du membre inférieur gauche. La plaie a été classée Wagner de grade 4. Sur une échelle de valeurs numériques, le patient a indiqué une douleur de 8 / 10 où 0 correspond à aucune douleur et 10 à la pire douleur.

Le diagnostic effectué au moment de l'admission du patient a été le suivant : diabète sucré de type II et gangrène et infection du pied diabétique, maladie coronarienne athérosclérotique avec angine instable et avec, deux ans plus tôt, un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST chronique, arythmie et fibrillation auriculaire paroxystique de phase 3, hypertension artérielle de niveau 3 (risque élevé), séquelles d'infarctus cérébral et formation d'une plaque artérielle dans les deux membres inférieurs. Le docteur a préconisé une amputation du pied, mais le patient a refusé.

En juin 2016, le patient a été redirigé vers du personnel infirmier d'entérostomie pour un traitement du pied et des soins de sa plaie. Le patient souffrait d'une sténose de l'artère fémorale du côté droit (90 %) et d'une sténose de l'artère poplitée et de l'artère tibiale postérieure (61 %, 80 %). Un stent sur l'artère périphérique inférieure droite a été posé et est resté en place pendant 5 mois. Il a permis un débit sanguin artériel postopératoire positif. Après un examen complet, le personnel infirmier d'entérostomie n'a pas émis de contre-indications quant à une thérapie par pression négative (TPN) du patient. C'était la première fois, dans ce grand hôpital, qu'était utilisé un traitement avec irrigation et pression négative pour traiter un ulcère de pied diabétique. Les facteurs ayant influé sur la guérison du patient ont été son grand âge, les différentes comorbidités comme le diabète, la maladie cardiovasculaire, une mauvaise nutrition, une maladie chronique et sa santé mentale.

Figure 1 : stade initial du traitement de la plaie (28 juin 2016)



Traitement systémique

Comme indiqué ci-avant, le traitement incluait de stopper la propagation de l'infection, mais comprenait également des traitements actifs des maladies primaires comme un contrôle de la glycémie et de la tension artérielle, ainsi qu'une amélioration de la microcirculation et de la nutrition.

L'objectif de cicatrisation de la plaie était de 0,2 cm par semaine, mais avec une numération bactérienne de la plaie égale ou supérieure à $10^6/\text{mm}^2$, la vitesse de cicatrisation diminue en principe à 0,055 cm/semaine. Plus l'infection bactérienne est grave, plus la cicatrisation de la plaie est longue.³ Il est donc essentiel de mettre en place des mesures systémiques de contrôle de l'infection dans le cadre du traitement local de la plaie. Le patient s'est vu prescrire une perfusion intraveineuse de pipéracilline sodique à un débit de 2,5 g toutes les 8 heures. Des cultures de plaie ont indiqué une multiplication des *Staphylococcus aureus* et des *Pseudomonas aeruginosa*, suggérant un besoin d'ofloxacine. De ce fait, une injection de chlorure de sodium de lévofloxacine de 0,4 g a été administrée par perfusion intraveineuse une fois par jour pendant une semaine. La température du patient était normale et son état était stable.

Afin de contrôler sa glycémie, il a pris des tablettes de phosphate sieglidine d'une dose de 100 mg une fois par jour. Ont également été prescrits au patient des carbo-saccharides (baicana) à raison de 50 mg trois fois par jour (prise orale) pour l'aider à contenir sa glycémie à jeun à 7 mmol/l et sa glycémie postprandiale à environ 10 mmol/l.

Pour faire baisser sa tension artérielle, le patient a reçu de l'amberyl mertolol (betatolak) à raison de 47,5 mg (prise orale) par jour, une capsule à libération prolongée de mononitrate d'isosorbide (isole) à raison de 50 mg une fois par jour (prise orale) et un comprimé de Lodipine/Valsartan (combinaison d'amlodipine à 5 mg et de Valsartan 80) (prise orale) toutes les 12 heures. Cela a permis de maintenir sa tension artérielle à 130/80 mmHg.

Le patient a reçu 240 unités de pancréatopeptidase (yi-open) (prise orale) trois fois par jour pour améliorer sa circulation sanguine locale et la cicatrisation de la plaie. Le patient souffrait d'anémie,

Figure 2 : deuxième stade du traitement de la plaie (5 juillet 2016)



d'un faible taux de protéines et d'autres carences nutritionnelles affectant la cicatrisation de sa plaie. Pour compenser ses carences, le patient a suivi un régime riche en protéines et en vitamines sous forme de repas légers, sous condition de vérification de sa glycémie.

Traitement de la plaie

Pour traiter la plaie, des tissus inactivés ont été retirés pour stopper la propagation de l'infection. Des tissus et micro-organismes nécrotiques ont également été retirés pour empêcher toute absorption de toxines. Pour encourager la croissance de tissus granulaires, des tissus d'os mort du patient ont été excisés et la cavité de la fistule a été fermée. Une escarre a été retirée pour permettre une réparation de la lèvre de plaie et encourager la progression de l'épithélium. Les lèvres de la plaie ont été taillées pour protéger la granulation et les tissus épithéliaux. Des produits hydratants pour la peau ont été appliqués autour de la plaie pour faciliter la circulation sanguine.

Lors du traitement initial de la plaie (le 28 juin 2016), une solution iodée et une solution de chlorure de sodium ont été utilisées respectivement pour désinfecter et rincer la plaie. Des cultures de tissus ont été prélevées de la plaie pour mieux orienter le traitement antimicrobien. Un parage chirurgical a été effectué pour retirer les cellules sénescents et réduire la charge bactérienne. La thérapie par irrigation et pression négative a alors été renouvelée sur la plaie. Le liquide d'irrigation utilisé était une solution isotonique de chlorure de sodium d'iodure à 0,01 % (NaCl 500 ml + 5 % iodure 10 ml), à un débit de 20 gouttes par minute. La pression négative a été maintenue à 80 - 125 mmHg (figure 1).

Figure 3 : troisième stade du traitement de la plaie (8 juillet 2016)



Figure 4 : neuvième stade du traitement de la plaie (12 août 2016)



Figure 5 : douzième stade du traitement de la plaie (23 août 2016)



Au deuxième stade du traitement de la plaie (le 5 juillet), le lit de la plaie était 50 % érythémateux et 50 % jaunâtre (figure 2). De la plaie continuait d'émaner une terrible odeur avec autour de la plaie, un œdème, une pigmentation sombre et une imprégnation sur les bords. Le traitement incluait un parage et d'autres méthodes déjà mentionnées ici. La thérapie par irrigation et pression négative s'est poursuivie.

Au troisième stade du traitement (le 8 juillet), après le retrait de l'os mort, des cavités de fistule d'une profondeur de 3,5 cm et de 2,5 cm ont été trouvées respectivement au niveau du premier et du troisième orteil (figure 3). Les dimensions totales de la plaie étaient de 3 x 7,5 cm. Afin de cicatrifier les plaies, un parage conservateur a été effectué, ainsi qu'un nettoyage des cavités des fistules et un implant d'éponge pour s'assurer que le produit de lavage atteigne le fond de la cavité sans laisser de cavité morte. La thérapie par irrigation et pression négative s'est poursuivie.

Après environ 6 semaines de traitement, c'est au neuvième stade du traitement de la plaie (le 12 août) que la cavité du premier orteil s'est refermée (figure 4). Le lit de la plaie était entièrement érythémateux. La plaie a été traitée par un parage conservateur continu avec thérapie par irrigation et pression négative, mais l'irrigation a été stoppée.

Au 12^e stade du traitement (le 23 août), le lit de la plaie continuait d'être totalement érythémateux (figure 5). Les bords de la plaie ont été macérés et l'odeur nauséabonde en émanant a cessé.

Figure 6 : quinzième stade du traitement de la plaie (27 septembre 2016)



Figure 7 : évolution du traitement de la première consultation à 3 mois après le traitement



Avant le traitement

Trois mois plus tard

Figure 8 : plaie totalement cicatrisée, 3 ans après la première consultation (mai 2019)



Un parage conservateur pour retirer les tissus nécrotiques a été effectué. La thérapie par irrigation et pression négative a cessé et un traitement avec pansements humides a commencé. Un film hydrocolloïde a été appliqué sur la couche interne du pansement pour permettre une épithélialisation et un pansement de mousse à base de silicone a été appliqué sur la couche externe pour permettre l'absorption d'exsudat.

Au 15^e stade du traitement de la plaie (à 3 mois, le 27 septembre), les premier et troisième orteils étaient entièrement cicatrisés grâce à un traitement de la plaie (figure 6). La figure 7 illustre une comparaison entre le pied à l'arrivée du patient à l'hôpital et ce même pied après trois mois de traitement. La figure 8 présente la plaie entièrement cicatrisée en mai 2019, près de 3 ans après l'arrivée du patient à l'hôpital.

Prévention

Il existe des risques de récurrence du pied diabétique après la cicatrisation ou l'infection peut affecter l'autre pied. La prévention est donc absolument vitale. Le patient doit contrôler sa glycémie et sa tension artérielle, ne pas fumer et pratiquer des activités sportives de manière régulière. En outre, le patient doit procéder chaque jour à un examen minutieux de son pied malade, en prendre bien soin et porter des chaussures confortables pour pieds diabétiques, avoir une bonne hygiène régulière des pieds et aller à l'hôpital une fois par an pour un bilan de santé. En cas de problème, le patient doit contacter un podiatre spécialisé dans les pieds diabétiques pour se faire examiner et éventuellement suivre un traitement au plus tôt.

DISCUSSION

Cette étude de cas indique que la thérapie par irrigation et pression négative peut être utilisée pour traiter les ulcères de pieds diabétiques, associée à d'autres thérapies pour stimuler la cicatrisation des plaies. Le traitement complet a duré 3 mois et a coûté 27 500 yuans. Étant donné que la plaie a pu être soignée, l'amputation du pied a pu être évitée. Elle aurait eu un impact négatif sur la santé et la qualité de vie du patient. En outre, l'infection engageant le pronostic vital et la septicémie ont pu être évitées. Le patient et sa famille étaient très satisfaits de l'efficacité du traitement.

Le traitement d'un pied diabétique est un défi clinique de taille, qui exige la mise en œuvre de plusieurs stratégies de soins interdépendantes afin d'atteindre l'objectif ultime : la cicatrisation de la plaie. Des publications suggèrent que le traitement de l'ulcère du pied est long et coûteux, et que son taux de guérison est faible.¹² Cependant, cette étude de cas enrichit les connaissances sur l'utilisation de la thérapie par irrigation et pression négative et de thérapies adjuvantes pour soigner les ulcères du pied diabétique à un stade avancé.

Dans le cas présent, la thérapie par irrigation et pression négative, la gestion des comorbidités du patient et une bonne nutrition ont joué un rôle essentiel dans la guérison de sa plaie. La thérapie par irrigation et pression négative a utilisé une thérapie de bain d'eau combinée à une aspiration fermée. Le principe clé de la thérapie par irrigation et pression négative est d'immerger la plaie infectée dans une solution de nettoyage pour dissoudre les débris tels que les tissus nécrotiques liquéfiés ou les bactéries, les médiateurs inflammatoires et les sécrétions purulentes. Des débris peuvent ensuite être retirés du lit de la plaie à l'aide d'un dispositif d'aspiration. Une solution d'irrigation utilisée en abondance permet de diminuer de manière efficace la concentration de débris cellulaires nocifs et de sous-produits métaboliques, et de bien éliminer les substances nocives en surface de la plaie.

Un drainage complet des sécrétions de la plaie réduit également sa charge et facilite la circulation sanguine locale, accélérant la croissance des tissus granulaires.¹⁵ Le drainage est une étape importante car les sous-produits bactériologiques, comme les endotoxines et les métalloprotéinases du métabolisme cellulaire pendant le processus de colonisation, peuvent interférer à différents stades de la cicatrisation de la plaie. Cette interférence peut survenir à un moment où les besoins métaboliques augmentent, en cas de changements microcirculatoires négatifs, et peut signaler une réaction inflammatoire. La thérapie par irrigation et pression négative agit pour produire un stress mécanique sur les cellules, retire le liquide interstitiel et stimule la prolifération de nouvelles cellules. Entre temps, la solution irriguée améliore ces effets ou introduit des propriétés antimicrobiennes.¹⁶

La cicatrisation réussie de la plaie de notre patient concordait avec d'autres résultats en matière de thérapie par irrigation et pression négative. Gabriel et al.¹⁶ ont révélé que l'instillation d'une solution d'irrigation en association avec une thérapie par irrigation et pression négative améliorerait la cicatrisation de la plaie par des processus autolytiques, une prévention de la mise en place du glycolemme et un parage mécanique. Cela augmentait la viscosité de l'exsudat de la plaie, permettant un retrait plus simple à l'aide

du dispositif de thérapie par irrigation et pression négative. De plus, Zelen et ses collègues¹⁴ ont découvert que la thérapie par irrigation et pression négative était efficace pour fermer des plaies aussi bien larges que petites dues à une neuropathie diabétique en encourageant l'épithélialisation et la granulation au niveau de la plaie.

Le cas de notre patient était d'une plus grande complexité et l'infection de plaie grave dont il souffrait s'accompagnait de nombreuses comorbidités. En plus de gérer la plaie du patient au niveau local, la priorité a été un traitement systémique comme le contrôle de la glycémie, la baisse de la tension artérielle, l'amélioration de la microcirculation et de son état nutritionnel. Ces stratégies sont conformes aux *Recommandations pratiques de traitement et de prévention du pied diabétique 2011*¹⁷ qui soulignent l'importance d'une bonne nutrition et du maintien du taux de glycémie à moins de 8 mmol/l.

Une autre étude a confirmé l'importance d'une bonne nutrition pour prévenir les amputations chez les personnes souffrant d'un ulcère du pied diabétique. Leurs résultats nous ont éclairés sur les effets significatifs de l'état nutritionnel sur la préservation des membres. Les raisons pour lesquelles l'état nutritionnel a des effets sur la cicatrisation de la plaie sont multiples. Il y a une perte de nutriments avec l'exsudat de la plaie et les comorbidités peuvent avoir un impact sur la prise d'aliments. Cela pose problème en raison des besoins du métabolisme pour la cicatrisation de la plaie (formation de collagène et prolifération de fibroblaste).¹⁸ Ainsi, si la nutrition n'est pas adaptée, la cicatrisation de la plaie pourrait être retardée ou l'ulcère risque de progresser, avec tous les risques d'amputation que cela comporte. C'est grâce à un traitement global que la plaie du patient a bien cicatrisé et que l'amputation a pu être évitée. De très nombreuses études ont démontré qu'une amputation nuit considérablement à la qualité de vie du patient et de ce fait, il est crucial de tout faire pour l'éviter.¹⁹

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Le patient a consenti à l'utilisation des photographies du présent article.

FINANCEMENT

Les auteurs n'ont reçu aucun fonds pour cette étude.

RÉFÉRENCES

1. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nature Rev Endocrin* 2012;8(4):228.
2. World Health Organization. Global report on diabetes. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland: World Health Organization; 2016.
3. Xiao-bing F. The treatment of diabetic foot and management of its related chronic refractory wounds. People's Military Medical Publishing Press; 2013.
4. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376(24):2367–75.
5. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals Med* 2017;49(2):106–16.

6. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther* 2014;31(8):817–36.
7. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes* 2015;6(1):37.
8. Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic Foot Ankle* 2012;3(1):18409.
9. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggie M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metab Res Rev*;2016;32:45–74.
10. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer: a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metabo Synd: Clin Res Rev* 2015;9(3):192–9.
11. Barshes NR, Sigireddi M, Wrobel JS, Mahankali A, Robbins JM, Koungias P, et al. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities. *Diabetic Foot Ankle* 2013;4(1):21847.
12. Qiu X, Zhao W, Du X. Clinical analysis of 56 cases of diabetic foot gangrene treatment *J North China Uni (natural science edition)* 2011;18(4):506–7.
13. Back DA, Scheuermann-Poley C, Willy C. Recommendations on negative pressure wound therapy with instillation and antimicrobial solutions: when, where and how to use: what does the evidence show? *Int Wound J* 2013;10(s1):32–42.
14. Zelen CM, Stover B, Nielson D, Cunningham M. A prospective study of negative pressure wound therapy with integrated irrigation for the treatment of diabetic foot ulcers. *Eplasty* 2011;11.
15. Chou TH. The application of “TIME” principle in the preparation of wound beds. *J Chin Nurs* 2013;48(9):855–7.
16. Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J* 2008;5(3):399–413.
17. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, Board IWGotDFE. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/Metab Res Rev* 2012;28:225–31.
18. Gau B-R, Chen H-Y, Hung S-Y, Yang H-M, Yeh J-T, Huang C-H, et al. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications* 2016;30(1):138–42.
19. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Sudore R, Schillinger D, et al. Correlates of quality-of-life in older adults with diabetes: The Diabetes & Aging Study. *Diabetes Care* 2011;DC_102424.