

Caratteristiche cognitive e psicologiche del paziente diabetico complesso



Marseglia A.^{1,2}, Brocco E.¹, Marin M.¹, Limongi F.^{1,2}, Whisstock C.¹, Noale M.^{1,2}, Maggi S.^{1,2}

anna.marseglia@casacura.it

¹ Fondazione Leonardo-Operative Unit "DiabeticFoot", Policlinico Abano Terme (Italy); ² CNR, Istituto di Neuroscienze - "Invecchiamento" - Padova (Italy).

Parole chiave: piede diabetico, depressione, amputazione, dolore, resilienza

Key words: diabetic foot, depression, amputation, pain, resilience

Il Giornale di AMD, 2011;14:103-107

Riassunto

Scopo dello studio è quello di valutare le le caratteristiche cognitive e psicologiche dei pazienti diabetici con amputazioni minori e maggiori con particolare riferimento alla prevalenza di sintomatologia depressiva. Lo studio è ancora in corso i dati presentati riguardano un campione di 111 soggetti. I risultati mostrano che il gruppo con amputazione maggiore: 1) ha punteggi medi più bassi rispetto al gruppo dei non amputati; 2) ha punteggi medi più alti sulla scala del dolore e della percezione corporea (sia rispetto ai pazienti non amputati che con amputazioni minori); la presenza di dolore da arto fantasma (PLP) rappresenta un fattore di rischio indipendente per sintomatologia depressiva. In funzione di questi risultati, sembra necessario che fin dal momento della presa in carico del paziente diviene indispensabile che, oltre a prevedere un tradizionale iter terapeutico medico, si instauri precocemente un approccio multidisciplinare comprensivo di un assessment neuropsicologico e di un adeguato sostegno psicologico.

Summary

Aim of study is to investigate cognitive and psychological characteristics of diabetic patients with minor and major amputation, and in particular, to describe the prevalence of depressive symptoms. The study is still ongoing and preliminary data of 111 subjects are presented. Results shows that major amputees group get an average score significantly lower than no amputees group, and in respect of the other three groups they also obtained a significantly higher mean score on pain and body image perception scale, and finally PLP is an independent risk factor for depressive symptoms. Since the early assumption of diabetic patient is necessary to adopt a multidisciplinary approach other than medical treatment, including neuropsychological assessment and an adequate psychological support).

Introduzione

Il piede diabetico è una delle complicanze più invalidanti del diabete mellito (DM), colpisce all'incirca il 10% della popolazione diabetica e comporta un alto rischio di amputazione. Fattori di rischio per questa condizione sono: la durata del diabete, la persistente iper-

glicemia, la vasculopatia e la neuropatia periferica. La presenza di uno o più di queste complicanze aumenta il rischio di lesioni del piede, rappresentando un forte fattore di rischio di amputazione. Nel 1872 Mitchell descrisse per la prima volta un fenomeno avvertito da molti pazienti dopo un intervento di amputazione, la sensazione di arto fantasma (SPL), che consiste nel percepire la presenza dell'arto amputato. La SPL è spesso accompagnata dall'esperienza di dolore all'arto fantasma (PLP) che il più delle volte non risponde ai convenzionali trattamenti farmacologici, soprattutto se il dolore pre- e post-operatorio non è adeguatamente controllato⁽¹⁾. Nel complesso tutto ciò questo provoca un ulteriore peggioramento della qualità di vita del paziente diabetico complesso già compromessa dalla malattia e dalla conseguente amputazione.

Nell'ultimo ventennio è stata rivolta particolare attenzione agli effetti del diabete sulle funzioni cognitive, mentre l'assetto cognitivo e psicologico del paziente con piede diabetico è un'area di ricerca ancora poco esplorata sebbene di estrema importanza per la gestione ed il trattamento di questi pazienti. Nel 1965⁽²⁾ è stato introdotto il concetto di *Encefalopatia Diabetica* descrittiva della presenza di un disturbo eterogeneo caratterizzato da cambiamenti cerebrali elettrofisiologici strutturali, deterioramento cognitivo, depressione e/o disturbi d'ansia. Sono state anche evidenziate differenze tra DM tipo 1 e tipo 2 per i deficit cognitivi. Il "profilo" cognitivo dei pazienti con DM tipo 1 sembrerebbe caratterizzato da: *rallentamento ideo-motorio*; *disturbi dell'attenzione sostenuta e selettiva*; *disturbi delle funzioni esecutive* (in particolare la flessibilità mentale è spesso compromessa); e delle *abilità visuo-costruttive*. Nei pazienti con DM tipo 2, invece, risulterebbero maggiormente compromesse: le *funzioni esecutive* (attenzione divisa e alternata, working memory, flessibilità nell'uso di strategie di ricerca e di recupero dalla memoria semantica), la *memoria episodica* (soprattutto l'apprendimento di nuove informazioni), e le *abilità visuo-costruttive*⁽³⁾. La fisiopatologia del dete-

rioramento cognitivo associato al diabete non è ancora stata completamente compresa ma è probabile che iperglicemia, ipoglicemia, disturbi vascolari e insulino-resistenza giochino un ruolo significativo. Il paziente diabetico presenta un'altissima probabilità di sviluppare demenza vascolare: probabilmente, il diabete interagisce e potenzia l'effetto di altri fattori di rischio di declino cognitivo come ipertensione, disturbi vascolari e genotipo APOE-ε4, favorendo così l'insorgenza di declino cognitivo e la sua progressione, più o meno rapida, in quadri di demenza^(4,5,6). Il deterioramento cognitivo si associa a disturbi depressivi e la loro copresenza ha conseguenze devastanti, sia dirette che indirette, sullo stato di salute del paziente diabetico complesso andando ad interferire con la *compliance* alle cure mediche, limita il successo dei programmi educativi preposti per ridurre il rischio di ulcerazione al piede, determinando così un aumento drastico del rischio di mortalità^(7,8).

La depressione nella persona con diabete, oltre alla sofferenza che comporta, rappresenta un importante fattore di rischio per lo scarso controllo glicemico, influisce negativamente sulla capacità del paziente di adattarsi alla malattia e di mantenere uno stile di vita e un regime dietetico adeguati⁽⁹⁾. La presenza di depressione raddoppia, inoltre, il rischio di sviluppare ulcere al piede ed è associata alla gravità e all'ampiezza delle ulcerazioni ritardandone la guarigione e aumentando la probabilità di recidive⁽¹⁰⁾; inoltre, aumenta il rischio di suicidio. Un potenziale fattore protettivo potrebbe essere costituito dalla "resilience", considerata una misura della capacità della persona di affrontare una situazione problematica con maggiore forza e con più risorse derivanti dall'esperienza. È importante sottolineare che molto spesso la depressione non viene diagnosticata o risulta comunque sottovalutata e non efficacemente e tempestivamente trattata.

Infine, occorre considerare che l'amputazione ha un notevole impatto sulla percezione del Sé corporeo (*body image*) ossia sull'insieme di percezioni, pensieri, emozioni e reazioni che la persona sperimenta verso la propria immagine fisica⁽¹¹⁾. Un'alterazione nella percezione dell'immagine corporea potrebbe innescare tutta una serie di reazioni psicologiche negative che andrebbero ulteriormente ad aggravare il funzionamento psicologico e fisico della persona.

L'obiettivo del lavoro è stato quello di valutare comparativamente l'assetto cognitivo ed emotivo di pazienti diabetici che hanno subito amputazioni minori o maggiori.

Casistica e Metodologia

Sono stati arruolati consecutivamente pazienti tutti ricoverati e ambulatoriali visti in un arco temporale definito che rispondevano a tutti i seguenti criteri di inclusione: 1) presenza di diabete di tipo 1 o di tipo 2; 2) età superiore ai 40 anni; 3) storia di ulcere al piede o di am-

putazioni; accettazione del protocollo di studio e firma del consenso informato. Sono stati esclusi pazienti con diagnosi clinica di demenza o in procinto di essere sottoposti ad un intervento o una procedura invasiva o affetti da altre patologie croniche invalidanti o neoplastiche.

Il campione arruolato era costituito da 111 pazienti di età media di 63.2±10 anni; di questi 87 (78,4%) uomini e 24 (21,6%) donne. Il 91% del campione era affetto da diabete di tipo 2 insorto all'età di 43.2±13.8 anni, e il 9% da diabete di tipo 1 insorto all'età di 21.8±13.8 anni.

I pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione cognitiva e psicologica mediante i tests riportati di seguito, sotto la guida dell'équipe di psicologi. A tutti i partecipanti è stato preliminarmente somministrato un questionario per la raccolta delle informazioni anagrafiche e anamnestiche principali ed i dati relativi agli esami ematochimici sono stati estratti dalla cartelle cliniche.

Tests per la valutazione cognitiva e psicologica

- Mini Mental State Examination (MMSE; funzionamento cognitivo generale);
- Test delle 15 parole di Rey (memoria verbale a breve e a lungo termine),
- Matrici Attentive (MA; attenzione visiva selettiva e velocità visuo-motoria),
- TrailMaking Test A e B (TMT A-B; attenzione divisa e alternata),
- Test delle Matrici Progressive Colorate di Raven (SPM '47; ragionamento logico),
- Connor-Davidson Resilience Scale (CDRS; resilienza),
- Beck Depression Inventory-II (BDI-II; sintomatologia depressiva),
- Short-Form Mc Gill Pain Questionnaire (SF-MPQ; dolore percepito),
- Body Image Scale (BIS; percezione dell'immagine corporea);
- Intervista sulla Sensazione di Arto Fantasma e sul Dolore dell'Arto Fantasma (presenza di SPL e PLP).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della provincia di Padova, U.L.S.S. 16, Padova.

La prevalenza di sintomatologia depressiva è stata calcolata secondo la Beck Depression Inventory II (depressione lieve, moderata o grave).

La di sensazione di arto fantasma (*Phantom Limb Sensation*), e di dolore all'arto fantasma (*Phantom Limb Pain*), sono state stratificate per tipo d'amputazione: (amputazione a livello delle dita, amputazioni Trans-Metatarsali/Chopart/Lisfranc, amputazione maggiore sopra e sotto il ginocchio, rispetto a pazienti non amputati con sole ulcere). La prevalenza di sintomatologia depressiva ed i punteggi medi dei tests cognitivi sono stati valutati comparativamente nei pazienti senza e con sensazione di arto fantasma.

Valutazioni statistiche: i dati sono espressi come medie±DS o in %. Le valutazioni statistiche sono state effettuate mediante test del χ^2 o test esatto di Fisher per

le variabili categoriche; le variabili quantitative sono state confrontate considerando la procedura Generalized Linear Model (GLM), con aggiustamento di Bonferroni per confronti multipli, previa verifica dell'omoschedasticità (test di Levene). In caso di eteroschedasticità sono stati utilizzati la Welch's Anova e il test di Waller-Duncan per i confronti multipli. Per i confronti multipli è stato utilizzato il test di regressione logistica con selezione stepwise. Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software statistico SAS 9.1.3.

Risultati

Dalle analisi descrittive del campione emerge che la maggior parte dei pazienti soffre di Diabete di tipo 2 (91% vs 9% con Diabete di tipo 1), ha un basso livello di educazione (il 74,7% ha scolarità ≤ 8 anni), ha un'alta familiarità di diabete (il 74,8% ha almeno un familiare affetto da diabete). Dalle analisi delle abitudinidescrittive dello stile di vita è emerso che l'11,8% dei pazienti fuma, mentre più della metà dei pazienti fumava in passato (54,6%). Il 54,50% del campione fa uso abituale di bevande alcoliche e il 25,5% ne beveva in passato. Il 6,4% dei pazienti ha usato o altre sostanze d'abuso. Il 69% dei

pazienti è in trattamento insulinico, mentre il 15,6% assume antidiabetici orali ed il 14,7% è in terapia combinata. La prevalenza di di ipertensione arteriosa e neuropatia diabetica è molto elevata (rispettivamente 81,1% e 80,9%); la cardiopatia ischemica e la retinopatia diabetica sono presenti in più della metà dei pazienti (59,5% e 53,2%). Infine, il 32,4% dei pazienti presentaulcere al piede, mentre il 67,6% ha subito almeno un'amputazione agli arti inferiori; in particolare, il 59,4% ha amputazioni minori (26,1% amputazione di uno o più dita del piede; il 33,3% ha subito amputazioni trans metatarsali (TMA)/Chopart/Lisfranc; l'8,1% ha amputazioni maggiori (BKA o AKA).

Stratificando i soggetti per tipologia di amputazione (non amputati; Dita; TMA/Chopart/Lisfranc; Maggiori) è emerso che alla scala CDRS gli amputati maggiori ottengono punteggi medi significativamente più bassi rispetto ai soggetti non amputati (52.14 ± 7.84 vs 64.15 ± 10.44 , $p=0.0310$ mentre i punteggi risultano più elevati rispetto agli altri tre gruppi di amputati Mc Gill Pain Questionnaire: $p<0.0001$; Body Image Scale: $p0.01$) e VAS sul dolore: $p=0.0071$ (Tab.1). La prevalenza di depressione è 57.2% nei soggetti con amputazione maggiore, 40% nei soggetti con TMA-Lisfranc-Chopart,

Tabella 1. Caratteristiche cognitivo-emotive dei pazienti studiati, stratificati per tipo di amputazione.

VARIABLE	TIPO DI AMPUTAZIONE (n=111)				P
	1. Non amputati (n=36)	2. Dita (n=29)	3. TMA, Chopart, Lisfranc (n=37)	4. Amputazione maggiore (n=9)	
Resilienza (CDRS), (media \pm DS)	64.15 \pm 10.44	61.9 \pm 9.3	61.43 \pm 9.93	52.14 \pm 7.84	1 vs 4 0.0310
Percezione di dolore (SF-MPQ), (media \pm DS)	3.20 \pm 6.33	6.89 \pm 8.10	7.54 \pm 8.52	22.78 \pm 9.69	1 vs 4<0.0001 2 vs 4<0.0001 3 vs 4<0.0001
Present Pain Intensity index (%)					
0. dolore assente	60.0	39.3	40.0	11.1	<0.0001
1. dolore lieve	31.4	39.3	22.9	0.0	
2. dolore che mette a disagio	2.9	14.3	31.4	22.2	
3. dolore che angoscia	2.9	7.1	2.9	33.3	
4. dolore orribile	2.9	0.0	2.9	33.3	
Present Pain Intensity Index (%)	40	60.7	60	88.9	0.0464
VAS, mediana	0	2	3	7.5	0.0071
Sensazione di Arto Fantasma (%)	--	42.9	73.5	100.0	0.0025
Dolore Arto Fantasma (%)	--	21.4	38.9	88.9	0.0014
Phantom Limb Pain, dolore alla Numeric Rating Scale, mediana	--	2.5	4	7	0.0230
Percezione dell'immagine corporea (BIS), (media \pm DS)	11.31 \pm 2.35	15.86 \pm 7.19	13.77 \pm 5.62	28.56 \pm 8.52	1 vs 2 \leq 0.01 1 vs 4 \leq 0.01 2 vs 4 \leq 0.01 3 vs 4 \leq 0.01
Beck Depression Inventory II (%)					
1. depressione assente	73.1	47.4	60.0	42.9	0.3501
2. depressione lieve	19.2	15.8	20.0	14.3	-
3. depressione moderata	7.7	31.6	16.7	28.6	-
4. depressione grave	0.0	5.3	3.3	14.3	0.2556

57.2% nei soggetti con amputazione di dita, e 26.9% nei soggetti non amputati ($p=0.2556$). La prevalenza di sensazione di arto fantasma (PLS) e di dolore dell'ar-

Tabella 2. Prevalenza di sintomatologia depressiva e disturbi cognitivi nei pazienti studiati, stratificati per "sensazione di arto fantasma".

	Soggetti con sensazione di arto fantasma (n=38)	Soggetti senza sensazione di arto fantasma (n=15)	p
Beck Depression Inventory II, %			
1. depressione assente	42.1	80.0	0.0476
2. depressione lieve	23.7	0.0	-
3. depressione moderata	26.3	20.0	-
4. depressione grave	7.9	0.0	-
Depressione (lieve o moderata o grave %)	57.9	20.0	0.0162
MMSE, punteggio, (M ± DS)	25.8±3.7	26.2±3.4	0.7072
MMSE, pazienti patologici, (%)	26.1	20.0	0.7719
Test delle 15 parole di Rey (Rievocazione Immediata), punteggio, (M ± DS)	26.9±6.5	28.7±8.1	0.37127
Test delle 15 parole di Rey (Rievocazione Immediata), pazienti patologici, (%)	58.1	50.0	0.6114
Test delle 15 parole di Rey (Rievocazione differita), punteggio, (M ± DS)	4.9±2.7	4.2±2.1	0.2528
Test delle 15 parole di Rey (Rievocazione differita), pazienti patologici, (%)	51.2	45.8	0.8000
Matrici attentive, punteggio, (M ± DS)	39.3±10.4	38.4±8.4	0.7348
Matrici attentive, pazienti patologici, (%)	21.7	19.4	1.0000
Test delle Matrici Progressive Colorate di Raven, punteggio, (M ± DS)	25.9±7.0	25.9±6.6	0.9789
Test delle Matrici Progressive Colorate di Raven, pazienti patologici, (%)	13.2	12.5	1.0000
Trial Making Test A, punteggio z, (M ± DS)	1.14±1.60	1.17±1.42	0.9477
Trial Making Test A, pazienti patologici, (%)	28.6	28.6	1.0000
Trial Making Test B, punteggio z, (M ± DS)	0.80±1.21	0.78±0.79	0.9638
Trial Making Test B, pazienti patologici, (%)	16.7	5.9	0.3958
Trial Making Test B-A, punteggio z, (M ± DS)	0.53±1.49	0.43±1.17	0.8082

to fantasma (PLP) cresce all'aumentare della gravità dell'amputazione (PLS: amputazione di dita=42.9%; TMA-Lisfranc-Chopart=73,5%; amputazioni maggiori=100%. PLP: amputazione di dita=21,4%; TMA-Lisfranc-Chopart=38,9%; amputazioni maggiori=88,9%.)(Tab.1).

Stratificando i soggetti per presenza o meno di Sensazione di Arto Fantasma (SPL) è emerso che i soggetti con PLS hanno una prevalenza di depressione significativamente più alta rispetto ai soggetti senza PLS (57.9% vs 20.0% rispettivamente; $p=0.0162$), mentre non sono emerse differenze significative per i disturbi cognitivi (Tab.2).

Infine, i risultati del modello di regressione logistica evidenziano la presenza di dolore dell'arto fantasma come fattore di rischio di sintomatologia depressiva (OR=3.10, 95% CI 1.02-9.38, $p=0.0458$) (Tab. 3).

Tabella 3. Punteggi regressione logistica.

	OR	95% CI	P
Pain Phantom Intensity Index (dolore presente vs dolore assente) (%)	3.10	1.02-9.38	0.0458

Conclusioni

Dalla letteratura emerge che una fetta consistente della popolazione diabetica presenta disturbi cognitivi, principalmente a livello di funzioni esecutive e di memoria, spesso associati anche a disturbi di tipo depressivo. L'unione di questi due fattori provoca delle conseguenze devastanti sullo stato di salute del paziente diabetico complesso in quanto interferisce con le cure mediche e aumenta in maniera drastica il rischio di mortalità di questi pazienti. Inoltre, le ulcere al piede dei diabetici gravano enormemente sull'economia dei sistemi sanitari e comportano pesanti "costi umani", influenzando negativamente la Qualità della Vita (QdV) non solo dei pazienti ma anche di chi se ne prende cura (caregiver) tanto da parlare di "fardello del non-malato"⁽¹²⁾. Sia i pazienti che i caregiver riferiscono una forte compromissione della vita sociale, personale e lavorativa. La presenza di ulcere interferisce con la capacità di espletare attività della routine quotidiana (fare acquisti o fare il bagno, ecc), impone numerosi limiti alla possibilità di partecipare ad attività di svago (vacanze, hobby, ecc.), implica una maggiore perdita di tempo lavorativo, ostacolando l'avanzamento di carriera, la produttività e in molti casi il pre-pensionamento o comportando la perdita del lavoro stesso. Inoltre, spesso la percezione di essere totalmente dipendenti dai caregiver, congiuntamente alle tensioni emotive, sono fonti di conflitto all'interno del nucleo familiare⁽¹³⁾. Infine, le spese affrontate per recarsi agli appuntamenti ambulatoriali, l'acquisto di calzature idonee gravano sui bilanci econo-

mici familiari. Tutti questi fattori creano terreno fertile per l'insorgenza di disturbi dell'autostima e di disturbi depressivi⁽¹⁴⁾. La presenza della depressione aumenta il rischio e accelera lo sviluppo delle complicanze micro e macro-angiopatiche e inoltre aumenta di due volte la mortalità. I pochi studi^(7,8,15,16) sul funzionamento cognitivo e psicologico dei pazienti con piede diabetico, pur non evidenziando alcuna relazione diretta tra deficit cognitivi e sviluppo o ricomparsa di ulcere al piede, sono concordi nel sostenere che la presenza di deterioramento cognitivo nel paziente diabetico complesso influenza indirettamente la ricomparsa di ulcere al piede. Ciò avviene perché si instaura una diminuita compliance alle cure mediche e dell'adesione ai programmi educativi di prevenzione del rischio di ulcerazione al piede. Chi soffre di ulcere al piede ha un tasso di mortalità doppio rispetto alle persone diabetiche senza ulcere e ciò è dovuto non solo dall'alta comorbidità di patologie micro e macrovascolari ma anche di malattie di natura psicologica come la depressione, responsabile di scarsa compliance alle cure mediche e alla dieta, oltre che di maggiore propensione all'uso di alcool e droghe.^(17,18)

Dal presente studio emerge come nei pazienti diabetici con amputazioni, la maggiore prevalenza di dolore e, in modo particolare di dolore all'arto fantasma, rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di sintomatologia depressiva. In particolare, nei pazienti con amputazioni maggiori il quadro depressivo potrebbe essere aggravato dalla percezione negativa dell'immagine corporea soggettiva, da una non accettazione della propria fisicità e dalle scarsa resilienza che caratterizza questi pazienti. Il fenomeno dell'arto fantasma si traduce, quindi, in un ulteriore peggioramento della qualità di vita del paziente già compromessa dalla malattia e dalla conseguente amputazione. L'amputazione rappresenta quindi una componente di cui tener conto in tutte le fasi del trattamento rivolto al paziente con piede diabetico.

È necessario monitorare i pazienti con piede diabetico sin dalla comparsa della prima ulcera per determinare tempestivamente se presentano l'insorgenza di disturbi depressivi durante il decorso della malattia. Alla luce dei risultati empirici presentati, nella cura del paziente diabetico è indispensabile adottare un approccio multidisciplinare che, sin dalla primissima presa in carico del paziente affianchi alle tradizionali terapie mediche e farmacologiche l'assessment neuropsicologico ed il sostegno psicologico per identificare tempestivamente l'insorgenza di disturbi cognitivi e depressivi e per poterli trattare in modo adeguato.

BIBLIOGRAFIA

1. Flor, H. Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies. *Expert Review Neurotherapeutics*, 8(5), 809-818 (2008).
2. Reske-Nielsen E, Lundbaek K, Rafaelsen OJ. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young longterm diabetics. *Diabetologia*; 1: 233- 241 (1965).
3. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*; 29(4): 494-511 (2008)
4. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*; 5: 64-74 (2006).
5. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older person. *Neurology*; 67(11): 1960-65 (2006).
6. Messier C, Gagnon M. Cognitive decline associated with dementia and type 2 diabetes: the interplay of risk factors. *Diabetologia*; DOI: 10.1007/s00125-009-1533-2(2009).
7. van Gils CC, Stark LA. Diabetes mellitus and the elderly: special considerations for foot ulcer prevention and care. *Ostomy Wound Manage*; 52(9): 50-2, 54, 56(2006).
8. Kloos C, et al. Cognitive function is not associated with recurrent foot ulcers in patients with diabetes and neuropathy. *Diabetes Care*; 32(5): 894-6(2009).
9. Lustman PJ, et al. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care*; 30(3): 459-466(2007).
10. Williams LH, et al. Depression and incident diabetic foot ulcers: a prospective cohort study. *The American Journal of Medicine*; 123:748-754(2010).
11. Cash T. e Pruzinsky T. *Body Image: a handbook of theory, research and clinical practice*. Guilford Press (2004).
12. Brod M. Quality of life issues in patients with diabetes and lower extremity ulcers: patients and care givers. *Qual Life Res*; 7: 365-372 (1998).
13. Ribu L, et al. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. *Quality of Life Research*; 16: 179-189(2007).
14. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. *Diabetes Metab Res Rev*; 17: 246-249. (2001)
15. Willrich A, et al. (2005). Health related quality of life, cognitive function, and depression in diabetic patients with foot ulcer or amputation. A preliminary study. *Foot Ankle Int*; 26(2): 128-34 (2005).
16. Ikem RT, Ikem IC, Ola BA. Relationship between depression, cognitive function and quality of life of Nigerians with diabetic foot ulcers: a preliminary study. *Endocrine Care*; 75-83(2009).
17. Iversen MM, et al. History of foot ulcer increase mortality among individuals with diabetes. *Diabetes Care*; 21:93-99(2009).
18. Vileikyte L, et al. Predictors of depressive symptoms in person with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia*; 52:1265-73 (2009).