



Πρόγνωση Ασθενών με Διαβητικό Πόδι:

Ακρωτηριασμοί και Δεκαετής Επιβίωση

Stephan Morbach¹, Heike Furchert¹, Ute Groblichhoff¹, Heribert Hoffmeier¹, Kerstin Kersten¹, Gerd-Thomas Klauke², Ulrike Klemp², Thomas Roden³, Andrea Icks⁴, Burkhard Haastert⁵, Gerhard Rummenapf⁶, Zulfiqarali G. Abbas^{7,8}, Manish Bharara⁹, David G Armstrong⁹

¹ Department of Diabetes and Angiology, Marienkrankenhaus, Soest, Germany, ² Department of Vascular and Endovascular Surgery, Marienkrankenhaus, Soest, Germany, ³ Center for Diabetology, Werl, Germany; the ⁴Department of Public Health, Faculty of Medicine, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany, ⁵ mediStatistica, Neuenrade, Germany; the ⁶Department of Vascular Surgery, Gefäßzentrum Oberrhein, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Mannheim, Germany ⁷ Department of Medicine, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania, ⁸ Abbas Medical Centre, Dar es Salaam, Tanzania; and the ⁹Department of Surgery, Southern Arizona Limb Salvage Alliance (SALSA), University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Stephan Morbach, s.morbach@mkh-soest.de.

DOI: 10.2337/dc12-0200

ΣΚΟΠΟΣ

Για ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζουν έλκη στο άκρο πόδι, παρατηρείται έλλειψη σχετικών μακροχρόνιων μελετών. Σκοπός της μελέτης ήταν η προοπτική διερεύνηση της επιβίωσης του κάτω άκρου, αλλά και των ίδιων των ασθενών με διαβητικά έλκη σε μια περίοδο παρακολούθησης άνω των 10 ετών.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 247 ασθενείς με διαβητικά έλκη, χωρίς μείζον ακρωτηριασμό, οι οποίοι επισκέφτηκαν ένα διαβητολογικό κέντρο στο διάστημα μεταξύ Ιουνίου 1998 και Δεκεμβρίου 1999 και έμειναν υπό παρακολούθηση μέχρι το Μάιο του 2011. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $68,8 \pm 10,9$ έτη, 58,7% ήταν άνδρες και 55,5% έπασχαν από Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) (Περιφερική Αγγειοπάθεια). Ο χρόνος μέχρι τον πρώτο μείζονα ακρωτηριασμό και η θνησιμότητα αναλύθηκαν με καμπύλες Meier και πολλαπλή παλινδρόμηση Cox.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη φάση της παρακολούθησης υποβλήθηκαν σε μείζονα ακρωτηριασμό 38 ασθενείς (15,4%). Όλοι εκτός από έναν ασθενή, είχαν ιστορικό ΠΑΑ κατά τη συμμετοχή τους στη μελέτη και το 51,4% είχε σοβαρή-Βαριά Αρτηριοπάθεια [δείκτης πίεσης αστραγάλου-βραχίονα $\leq 0,4$]. Η ηλικία (αναλογία κινδύνου αναλογία κινδύνου; [HR] ανά έτος, 1,05 [95% CI, 1,01-1,10]), η αιμοκάθαρση [3,51 [1,02-12,07]] και η ΠΑΑ [35,34 [4,81-259,79]] φάνηκε ότι ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τον πρώτο μείζονα ακρωτηριασμό παράγοντες για τον πρώτο σοβαρό ακρωτηριασμό. Οι αθροιστικές θνησιμότητες τα έτη 1, 3, 5 και 10 ήταν 15,4%, 33,1%, 45,8% και 70,4%, αντίστοιχως. Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη θνησιμότητα ήταν η ηλικία (HR ανά έτος, 1,08 [95% CI, 1,06-1,10]), το αρρεν φύλο ([1,18-2,32]), η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (1,83 [1,25-2,66]), η αιμοκάθαρση [6,43 [3,14-13,16]] και η ΠΑΑ [1,44 [1,05-1,98]].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρότι έχει μειωθεί σημαντικά ο ακρωτηριασμός ασθενών με διαβητικό πόδι, η δεκαετής επιβίωση των ασθενών είναι χαμηλή, ειδικά μεταξύ ασθενών με ΠΑΑ, νεφρική ανεπάρκεια, ή συνδυασμό των δυο.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Διαβητικό Πόδι (ΔΠ) σχετίζεται γενικώς με υψηλό επιπολασμό μικρο- και μακρο-αγγειοπαθειών που οδηγούν σε υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα (1). Παρ' όλη τη σπουδαιότητα του θέματος ελάχιστες πενταετείς μελέτες κοόρτης έχουν πραγματοποιηθεί καταγράφοντας τα ποσοστά ακρωτηριασμών και θνησιμότητας (2-5)

Είναι αξιοσημείωτο το ότι στην βιβλιογραφία εντοπίστηκαν μόνο δυο (2) μελέτες ασθενών με ΔΠ που παρακολούθηθηκαν για 10 χρόνια. Η μια από αυτές τις μελέτες περιέγραψε τα αθροιστικά ποσοστά ακρωτηριασμού και θνησιμότητας μετά τον ακρωτηριασμό ενώ η άλλη μελέτη ανέφερε θνησιμότητα σε ασθενείς με ιστορικό ελκών στο πόδι (χωρίς συγκεκριμένη περιγραφή για την κατάσταση ακρωτηριασμού). Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι, ως εκ τούτου, να αναφερθούν οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον πρώτο ακρωτηριασμό, όπως επίσης η θνησιμότητα σε μια μελέτη κοορών 10 ετών.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στο διάστημα μεταξύ Ιουνίου 1998 και Δεκεμβρίου 1999 παρουσιάστηκαν στο κέντρο μελέτης 247 ασθενείς με νέα διαβητικά έλκη στα πόδια και χωρίς προηγούμενο ακρωτηριασμό. Συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα προοπτική μελέτη και παρακολούθηθηκαν μέχρι τις 31 Μαΐου 2011 ή μέχρι το θάνατό τους.

Εβδομήντα εννέα ασθενείς (32,0%) έλαβαν φροντίδα από τη διαβητολογική ομάδα του κέντρου μελέτης στο σύνολο της περιόδου παρακολούθησης ή μέχρι το θάνατό τους, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε άλλα κέντρα. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας, επισκέπτονταν το κέντρο μελέτης κάθε 3 μήνες και έλαβαν θεραπεία από την ίδια διεπιστημονική ομάδα όταν παρουσίασαν νέες αλλοιώσεις στα άκρα είτε ως εξωτερικοί ασθενείς είτε νοσηλευόμενοι. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία σε άλλα κέντρα, επισκέπτονταν το κέντρο μια φορά ετησίως. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν τη συναινέσή τους, μετά από ενημέρωση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Συμφώνησαν να έρθουν σε επαφή προσωπικά ή επέτρεψαν στους ερευνητές να λάβουν πληροφορίες για τα αποτελέσματά τους από τους συγγενείς ή τους οικογενειακούς ιατρούς τους.

Αξιολόγηση δεδομένων

Ένας διαβητολόγος και μια ειδική νοσηλεύτρια διαβητολογίας έκαναν την αρχική εκτίμηση των ασθενών και ανέλαβαν την παρακολούθησή τους. Το ιστορικό των ασθενών περιλάμβανε δημογραφικά στοιχεία, τύπο και διάρκεια διαβήτη, μικρο- και μακρο-αγγειακές εκδηλώσεις και κάπνισμα. Η φυσική εξέταση περιλάμβανε αντικειμενική εξέταση για περιφερική νευροπάθεια και ΠΑΑ. Η προστατευτική αίσθηση αξιολογήθηκε ξεχωριστά για κάθε πόδι με βαθμονομημένο διαπασών Rydel-Seiffert και μονόνο νήμα 5,07. Η απώλεια προστατευτι-

κής αίσθησης υποτέθηκε ως αποτέλεσμα της νευροπάθειας κατά την αναισθησία στο μονόνο νήμα των 5,07 ή στην αντίληψη δόνησης 4/8 ή χαμηλότερης. Η ΠΑΑ ορίστηκε με το δείκτη πίεσης αστραγάλου-βραχίονα (ABI) < 0,9 με επιπλέον διερεύνηση με διπλό υπερηχογράφημα ή αγγειογραφία. Ο βαθμός σοβαρότητας της ΠΑΑ υποδιαιρέθηκε σύμφωνα με το μετρημένο ABI και ταξινομήθηκε ως ήπια (ABI, 0,7-0,9), μέτρια (ABI, 0,41-0,69) ή σοβαρή (ABI, ≤0,4) (9,10). Οι ασθενείς με μη συμπίεσιμες αρτηρίες λόγω μέσης αρτηριακής σβεστοποίησης (ABI, ≥ 1,31) στους οποίους η ΠΑΑ διαγνώστηκε με τεχνικές απεικόνισης αναλύθηκαν ως έχοντες «μη ταξινομημένη PAD». Η ισχαιμική καρδιακή νόσος ορίστηκε ως η παρουσία ιστορικού στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, οποιουδήποτε θετικού αποτελέσματος καρδιακής εξέτασης ή παθολογικών σημείων στη στεφανιογραφία. Το όποιο επεισόδιο νευρολογικής ανεπάρκειας θεωρήθηκε ως ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. Τέλος, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CRI) ορίστηκε με βάση τη συγκέντρωση κρεατινίνης στον ορό ≥1,5 mg/dL και την εφαρμογή αιμοκάθαρσης-θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (12). Οι ασθενείς που δεν πληρούσαν αυτά τα κριτήρια θεωρήθηκε ότι έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα δημογραφικά στοιχεία, όπως επίσης και η πορεία των ασθενών (ίση, ακρωτηριασμός, επανεμφάνιση ελκών, θάνατος) συλλέχθηκαν με προκαθορισμένο τυποποιημένο πρωτόκολλο. Τα δεδομένα αφορούσαν στον πρώτο μείζονα ακρωτηριασμό και τα ποσοστά θνησιμότητας στα άτομα της μελέτης. Τα αίτια θανάτου συλλέχθηκαν από τα κλινικά ευρήματα προ του θανάτου, από τα πιστοποιητικά θανάτου ή από τη νεκροψία.

Στατιστική ανάλυση

Οι μεταβλητές της γραμμής αναφοράς περιγράφηκαν ανάλογα με τη διανομή τους με μέσους όρους, SD, εύρος ή πίνακες συχνότητας. Ο χρόνος από την εισαγωγή στη μελέτη έως τον πρώτο σοβαρό ακρωτηριασμό και από την εισαγωγή στη μελέτη έως το θάνατο αξιολογήθηκε χωριστά ως λογοκριμένος χρόνος γεγονότων με καμπύλες Kaplan-Meier. Τα δεδομένα των ασθενών λογοκρίθηκαν στην τελευταία παρακολούθηση. Στην περίπτωση της έκβασης του πρώτου μείζονος ακρωτηριασμού, ο θάνατος χωρίς μείζονα ακρωτηριασμό καταχωρήθηκε επίσης ως περίπτωση λογοκρίσιμης. Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου ή οι συχυτικοί παράγοντες και για τις δυο εκβάσεις αναλύθηκαν με μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης Cox. Η υπόθεση αναλογικών κινδύνων αξιολογήθηκε γραφικά με στρωματοποιημένες καμπύλες Kaplan-Meier (δεν φαίνονται όλες). Οι ακόλουθοι παράγοντες συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ως πιθανοί προγνωστικοί ή συχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία, κάπνισμα, διαμονή σε ίδρυμα, το άτομο ζει μόνο του, τύπος διαβήτη, διάρκεια διαβήτη, ισοουλινοθεραπεία (ναι/όχι), νευροπάθεια, σύνδρομο Charcot, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, CRI, αιμοκάθαρση, PAD, ελάσσωνα ακρωτηριασμός πριν τη συμμετοχή στη μελέτη



και πρώτη αλλοίωση στο πόδι (ναι/όχι). Στην αρχή, συμπεριλήφθηκε κάθε παράγοντας ως ανεξάρτητη μεταβλητή σε ένα μοντέλο μονομεταβλητών. Επιλέχθηκαν οι πιο σχετικοί παράγοντες με κατά στάδια και προς τα πίσω επιλογή μεταβλητών (επίπεδο σημαντικότητας για παραμονή, 15%). Τέλος, εφαρμόστηκαν δυο κύρια μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης Cox. Αντί της μεταβλητής PAD ναι/όχι, η ειδικότερη ταξινομημένη μεταβλητή PAD συμπεριλήφθηκε σε εναλλακτικό μοντέλο. Το αποτέλεσμα των μη επιλεγμένων συμμεταβλητών πιο πάνω εκτιμήθηκε σε κάποιες περιπτώσεις με τη συμπερίληψη του παράγοντα επιπλέον στο τελικό μοντέλο και διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ PAD και CRI. Όλα τα στατιστικά τεστ διεξήχθησαν δίπλευρα σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, αν δεν αναφέρεται αλλιώς. Οι στατιστικές αναλύσεις υπολογίστηκαν με το λογισμικό SAS (version 9.3, SAS Institute Inc., Carry, NC).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Πληθυσμός της μελέτης

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη ήταν τα $68,8 \pm 10,9$ έτη (εύρος, 25-91 έτη), η μέση διάρκεια διαβήτη ήταν τα $15,7 \pm 10,5$ έτη (εύρος, 0-53 έτη), το 58,7% των ασθενών ήταν άνδρες και η πλειονότητα έπασχε από διαβήτη τύπου 2 (87,5%). Νευροπάθεια και ΠΑΑ εμφάνισε από την αρχή της μελέτης το 86,2% και 55,5% των ασθενών, αντιστοίχως. Η παρουσία και των δυο παραγόντων κινδύνου διαπιστώθηκε σε 112 άτομα (45,3%). Σαραντά οκτώ ασθενείς με ΠΑΑ (37,2%) πληρούσαν τον ορισμό του σοβαρού σταδίου της νόσου σε τουλάχιστον ένα πόδι.

Επιπλέον, σε 40 ασθενείς (16,2%) οι αρτηρίες ήταν μη συμπιέσιμες λόγω ιατρικής αρτηριακής σβεστοποίησης. Σε 8 ασθενείς με ιατρική σβεστοποίηση αρτηριών, η ΠΑΑ δεν μπορούσε να ταξινομηθεί στη βάση του ABI. Σε 9 ασθενείς (3,6%) δεν ανιχνεύθηκε ούτε νευροπάθεια ούτε ΠΑΑ. Επίσης, σε 29 ασθενείς (11,7%) υπήρχαν στοιχεία ενεργού ή μη ενεργού συνδρόμου Charcot κατά την έναρξη της μελέτης ενώ πενήντα οκτώ ασθενείς (23,5%) πληρούσαν τα κριτήρια της CRI ή λάμβαναν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Πενήντα δυο ασθενείς (21,1%) ήταν ενεργοί καπνιστές (26,9% από τους άνδρες ασθενείς και 12,8% από τις γυναίκες) και 94 ασθενείς (38,1%) ήταν πρώην καπνιστές (51,7% από τους άνδρες ασθενείς και 18,6% από τις γυναίκες). Τέλος, από 51 (20,7%) και 54 (21,9%) ασθενείς αναφέρθηκαν ιστορικά στεφανιαίου επεισοδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου, αντιστοίχως, χωρίς μεγάλες διαφορές στην ηλικία.

Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν τα $5,7 \pm 4,4$ έτη (εύρος, 0,003 – 13,2 έτη), συμπεριλαμβανομένων των επιζώντων και των ασθενών που απεβίωσαν κατά την περίοδο της μελέτης. Η συνολική περίοδος παρακολούθησης ήταν 1.409 ανθρωποέτη.

Πρώτος σοβαρός ακρωτηριασμός στον πληθυσμό της μελέτης

Σε 38 ασθενείς πραγματοποιήθηκε ο πρώτος σοβαρός ακρωτηριασμός κατά την περίοδο παρακολούθησης. Οι αθροιστικές πιθανότητες ενός πρώτου σοβαρού ακρωτηριασμού ήταν 8,7% (5,1-12,4%), 12,5% (8,0-16,9%), 15,9% (10,7-21,0%) και 22,3% (15,3-29,2%) τα έτη 1, 3, 5 και 10, αντιστοίχως (Πίνακας 2). Όλοι εκτός από έναν από τους ανωτέρω ασθενείς είχαν ιστορικό ΠΑΑ κατά την έναρξη της μελέτης και 51,4% είχαν ιστορικό σοβαρής ΠΑΑ στο εν λόγω άκρο. Σε χωριστά μοντέλα μονομεταβλητών παλινδρόμησης Cox, η ηλικία, η αιμοκάθαρση και η ΠΑΑ αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες αύξησης κινδύνου ενώ η νευροπάθεια αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα πρόληψης (Πίνακας 3). Ωστόσο, μετά από την εισαγωγή της ΠΑΑ ως δεύτερης μεταβλητής, η νευροπάθεια δεν αποτελούσε σημαντικό παράγοντα πρόληψης (αναλογία κινδύνου [HR], 0,62, $P = 0,218$). Συνεπώς το εμφανώς προστατευτικό αποτέλεσμα της νευροπάθειας εξηγείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από την απουσία ΠΑΑ. Η ηλικία, η ΠΑΑ, η αιμοκάθαρση και το κάπνισμα επιλέχθηκαν με κατά στάδια και προς τα πίσω επιλογή στην παλινδρόμηση Cox. Η ηλικία (HR ανά έτος, 1,05 [95% CI, 1,01-1,10], $P = 0,023$), η αιμοκάθαρση στη γραμμή αναφοράς (HR, 3,51 [95% CI, 1,02-12,07], $P = 0,046$) και

Πίνακας 1 - Δημογραφικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου και συνοσηρότητες του πληθυσμού της μελέτης

n	247
Ηλικία (έτη)	$68,8 \pm 10,9$
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	$15,7 \pm 10,5$
Άνδρες	145 (58,7)
Διαμονή σε ίδρυμα	14 (5,7)
Ασθενείς που ζούνε μόνοι τους	49 (19,8)
Διαβήτης τύπου 2	216 (87,5)
Θεραπεία ινσουλίνης	164 (66,4)
Νευροπάθεια	213 (86,2)
Σύνδρομο Charcot	29 (11,7)
Ιστορικό στεφανιαίων επεισοδίων (CHD)	51 (20,7)
Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου	54 (21,9)
PAD	137 (55,5)
CRI	49 (19,8)
Αιμοκάθαρση	9 (3,6)
Ενεργοί καπνιστές	52 (21,1)
Πρώην καπνιστές	94 (38,1)
Προηγούμενος ελάσσων ακρωτηριασμός	51 (20,7)
Πρώτη βλάβη στο πόδι	114 (46,2)

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm SD ή n (%).
CHD: στεφανιαία νόσος.



η ΠΑΑ στη γραμμή αναφοράς (35,34 [4,81-259,79], $P < 0,001$) ήταν ανεξάρτητες προγνωστικές μεταβλητές για τον πρώτο σοβαρό ακρωτηριασμό άκρου κατά την παρακολούθηση (Πίνακας 3, μοντέλο 1). Η παρουσία ήπιας ΠΑΑ στη γραμμή αναφοράς αύξησε τον κίνδυνο πρώτου σοβαρού ακρωτηριασμού κατά 20 φορές, η μέτρια ΠΑΑ κατά 34 φορές και η σοβαρή ΠΑΑ κατά 62 φορές (Πίνακας 3, μοντέλο 2) σχετικά με τη μη ύπαρξη ΠΑΑ. Η αναλογία κινδύνου μεταξύ σοβαρής και ήπιας ΠΑΑ ήταν 3,13 (1,11-8,79, $P = 0,03$) και μεταξύ σοβαρής και μέτριας ΠΑΑ ήταν 1,80 (0,84-3,86, $P = 0,13$). Τα μοντέλα που περιλάμβαναν επιπλέον μεταβλητή αλληλεπίδρασης μεταξύ ΠΑΑ και αιμοκάθαρσης δεν απέφεραν αποτελέσματα λόγω του χαμηλού αριθμού περιπτώσεων αιμοκάθαρσης. Οι αντίστοιχες με τις αθροιστικές πιθανότητες καμπύλες Kaplan-Meier του πρώτου μείζονος ακρωτηριασμού στρωματοποιημένες κατά τάξεις ΠΑΑ ήταν η οπτική αναπαράσταση αυτών των αποτελεσμάτων (Σχ. 1Α).

Το φύλο των ασθενών δεν επηρέασε σημαντικά τον κίνδυνο για τον πρώτο σοβαρό ακρωτηριασμό. Δεν υπήρχε στατιστική διαφορά στον κίνδυνο πρώτου σοβαρού ακρωτηριασμού κατά την περίοδο παρακολούθησης μεταξύ των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μικρό ακρωτηριασμό πριν τη συμμετοχή στη μελέτη, όταν ο παράγοντας αυτός συμπεριλήφθηκε ως επιπλέον μεταβλητή (HR, 1,21 [95% CI, 0,56-2,59], $P = 0,630$) στο μοντέλο 1 του Πίνακα 3.

Θνησιμότητα στο πληθυσμό της μελέτης

Μέχρι τις 31 Μαΐου 2011 συνολικά 174 άτομα απεβίωσαν, συμπεριλαμβανομένων 83 (47,7%) ατόμων μετά από καρδιακά επεισόδια, 17 (9,8%) μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, 18 (10,3%) από κακοήθειες, 23 (13,2%) από νεφρικές επιπλοκές και 24 (13,8%) λόγω σπηπτικών επεισοδίων, με πιθανούς και τους συνδυασμούς των αιτιών. Τα σπηπτικά επεισόδια ως αίτια θανάτου ήταν πιο συχνά σε ασθενείς με CRI ή σε εκείνους που υποβάλλονταν σε νεφρική θεραπεία υποκατάστασης, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς προφανή νεφρική διαταραχή (21,3 έναντι 11,0%).

Οι αθροιστικές θνησιμότητες για το σύνολο της κοόρτης τα έτη 1, 3, 5 και 10 ήταν 15,4% (10,9-20,0%), 33,1%

(27,1-39,1%), 45,8% (39,4-52,2%) και 70,4% (64,5-76,4%), αντιστοίχως. Για τους ασθενείς με ΠΑΑ στη γραμμή αναφοράς, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 21,9% (14,8-9,0%), 44,1% (35,5-52,7%), 58,8% (50,2-67,4%) και 81,0 (74,1-88,0), αντιστοίχως (Πίνακας 2).

Στα χωριστά μοντέλα μονομεταβλητών παλινδρόμησης Cox, η ηλικία, η διαμονή σε ίδρυμα, ο διαβήτης τύπου 2, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου, το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, η CRI, η αιμοκάθαρση και η ΠΑΑ αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες αύξησης του κινδύνου ενώ η παρουσία συνδρόμου Charcot σημαντικό προληπτικό παράγοντα (Πίνακας 3). Η ηλικία, το φύλο, η ΠΑΑ, η CRI, η αιμοκάθαρση και το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου επιλέχθηκαν με κατά στάδια προς τα πίσω επιλογή στη παλινδρόμηση Cox. Η διαμονή σε ίδρυμα επιλέχθηκε μόνο στην προς τα πίσω επιλογή, δεν ήταν σημαντική ($P = 0,116$) και δεν συμπεριλήφθηκε στο τελικό μοντέλο. Οι ανεξάρτητες προγνωστικές μεταβλητές για το θάνατο ήταν η ηλικία (HR ανά έτος, 1,08 [95% CI 1,06-1,10], $P = 0,001$), το αρρεν φύλο (1,65 [1,18-2,32], $P = 0,004$), η CRI (1,83 [1,25-2,66], $P = 0,002$), η αιμοκάθαρση (6,43 [3,14-13,16], $P < 0,001$) και η ΠΑΑ (1,44 [1,05-1,98], $P = 0,023$) (Πίνακας 3, μοντέλο 3). Όταν χρησιμοποιήθηκε η διαβαθμισμένη μεταβλητή ΠΑΑ, η σοβαρή ΠΑΑ κυριάρχησε στο σημαντικό συσχετισμό της ΠΑΑ με τον κίνδυνο θανάτου. Εν τούτοις, η συνολική τιμή P για τη μεταβλητή τάξης δεν ήταν σημαντική ($P = 0,065$). Διαπιστώθηκε σημαντική αλληλεπίδραση ($P = 0,023$) μεταξύ ΠΑΑ (ναι/όχι) και CRI με την εισαγωγή μιας μεταβλητής αλληλεπίδρασης στο μοντέλο 3 του Πίνακα 3 (αλλαγμένες HR [95% CI] των κύριων μεταβλητών, ΠΑΑ, 1,72 [1,20-1,44], CRI, 3,25 [1,80-5,85], και αλληλεπίδραση ΠΑΑ και CRI, 0,42 [0,20-0,89]). Αυτό σημαίνει υψηλότερο κίνδυνο στους ασθενείς με μόνο ΠΑΑ ή CRI αλλά χαμηλότερη αναλογία κινδύνου από τις αντίστοιχη αναλογία κινδύνου για ασθενείς με ΠΑΑ και CRI (αναφορά, χωρίς ΠΑΑ, χωρίς CRI). Η αλληλεπίδραση μεταξύ ΠΑΑ και αιμοκάθαρσης δεν ήταν σημαντική.

Οι στρωματοποιημένες κατά ΠΑΑ και νεφρική νόσο καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier παρουσιάζονται στο Σχήμα 1B.

Πίνακας 2 - Αθροιστικές πιθανότητες (με 95% CI) πρώτου μείζονος ακρωτηριασμού ή θανάτου

	Έτος 1	Έτος 3	Έτος 5	Έτος 10
Μείζων ακρωτηριασμός, όλοι οι ασθενείς	8,7 [5,1-12,4]	12,5 [8,0-16,9]	15,9 [10,7-21,0]	22,3 [15,3-29,2]
Θάνατος				
Όλοι οι ασθενείς	15,4 [10,9-20,0]	33,1 [27,1-39,1]	45,8 [39,4-52,2]	70,4 [64,5-76,4]
Ασθενείς χωρίς PAD	7,5 [2,5-12,5]	19,7 [12,2-27,3]	30,2 [21,5-39,0]	57,7 [48,2-67,3]
Ασθενείς με PAD	21,9 [14,8-29,0]	44,1 [35,5-52,7]	58,8 [50,2-67,4]	81,0 [74,1-88,0]

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm SD ή η (%). CHD: στεφανιαία νόσος.



Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάσσων ακρωτηριασμό για προηγούμενη βλάβη στο πόδι δεν παρουσίασαν σημαντική αύξηση πιθανότητας θανάτου κατά την παρακολούθηση (HR, 1,25 [95% CI, 0,85-1,83], $P = 0,258$) (επιπλέον συμμεταβλητή στο μοντέλο 3 του Πίνακα 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν πως παρ' ότι έχει μειωθεί σημαντικά ο ακρωτηριασμός ασθενών με διαβητικό πόδι, η δεκαετής επιβίωση των ασθενών είναι χαμηλή, ειδικά μεταξύ ασθενών με ΠΑΑ, νεφρική ανεπάρκεια ή συνδυασμό των δυο. Σύμφωνα με αυτά που είναι γνωστά, αυτή είναι η πρώτη αναφορά στην ιατρική βιβλιογραφία που έχει εξεταστεί όχι μόνο ο κίνδυνος του μείζονος ακρωτηριασμού, αλλά και η θνησιμότητα σε ασθενείς που παρακολουθήθηκαν πάνω από μια δεκαετία.

Η κοόρτη ήταν αξιοσημείωτα πανομοιότυπη στην ηλικία των ασθενών και τον υψηλό επιπολασμό της ΠΑΑ, με άλλες ευρωπαϊκές κοόρτες που μελετήθηκαν για τα αποτελέσματα της νόσου του διαβητικού ποδιού σε μικρότερες (13-15) ή μεγαλύτερες (≥ 5 έτη) (2-5,16) περιόδους παρακολούθησης. Σε συνάρτηση με άλλες μελέτες, παρατηρήσαμε την επικράτηση των ανδρών ασθενών στην κοόρτη μας (58,7%), που όμως ήταν μικρότερη συγκριτικά με άλλες μελέτες (3-5, 13, 16-18).

Μεταξύ των ασθενών της μελέτης, το 15,4% είχε πρώτο σοβαρό ακρωτηριασμό κατά την παρακολούθηση. Η απώλεια άκρου παρατηρήθηκε σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με ιστορικό ΠΑΑ στην έναρξη της μελέτης. Διαπιστώθηκε ανεξάρτητος συσχετισμός μεταξύ ΠΑΑ και ακρωτηριασμού και σε άλλες μακροπρόθεσμες μελέτες (3-5), όμως όλες αυτές οι μελέτες συνδυάζαν μείζονες και ελάσσονες ακρωτηριασμούς και δεν ανέλυαν αποκλειστικά το μείζων ακρωτηριασμό. Σε μια μελέτη που διερευνούσε μια μεγάλη κοόρτη ασθενών με διαβητικό πόδι ($n = 1.088$) που λάμβαναν θεραπεία σε ειδικά κέντρα σε 10 διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες, το ποσοστό μείζονος ακρωτηριασμού στους ασθενείς με ΠΑΑ κατά τη διάρκεια μιας 12μηνιαίας παρακολούθησης ήταν 8%, συγκριτικά με το 2% στους ασθενείς χωρίς ΠΑΑ ($P < 0,001$) (13).

Περισσότερο από το 50% των ατόμων στη μελέτη που υποβλήθηκαν σε πρώτο μείζονα ακρωτηριασμό είχαν ιστορικό σοβαρής ΠΑΑ. Η αθροιστική πιθανότητα του πρώτου μείζονος ακρωτηριασμού σχετιζόταν ισχυρά με τη σοβαρότητα προγενέστερης ΠΑΑ. Καμία από τις άλλες τρεις μακροπρόθεσμες μελέτες δεν παρείχε σαφή στρωματοποίηση της σοβαρότητας της ΠΑΑ. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι στην αναφορά των Ghanassia et al. (5), οι οποίοι παρακολούθησαν 84 από τους 95 νοσηλευόμενους ασθενείς με έλκη στο πόδι (95%) για 6,5 έτη μετά από το εξιτήριο, η στένωση ιγνυακής αρτηρίας ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ακρωτηριασμού (αναλογία κινδύνου, 2,67 [95% CI, 1,34-

10,07], $P \leq 0,01$), ως πιθανός δείκτης για πιο περιφερική και ενδεχομένως πιο σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσο. Σε δυο άλλες πρόσφατες δημοσιεύσεις, η σοβαρή ΠΑΑ (πίεση αστραγάλου ≤ 50 mm Hg ή πίεση δακτύλων ποδιού ≤ 30 mm Hg) αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα αυξημένου κινδύνου για μείζων ακρωτηριασμό σε διαβητικούς ασθενείς με νευροϊσχαιμικά ή ισχαιμικά έλκη ποδιών (14,20).

Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης την περίοδο της εισαγωγής στη μελέτη (HR, 3,51 [95% CI, 1,02-12,07], $P = 0,046$) αποτέλεσε ανεξάρτητη προγνωστική μεταβλητή για πρώτο σοβαρό ακρωτηριασμό κατά την παρακολούθηση στη μελέτη μας. Στη μελέτη EURODIABE (Eurorean Study Group on Diabetes and the Lower Extremity), η παρουσία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (οριζόμενη ως εξάρτηση από αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση ή προηγούμενη διαδικασία νεφρικής μεταμόσχευσης) αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της έλλειψης της ίασης (λόγος πιθανοτήτων, 2,51 [95% CI, 1,41-4,48], $P = 0,002$) και αυτό ίσχυε για τους ασθενείς με και χωρίς PAD (13). Εντούτοις, ο μείζων ακρωτηριασμός σε αυτήν την ανάλυση δεν ήταν κάποιο συγκεκριμένο αναλυμένο καταληκτικό σημείο. Επιπλέον, στην εργασία των Gershater et al. (14), η ουραιμία σχετιζόταν σημαντικά με το μείζων ακρωτηριασμό σε ασθενείς με νευροϊσχαιμικά και ισχαιμικά έλκη (2,43 [1,33-4,45], $P = 0,004$) όπως επίσης με ελάσσονες ή μείζονες ακρωτηριασμούς σε ασθενείς με νευροπαθητικά έλκη (2,62 [1,39-4,96] $P = 0,003$). Εν τούτοις, αμφότερες μελέτες είχαν μικρές περιόδους παρατήρησης. Στην μελέτη των Ghanassia et al. (5) με την 6,5 ετών παρακολούθηση σε 62 ασθενείς χωρίς προγενέστερο ακρωτηριασμό μετά από ανάλυση πολυμεταβλητών, μόνο η διαβητική νευροπάθεια παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του πρώτου ακρωτηριασμού (αναλογία κινδύνου, 6,00 [95% CI, 1,62-22,21], $P < 0,01$). Οι συντάκτες των άλλων μακροπρόθεσμων μελετών είτε δεν διερεύνησαν τη νεφρική διαταραχή ως παράγοντα επιρροής για σοβαρό ακρωτηριασμό (4) είτε αποφάσισαν ότι ο πιθανός συσχετισμός με τις μεταβλητές αναφοράς δεν θα είναι σημαντικός λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών σοβαρό ακρωτηριασμού στη μελέτη (3).

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες (2-5, 7, 8, 13-17, 20, 21) έχει αναφερθεί επανειλημμένα η υπέρμετρη θνησιμότητα στους ασθενείς με νόσο του διαβητικού ποδιού στην περίοδο παρατήρησης διάφορης διάρκειας. Ωστόσο, τα δημοσιευμένα αποτελέσματα είναι δύσκολο να συγκριθούν, λόγω του ότι κάποιες μελέτες περιγράφουν θάνατο χωρίς ίαση διακριτού διαβητικού έλκους στο πόδι ως καταληκτικό σημείο (13,14,18), ενώ άλλες αναφέρουν αθροιστική θνησιμότητα 1, 3 ή 5 έτη μετά από τη συμμετοχή των ασθενών στη μελέτη (2,4,16-18). Ο θάνατος πριν από ίαση του αρχικού έλκους παρατηρήθηκε στο 5,8% των περιστατικών μας, το οποίο είναι παρόμοιο με τα αποτελέσματα της μελέτης EURODIABE

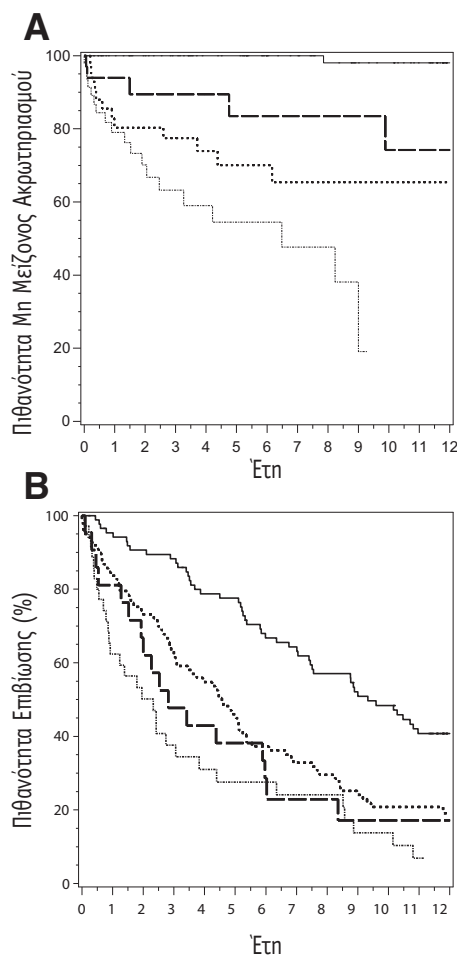


Πίνακας 3 - Μοντέλα ανάλυσης μονομεταβλητών και πολλαπλής παλινδρόμησης Cox του συσχετισμού μεταξύ μεταβλητών και μείζονος ακρωτηριασμού ή θανάτου

Μεταβλητή	Εάντασβ					
	Ανάλυση μονομεταβλητών	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Ανάλυση μονομεταβλητών	Μοντέλο 3	Μοντέλο 4
Ηλικία (μονάδα 1 έτους)	1,05 (1,01-1,08)*	1,05 (1,01-1,10)*	1,03 (0,99-1,08)	1,07 (1,05-1,09)*	1,08 (1,06-1,10)*	1,08 (1,06-1,10)*
Φύλο (άρρεν/ θήλυ)	1,31 (0,67-2,57)	1,28 (0,58-2,80)	1,15 (0,52-2,58)	1,11 (0,82-1,50)	1,65 (1,18-2,32)*	1,61 (1,15-2,26)*
Διαμονή σε ίδρυμα	0,68 (0,09-4,96)	-	-	2,69 (1,51-4,78)*	-	-
Το άτομο μένει μόνο	0,40 (0,14-1,12)	-	-	0,70 (0,47-1,03)	-	-
Διαβήτης τύπου 2 (ναι/όχι)	2,85 (0,68-11,87)	-	-	1,83 (1,08-3,12)*	-	-
Διάρκεια διαβήτη	0,99 (0,96-1,02)	-	-	1,00 (0,98-1,01)	-	-
Θεραπεία ινσουλίνης	0,89 (0,46-1,72)	-	-	1,01 (0,74-1,37)	-	-
Νευροπάθεια	0,44 (0,21-0,94)*	-	-	0,73 (0,48-1,10)	-	-
Σύνδρομο Charcot	0,55 (0,17-1,79)	-	-	0,41 (0,23-0,74)*	-	-
Ιστορικό CHD	0,87 (0,36-2,09)	-	-	1,59 (1,11-2,28)*	-	-
Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου	1,05 (0,46-2,38)	-	-	1,82 (1,30-2,55)*	1,40 (0,99-1,97)	1,38 (0,98-1,96)
PAD	43,95 (6,03-320,99)*	35,34 (4,81-259,79)*	-	1,99 (1,46-2,71)*	1,44 (1,05-1,98)*	-
Ήπια PAD	-	-	19,73 (2,30-169,52)*	-	-	1,12 (0,68-1,84)
Μέτρια PAD	-	-	34,29 (4,42-266,19)*	-	-	1,37 (0,91-2,06)
Σοβαρή PAD	-	-	61,71 (7,98-477,12)*	-	-	1,77 (1,18-2,66)*
Μη ταξινομημένη PAD	-	-	17,45 (1,02-298,64)*	-	-	1,83 (0,73-4,57)
CRI	1,60 (0,76-3,39)	-	-	1,74 (1,21-2,50)*	1,83 (1,25-2,66)*	1,91 (1,30-2,81)*
Αμμοκάθαρση	4,13 (1,25-13,69)*	3,51 (1,02-12,07)*	3,69 (1,03-13,18)*	3,86 (1,95-7,65)*	6,43 (3,14-13,16)*	6,07 (2,82-13,06)*
Κάπνισμα (ναι/όχι)	1,69 (0,84-3,42)	1,94 (0,87-4,31)	1,68 (0,73-3,86)	1,06 (0,78-1,44)	-	-
Προηγούμενος ελάσσωσ ακρωτηριασμός	1,42 (0,67-3,01)	-	-	1,40 (0,98-2,01)	-	-
Πρώτο έλκος ποδιού	0,74 (0,39-1,42)	-	-	1,10 (0,82-1,48)	-	-

Όλα τα δεδομένα είναι HR (95% CI).

*P <0,05. CHD: στεφανιαία νόσος, α: n = 247, 38 μείζονες ακρωτηριασμοί. β: n = 247, 174 θάνατοι.



Σχήμα 1 - A: Σχετικότητα της παρουσίας και της σοβαρότητας της PAD για την αθροιστική πιθανότητα πρώτου μείζονος ακρωτηριασμού. Για την αποφυγή πολυπλοκότητας, η PAD που δεν ταξινομείται λόγω διάμεσης αρτηριακής σβεστοποίησης δεν παρουσιάζεται ($n = 8$, μόνο 1 επεισόδιο πρώτου μείζονος ακρωτηριασμού). Η υψηλότερη καμπύλη αντιπροσωπεύει τη μη ύπαρξη PAD, η δεύτερη καμπύλη αντιπροσωπεύει την ήπια PAD, η τρίτη καμπύλη αντιπροσωπεύει τη μέτρια PAD και η χαμηλότερη καμπύλη αντιπροσωπεύει τη σοβαρή PAD. B: Σχετικότητα της παρουσίας ή απουσίας PAD, προχωρημένη νεφρική νόσος ή συνδυασμός και των δυο για την αθροιστική πιθανότητα θανάτου. Η υψηλότερη καμπύλη αντιπροσωπεύει τη μη ύπαρξη PAD και τη μη ύπαρξη νεφρικής νόσου, η δεύτερη καμπύλη αντιπροσωπεύει την ύπαρξη νεφρικής νόσου και τη μη ύπαρξη PAD, η τρίτη καμπύλη αντιπροσωπεύει την ύπαρξη PAD και τη μη ύπαρξη νεφρικής νόσου και η χαμηλότερη καμπύλη αντιπροσωπεύει την ύπαρξη PAD και νεφρικής νόσου.

(6,0%) [13]. Από τη Σουηδία [14] και από το Ηνωμένο Βασίλειο [18] αναφέρονται κάπως υψηλότερες συχνότητες, με τους Gershtater et al. [14] να περιλαμβάνουν ασθενείς που αποβίωσαν με κολοβώματα που δεν είχαν ιαθεί μετά από μείζονες ακρωτηριασμούς, ενώ η δική μας μελέτη και η EURODIALE θεώρησε το γεγονός του μείζονος ακρωτηριασμού ως οριστικό καταληκτικό σημείο.

Η ενός έτους θνησιμότητα της παρούσας μελέτης ήταν στο ίδιο εύρος με τα δεδομένα που αναφέρονται από το Nottingham [18] (15,9 και 16,7, αντιστοίχως), ενώ η πενταετής θνησιμότητα ήταν συγκρίσιμη με τις αναφορές των Moulík et al. [4] και των Young et al. [17] (45,8% έναντι 44 και 48,0%, αντιστοίχως). Τα δεδομένα θνησιμότητας κατά τη 10ετή περίοδο παρακολούθησης δημοσιεύτηκαν μόνο σε δυο ιατρικές αναφορές μέχρι τώρα. Οι Izumi et al. [7] μελέτησαν 277 ασθενείς που τους έγιναν ακρωτηριασμοί μεταξύ του 1993 και 1997, παρακολουθώντας τους για 10 έτη (έως το 2003). Ανέφεραν εγκεφαλοαγγειακά, καρδιαγγειακά και νεφρικά νοσήματα τελικού σταδίου ως ισχυρά συσχετισμένα με το θάνατο στα άτομα που τους γίνονταν περιφερικοί ακρωτηριασμοί. Στα άτομα που έγιναν ακρωτηριασμοί υψηλού επιπέδου, μόνο η στεφανιαία νόσος σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Επιπλέον, τα άτομα με ακρωτηριασμούς υψηλού επιπέδου διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου απ' ότι εκείνοι με ακρωτηριασμούς χαμηλού επιπέδου. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν την παρατήρηση της χαμηλής επιβίωσης μετά από σοβαρό ακρωτηριασμό σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη που αναφέρεται από μελέτες με βραχύτερες περιόδους παρακολούθησης [22-24]. Παρ' όλα αυτά, στη μελέτη των Izumi et al. [7] παρακολούθησε αποκλειστικά τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό κάτω άκρων, δεν είχαν όλοι οι ασθενείς την ευκαιρία να ολοκληρώσουν τη 10ετή παρακολούθηση και η 10ετής θνησιμότητα δεν δηλώθηκε. Οι Iversen et al. [8] χρησιμοποίησαν δεδομένα του 1995-1997 από τη μελέτη HUNT 2 για να αξιολογήσουν τη θνησιμότητα μεταξύ ατόμων με διαβήτη που παρουσίασαν ή όχι διαβητικό έλκος στο πόδι. Τα άτομα που είχαν έλκος ($n = 155$) διέτρεχαν 2,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς κατά την περίοδο της 10ετούς παρακολούθησης (49,0% έναντι 35,2%), με την ηλικία, το αρσενικό φύλο και το κάπνισμα να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες συμμεταβλητών. Το μέγεθος της υπέρμετρης θνησιμότητας ισούται με εκείνο που παρατηρήθηκε μετά από 3 έτη παρακολούθησης στους σουηδικούς ασθενείς που ιάθηκαν με έλκη διαβητικού ποδιού [2,35 φορές), αλλά είναι σημαντικά χαμηλότερη από την 3ετή τιμή για εκείνους με ακρωτηριασμό στην ίδια μελέτη (3,94 φορές) [2]. Η 10ετής αθροιστική θνησιμότητα που αναφέρουν οι Iversen et al. [8] στη μελέτη τους είναι επίσης αρκετά χαμηλότερη από τον αριθμό της δικής μας μελέτης (70,4%). Η διαφορά μπορεί να οφείλεται σε πιθανή υποεκτίμηση του κινδύνου θνησιμότητας στη μελέτη HUNT 2 λόγω του σχεδιασμού της. Οι συγγραφείς δήλωσαν ότι τα διαβητικά άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στο ερωτηματολόγιο για τα έλκη του ποδιού ανέφεραν πιο προχωρημένη νόσο. Επιπλέον, οι διαδικασίες συμμετοχής των ασθενών στη μελέτη κατέστησαν δύσκολο για τα άτομα που δεν μπορούσαν να βγουν από το σπίτι ή τα άτομα που νοσηλεύονταν να συμμετέχουν, το οποίο ενδεχομένως να οδήγησε σε έναν μειωμένο αριθμό ηλικιωμένων με ιστορικό ελκών στο πόδι ή ακρωτηριασμό στη μελέτη συγκριτικά με άλλες μελέτες [2,21].

Εκτός από το εύρος (HR ανά έτος, 1,08), το αρσενικό φύλο, (HR, 1,65 [95% CI, 1,18-2,32], $P = 0,004$), η αιμοκάθαρ-



ση (6,43) και η PAD (1,44) αποτέλεσαν ανεξάρτητες προγνωστικές μεταβλητές για το θάνατο στη μελέτη μας. Αναφορικά με τη CRI, το αποτέλεσμα αυτό ήταν σε συνοχή με εκείνα δυο άλλων μακροχρόνιων μελετών που ανέλυσαν τη μεταβλητή αυτή: οι Ghanassia et al. (5) διαπίστωσαν ότι η νεφρική διαταραχή (αναλογία κινδύνου, 4,57 [95% CI, 1,1-19,4], $P < 0,05$) να είναι ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας στην ανάλυση πολυμεταβλητών (5) και στην εργασία των Faglia et al. (3) η νεφρική διαταραχή αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα θανάτου στην ανάλυση μονομεταβλητών (HR, 2,57 [95% CI, 1,22-5,41], $P = 0,013$) αλλά δεν επιβεβαιώθηκε στην ανάλυση πολυμεταβλητών. Αντιθέτως, οι Ghanassi et al. (5) δεν ανέφεραν στατιστικό συσχετισμό της PAD ως προγνωστικό παράγοντα θανάτου, ενώ ο Faglia διαπίστωσε ανεξάρτητο συσχετισμό του ABI $\leq 0,5$ [2,29 [1,29-4,08], $P = 0,005$] που επιβεβαιώθηκε από την ανάλυση πολυμεταβλητών. Αυτό είναι σε συνοχή με τα δικά μας ευρήματα, δηλαδή ότι η σοβαρή PAD (ABI $\leq 0,4$) κυριαρχεί στο σημαντικό συσχετισμό της PAD με τον κίνδυνο θανάτου όταν χρησιμοποιούνται διαβαθμισμένες μεταβλητές PAD. Ο αυξημένος κίνδυνος μεταξύ θανάτου ασθενών με ιστορικό ελκών διαβητικού ποδιού και η συσχέτισή του με χαμηλό ABI έχει περιγραφεί πρόσφατα και για ασιατικό πληθυσμό (25).

Σε αντιστοιχία με τη μελέτη μας, το αρσενικό φύλο ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στη 10ετή μελέτη των Iversen et al. (8). Παρ' όλο που τρεις από τις άλλες μακροχρόνιες μελέτες δεν αναφέρουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων για τη θνησιμότητα (2,4,5), οι Faglia et al. (3) διαπίστωσαν ότι το θηλυκό φύλο σχετίζεται ανεξάρτητα με το θάνατο (HR, 1,96 [95% CI, 1,08-3,56], $P = 0,027$). Λόγω του ότι η ασυμφωνία στην ηλικία μεταξύ ανδρών και γυναικών στη μελέτη αυτή ήταν συγκρίσιμη με εκείνη μεταξύ των δικών μας ασθενών (62,0 έναντι 67,2 έτη και 66,5 έναντι 72 έτη, αντιστοίχως), αυτή η αντιθετική παρατήρηση για την ηλικία παραμένει ανεξήγητη μέχρι στιγμής.

Περισσότεροι από τους μισούς θανάτους της μελέτης μας προήλθαν από καρδιο- και εγκεφαλο-αγγειακά επεισόδια. Η παρατήρηση αυτή είναι σε πλήρη συνάρτηση με τις πληροφορίες που δίδονται σε άλλες ευρωπαϊκές μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση (2-5,8,16). Αντιθέτως, οι μελέτες για τη θνησιμότητα των ασθενών με έλκη διαβητικού ποδιού σε ανεπτυγμένες και νέο-ανεπτυγμένες χώρες αναφέρουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θανάτων από σπηκτικά επεισόδια (26). Η νευροπάθεια από μόνη της είναι γνωστό ότι σχετίζεται σημαντικά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (27-29). Είναι αξιοσημείωτο ότι στη μελέτη μας η νευροπάθεια δεν σχετιζόταν σημαντικά με το θάνατο. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί πιθανώς από δυο παράγοντες: 1) σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν κλινικά σημαντική νευροπάθεια κατά την εισαγωγή στην κοόρτη και 2) δεν διερευνήσαμε συγκεκριμένα την καρδιαγγειακή θνησιμότητα αλλά τη

θνησιμότητα από όλα τα αίτια.

Το κύριο πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι η σχεδόν ολοκληρωμένη παρακολούθηση σε μια μεγάλη περίοδο παρατήρησης, 13,2 ετών. Μόνο 20 ασθενείς (8,1%) δεν ήταν δυνατό να παρακολουθηθούν πριν από το θάνατό τους ή το τέλος της περιόδου παρατήρησης. Η συγκρισιμότητα με άλλες μελέτες που διερευνούσαν τα αποτελέσματα της νόσου του διαβητικού ποδιού αναφορικά με σχετικές δημογραφικές μεταβλητές και παράγοντες κινδύνου ίσως αποτελεί ένα ακόμα πλεονέκτημα.

Τα ενδεχόμενα σφάλματα αρνητικής επιλογής πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη όταν αναλύονται οι κοόρτες από ειδικά κέντρα φροντίδας διαβητικού ποδιού. Είναι αναμενόμενο ο αριθμός των πιο επιφανειακών ελκών νευροπαθητικής προέλευσης να θεραπεύονται επιτυχώς στην πρωτοβάθμια περίθαλψη χωρίς να είναι απαραίτητη η επίσκεψη σε ειδικό κέντρο φροντίδας του διαβητικού ποδιού. Συνεπώς, η κοόρτη μας θα πρέπει να είναι τυπική για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου σε ειδικά κέντρα, αλλά όχι για ολόκληρο το διαβητικό πληθυσμό. Επιπλέον, η επικράτηση των ανδρών ήταν λιγότερο εμφανής στην κοόρτη μας απ' ό,τι σε άλλες αναφερόμενες μελέτες.

Συνοπτικά, τα δεδομένα από την παρούσα διαχρονική μελέτη τονίζουν ότι η διατήρηση των άκρων σήμερα αποτελεί κανόνα και όχι εξαίρεση, ακόμα και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με διαβήτη. Εν τούτοις, η μακροχρόνια επιβίωση παραμένει χαμηλή, πιθανώς λόγω των μυριάδων συννοσηροτήτων στους ασθενείς των οποίων η πρώτη επίσκεψη σε μια πολυεπιστημονική κλινική ήταν για την εμφάνιση διαβητικού έλκους στο πόδι. Οι προσπάθειες που γίνονται ώστε να αξιολογηθούν και να ανιχνευτούν αυτοί οι ασθενείς νωρίτερα στις κλινικές αυτές ενδεχομένως να αποδειχθεί ωφέλιμες, όχι μόνο στην αποτροπή του ακρωτηριασμού, αλλά και στην επακόλουθη επιμήκυνση της ζωής.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-1724
2. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Longterm prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med* 1993;233:485-491
3. Faglia E, Favales F, Morabito A. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993: a 6.5-year follow-up. *Diabetes Care* 2001;24:78-83
4. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 2003;26:491-494
5. Ghanassia E, Villon L, Thuan Dit Dieudonné JF, Boegner C, Avignon A, Sultan A. Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers: a 6.5-year follow-up study. *Diabetes Care* 2008;31:1288-1292
6. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB. Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation: a 10-year observation. *Diabetes Care* 2006; 29:566-570
7. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB, Lavery LA. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation.



- Diabetes Res Clin Pract 2009;83:126–131
8. Iversen MM, Tell GS, Riise T, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care* 2009;32:2193–2199
 9. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621
 10. Chantelau E, Lee KM. Ankle/arm pressure index in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37:223
 11. Morbach S, Lutale JK, Viswanathan V, et al. Regional differences in risk factors and clinical presentation of diabetic foot lesions. *Diabet Med* 2004;21:91–95
 12. Morbach S, Quante C, Ochs HR, Gaschler F, Pallast JM, Knevels U. Increased risk of lower-extremity amputation among Caucasian diabetic patients on dialysis. *Diabetes Care* 2001;24:1689–1690
 13. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008;51:747–755
 14. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:398–407
 15. Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds ME, Ismail K. Risk factors associated with adverse outcomes in a population-based prospective cohort study of people with their first diabetic foot ulcer. *J Diabetes Complications* 2007;21:341–349
 16. Winkley K, Sallis H, Kariyawasam D, et al. Five-year follow-up of a cohort of people with their first diabetic foot ulcer: the persistent effect of depression on mortality. *Diabetologia* 2012;55:303–310
 17. Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995–2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2008;31:2143–2147
 18. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 2006;29:1784–1787
 19. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:453–460
 20. Apelqvist J, Elgzyri T, Larsson J, Löndahl M, Nyberg P, Thörne J. Factors related to outcome of neuroischaemic/ischemic foot ulcer in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2011; 53:1582–1588, e2
 21. Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabet Med* 1996;13:967–972
 22. Subramaniam B, Pomposelli F, Talmor D, Park KW. Perioperative and long-term morbidity and mortality after above-knee and below-knee amputations in diabetics and nondiabetics. *Anesth Analg* 2005; 100:1241–1247
 23. Tentolouris N, Al-Sabbagh S, Walker MG, Boulton AJ, Jude EB. Mortality in diabetic and non diabetic patients after amputations performed from 1990 to 1995: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 2004;7: 1598–1604
 24. Icks A, Scheer M, Morbach S, et al. Time dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation: survival in a population based 5-year cohort in Germany. *Diabetes Care* 2011;34:1350–1354
 25. Junrungsee S, Kosachunhanun N, Wongthanee A, Rerkasem K. History of foot ulcers increases mortality among patients with diabetes in Northern Thailand. *Diabet Med* 2011;28:608–611
 26. Morbach S, Gröblichhoff U, Schulze H, et al. All-cause mortality after diabetes related amputation in Barbados: a prospective case-control study: response to Hambleton et al. *Diabetes Care* 2009;32: e100; author reply e101
 27. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLADR4. *Diabetologia* 1998;41:1253–1262
 28. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients - a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 2000;53:519–523
 29. Chammas NK, Hill RL, Foster AV, Edmonds ME. Is neuropathic ulceration the key to understanding increased mortality due to ischaemic heart disease in diabetic foot ulcer patients? A population approach using a proportionate model. *J Int Med Res* 2002;30:553–559