

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

COMORBIDITATS I MESURA DE QUALITAT DE VIDA EN EL PACIENT AMB PEU DIABÈTIC EN DIFERENTS SITUACIONS CLÍNiques

Tesis doctoral presentada per: Montserrat Dòria Cervós

Per optar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona

Aquesta tesi ha estat dirigida pel Dr. Dídac Mauricio Puente i la Dra. Marta Hernández García, i ha estat tutoritzada pel Dr. Manel Puig Domingo

Programa de Doctorat en Medicina - Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2023

AGRAÏMENTS

Al Dr. Dídac Mauricio per dirigir aquesta tesi confiar i comptar amb mi, compartir projectes, ser estricte i generós alhora. Per creure en la multidisciplinarietat d'una manera ferma i ser el millor exemple d'on poden arribar el talent i l'esforç plegats. Gràcies per no defallir i pel teu constant suport.

A la Dra. Hernández per les seves valuoses aportacions i correccions, per fer més senzilla la feina i per la seva indiscutible tenacitat. Gràcies per acceptar ser codirectora.

Al Jesús Gaitán per donar-me una de les meves primeres oportunitats de conèixer de primera mà el peu diabètic. La seva aportació de coneixements, l'incorporar-me al treball en equip i la seva confiança en mi han estat claus en la meva trajectòria professional.

Al Dr. Escudero per transmetre'm la seva expertesa en la detecció i tractament de la malaltia arterial perifèrica en els meus inicis. Tot un referent a nivell clínic i humà.

A tots els companys i companyes del servei d'Endocrinologia i Nutrició amb els que vaig compartir el meu pas per l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. No es pot desenvolupar un projecte amb més suport i més recolzament del que em vàreu proporcionar, sou una empremta inesborrable.

A la Lola Martínez per compartir tantes hores de feina plegades i un exemple d'altruisme en estat pur. Un referent de lluita i valentia diària.

A la Pilar Ibars per la seva visió ampla sobre cures, per ser una companya inoblidable. Gràcies per compartir coneixement, experiències i eixamplar la meva mirada.

A la Dra. Fernández i tot l'equip del servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, per facilitar l'accés a les exploracions, aportar dades i coneixements a aquest treball. Amb vosaltres he tingut l'oportunitat d'endinsar-me en la nefropatia diabètica.

A la Dra. Betriu i la Dra. Belart per facilitar-me l'accés, ajudar-me en la recopilació de dades i tractar-me com si fos part de la família a Sistemes Renals.

Al Dr. Puig per acceptar fer de tutor, ser un referent en el món de la investigació clínica i salvar contratemps.

A tots els companys de la Unitat Polivalent d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Germanes Trias i Pujol per permetre'm participar en els seus projectes en recerca en peu diabètic.

A tots els companys i companyes que formen part de les publicacions, per les seves aportacions i col·laboració desinteressada.

A tot l'equip humà que està desenvolupant el Programa de Peu Diabètic a l'Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau gràcies per tot l'esforç i dedicació. Espero que puguem fer encaixar el trencaclosques

A la Dra. Gortazar....quina sort trobar-nos, espero aprendre i compartir projectes amb tu durant molt i molt de temps. Urre garbia zara.

Als Doctors JMR's del serveis de Cirurgia Vasculard i Traumatologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau em sento afortunada de ser companya vostra, sou simplement brillants.

A la meva millor companya d'universitat Oliva Martínez que malauradament va morir fa pocs anys. Per compartir una època inoblidable de la meua vida.

A la Salomé, per compartir orígens, feina bones i males estones...i permetre'm gaudir del teu infinit optimisme.

A la Sònia, la Laura, la Teresa i el Pol per ser uns excel·lents i impecables companys de feina.

A l'Esmeralda Castelblanco per ajudar-me tant a organitzar les dades i pels seus consells en recerca.

A la Mònica Gratacós per fer lluir els articles...

A la Dra. Torreguitart per ser una excel·lent cirurgiana amb una dedicació impagable i millor companya i amiga.

A la Núria Sans per introduir-me en el món de les bases de dades.

A la Dra. Cadefau per ser la meva millor metgessa de família i permetre'm ser amiga VIP.

A les PAM'sper tots els increïbles moments viscuts.

A tota la meva família més propera, que són un pilar fonamental de la va vida i projectes.

A la Joana i el Xavi, per ser els puntals incondicionals, acompanyar-me i compartir aquesta manera meva d'entendre la vida tant arrelada a la feina, la natura, i per entendre el meu tarannà incansable.

A la meva mare, pel seu suport, compressió i ajuda un dia darrera l'altre sense excepció, ets essencial per a dur a terme aquesta fita i tantes d'altres....

Al meu pare, per lliscar, rodar, córrer, caminar i remar amb cos i ment al meu costat. A la meva germana simplement per ser-hi i compartir.

Al Pirineu on he medrat i medro territori indòmit, llar de feres d'essència orca, esquerpa, expectant, observadora i alhora intuïtiva.

Als pacients amb diabetis amb úlceres als peus que confien i valoren la nostra tasca, tot i que els esforços i la dedicació no sempre donen els resultats que voldríem.

ABREVIACIONS

DFS-SF: *Diabetic Foot Ulcer Scale-short form*

HD: Hemodiàlisi

HTA: Hipertensió arterial

IDF: *International Diabetes Federation*

IWGDF: *International Working Group on the Diabetic Foot*

MACE: *Major adverse cardiovascular events*

MRT: Malaltia renal terminal

MVP: Malaltia vascular perifèrica

NAC: Neuroartropatia de Charcot

ND: Neuropatia diabètica

QDV: Qualitat de vida

RD: Retinopatia diabètica

TSR: Tractament substitutiu renal

UPD: Úlcera de peu diabètic

ÍNDIX

RESUM.....	1
SUMMARY.....	4
1. INTRODUCCIÓ.....	7
1.1. LA DIABETIS MELLITUS.....	8
1.2. COMPLICACIONS MACROVASCULARS DE LA DIABETIS MELLITUS.....	9
1.3. COMPLICADIONS MICROVASCULARS DE LA DIABETIS MELLITUS.....	11
1.4. EL PEU DIABÈTIC.....	16
1.4.1. DEFINICIÓ.....	16
1.4.2. FISIOPATOLOGIA.....	16
1.4.3. CLASSIFICACIONS.....	18
1.4.4. MANEIG.....	19
1.4.5. QUALITAT DE VIDA.....	20
2. JUSTIFICACIÓ.....	23
3. HIPÒTESI.....	25
4. OBJECTIUS.....	27
5. METOLOGIA.....	29
5.1. EL PEU DIABETIC EN PERSONES AMB DIABETIS EN TRACTAMENT SUBSTITUTIU RENAL	30

5.1.1. PREVALENÇA DE PEU DIABÈTIC EN LES PERSONES AMB DIABETIS I TRACTAMENT SUBSTITUITU RENAL.....	30
5.1.1.1 DISSENY DE L'ESTUDI.....	30
5.1.1.2 RECOLLIDA DE DADES.....	30
5.1.1.3 ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	31
5.1.2. MORTALITAT I COMORBIDITATS EN LES PERSONES AMB ÚLCERES DE PEU DIABÈTIC I HEMODIÀLISI.....	31
5.1.2.1 DISSENY DE L'ESTUDI.....	31
5.1.2.2 RECOLLIDA DE DADES.....	31
5.1.2.3 ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	32
5.2. EL PACIENT AMB NEUROARTROPATIA DE CHARCOT.....	33
5.2.1. DISSENY DE L'ESTUDI.....	33
5.2.2. RECOLLIDA DE DADES.....	33
5.2.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	34
5.3. MESURA DE LA QUALITAT DE VIDA EN PACIENTS AMB ÚLCERA DE PEU DIABÈTIC	35
5.3.1. DESCRIPCIÓ DEL QÜESTIONARI ORIGINAL.....	35
5.3.2. ADAPTACIÓ I VALIDACIÓ DEL QÜESTIONARI DFS-SF.....	35
5.3.3. CONSISTENCIA INTERNA, FIABILITAT I REPRODUCTIVILITAT	36
6. RESULTATS.....	37

6.1. EL PEU DIABÈTIC EN PERSONES AMB DIABETIS EN TRACTAMENT SUBSTITUTIU RENAL.....	38
6.1.1. PREVALENÇA DE PEU DIABÈTIC EN PERSONES AMB DIABETIS I TRACTAMENT SUBSTITUTIU RENAL	38
6.1.2. MORTALITAT I COMORBIDITATS EN LES PERSONES AMB ÚLCERES DE PEU DIABÈTIC I HEMODIÀLISI.....	39
6.2. EL PACIENT AMB NEUROARTROPATIA DE CHARCOT.....	41
6.3. MESURA DE LA QUALITAT DE VIDA EN PACIENTS AMB ÚLCERA DE PEU DIABÈTIC	42
7. DISCUSSIÓ.....	43
7.1. EL PEU DIABÈTIC EN PERSONES EN TRACTAMENT SUBSTITUTIU RENAL.....	44
7.2. EL PACIENT AMB NEUROARTROPATIA DE CHARCOT.....	50
7.3 MESURA DE LA QUALITAT DE VIDA EN PACIENTS AMB ÚLCERA DE PEU DIABÈTIC	53
8. CONCLUSIONS.....	55
9. PERSPECTIVES DE FUTUR.....	57
10. BIBLIOGRAFIA.....	60
11. ANNEXES: ARTICLES PUBLICATS.....	76
11.1. ARTICLE 1.....	77
11.2. ARTICLE 2.....	86

11.3. ARTICLE 3.....	98
11.4. ARTICLE 4.....	106

RESUM

L'actual previsió mundial d'augment de persones amb diabetis, fa pressuposar un increment de les complicacions. El peu diabètic és un complicació crònica de la diabetis sovint menystinguda, però que comporta unes repercussions d'alt impacte sobre les persones que la pateixen i pel seu entorn més immediat, a més d'una despesa important per al nostre sistema de salut. Els pacients amb diabetis que presenten malaltia renal terminal (MRT) i els que desenvolupen una neuroartropatia de Charcot (NAC) tenen altes probabilitats de patir un o més episodis d'úlceres de peu diabètic (UPD) associats a mal pronòstic. Aquest fet implica unes altes taxes d'amputacions, d'hospitalitzacions i de mortalitat. Els pacients amb diabetis que desenvolupen una UPD veuen minvada la seva qualitat de vida (QDV). La primera part del nostre treball va ser un tall de prevalença de peu diabètic en pacients amb diabetis i tractament substitutiu renal (TSR) en diàlisi de la regió sanitària de Lleida. La prevalença va ser alta, d'un 32%, dels quals un 17,4% presentaven UPD activa. El 87% dels pacients presentaven, en base al consens de l'*International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF), un o més factors de risc per a desenvolupar peu diabètic en un futur. Vàrem trobar una associació independent de les UPD amb la retinopatia diabètica (RD) ($p=0,004$) i amb plaques estenosants en les artèries caròtides ($p=0,023$.) La incidència d'amputacions acumulada durant el primer, segon, tercer i quart any després de l'inici de la diàlisi va ser d'un 18,7%, 37,5%, 43,8% i 50%, respectivament.

Seguidament es va fer un estudi retrospectiu i observacional de seguiment de dues cohorts de pacients amb i sense diabetis, coetanis en TSR en la modalitat d'hemodiàlisi (HD) de la regió sanitària de Lleida. La cohort de pacients amb diabetis era la mateixa que en la nostra primera publicació, excloent els pacients en diàlisi peritoneal. L'objectiu era conèixer la relació entre les UPD i la mortalitat. Es van definir com a variables de resultat la mortalitat

cardiovascular i per qualsevol causa, la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i l'objectiu agregat d'esdeveniments majors (*major adverse cardiovascular events*, MACE), i també l'objectiu de nova úlcera o amputació. Els resultats van mostrar que els pacients amb diabetis tenen incrementada la mortalitat tant d'origen cardiovascular ($p < 0,001$), com per qualsevol causa ($p < 0,001$). En els pacients amb diabetis és va observar un major desenvolupament d'esdeveniments cardiovasculars ($p = 0,001$), MACE ($p = 0,001$), i més incidència de nova UPD i/o amputació ($p = 0,001$). Els pacients amb diabetis tenien dues vegades més de probabilitat de mortalitat per qualsevol causa (HR=1,98), de mort cardiovascular (HR=2,42), i de noves UPD i/o amputació (HR=2,29). Al subanalitzar la cohort de pacients amb diabetis, en aquells amb peu diabètic associat el risc de desenvolupar una nova UPD i/o de patir una nova amputació era 2,69 cops superior als pacients sense peu diabètic. Les úlceres i les amputacions no van mostrar associació amb la mortalitat cardiovascular. En el grup dels pacients amb diabetis, l'únic factor de risc associat a major mortalitat de qualsevol tipus i cardiovascular van ser la edat, i la RD va ser predictora de risc per a la mortalitat de qualsevol tipus. Les UPD no es van associar a l'excés de mortalitat de cap tipus.

Per a l'estudi dels pacients amb NAC es va realitzar un estudi multicèntric retrospectiu en qualsevol de les seves dues formes de manifestació clínica, tractats en unitats especialitzades en peu diabètic de Catalunya i les Illes Balears. L'objectiu va ser conèixer les característiques clíniques i els factors de risc per a resultats rellevants a curt termini, definits com la presència de nova UPD, nova amputació major, hospitalització i mort. La majoria dels pacients atesos van presentar la NAC en la seva fase crònica (79,5%). El 38,5% dels pacients, en el moment d'inclusió, ja havien patit algun tipus d'amputació, i el 65,1% presentaven antecedent de UPD prèvia. Els resultats van mostrar que gairebé la meitat dels pacients (47,5%) havien desenvolupat una complicació a curt termini. Els

pacients que presentaven nefropatia diabètica associada tenien 3 vegades més de possibilitats de patir complicacions a curt termini ($p=0,009$; $OR=3,37$; $95\%CI=1,12-10,1$).

La darrera part d'aquesta tesi descriu els resultats d'adaptar i validar el qüestionari específic *Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form* (DFS-SF, de les sigles en anglès) en llengua anglesa a la llengua espanyola. El qüestionari resultant mostrarà unes òptimes qualitats psicomètriques i una elevada sensibilitat per a detectar els canvis en l'estat de les UPD al llarg del temps, tot i no validar-se'n definitivament l'estructura. Tots els components de les esferes mentals i físiques van demostrar una bona correlació amb les corresponents esferes del qüestionari específic SF-36.

Com a conclusió, hem trobat que els pacients en TSR de la regió sanitària de Lleida tenen una alta prevalença de UPD i de factors de risc per a desenvolupar-la. Les amputacions i les UPD estan relacionades amb la RD i la malaltia arterioscleròtica en les artèries caròtides. En persones que reben HD la mortalitat tant cardiovascular com per qualsevol causa és més elevada entre les persones amb diabetis. Les UPD no s'associen a un excés de mortalitat, però si ho fan la RD i l'edat. Respecte a la NAC, la majoria dels pacients atesos en les unitats especialitzades de peu diabètic per aquest motiu la presenten en la seva forma crònica, i la meitat de pacients desenvolupen complicacions a curt termini, especialment els que presenten nefropatia diabètica associada. Hem adaptat i validat el qüestionari DFS-SF a la llengua espanyola. Aquest qüestionari té unes òptimes qualitats psicomètriques i una elevada sensibilitat per a detectar els canvis en l'estat en pacients amb UPD al llarg del temps.

SUMMARY

The current forecast of an increase of people presupposes an increase in its complications. Diabetic foot is a chronic complication of diabetes that is often underestimated; however, diabetic foot disease bears a high impact on people who present with this complication, as well as increased expenditure for the health system. Patients with diabetes who present with end-stage renal disease (ESRD) and those who develop Charcot neuroarthropathy (CNA) have a high probability of suffering one or more episodes of diabetic foot ulcer (DFU) associated with a poor prognosis. This fact implies high rates of amputations, hospitalizations, and mortality. Patients with diabetes who develop a DFU have a worse quality of life (QoL).

The first part of our work was a cross-sectional study on the prevalence of diabetic foot in patients with diabetes under renal replacement therapy (RRT) in the health region of Lleida. The prevalence was high, i.e.32%, of which 17.4% had an active DFU. Eighty seven percent of subjects had one or more risk factors for developing a diabetic foot in the future, according to the consensus of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). We found an independent association of DFU with diabetic retinopathy (DR) ($p=0.004$) and with stenotic plaques in the carotid arteries ($p=0.023$). The cumulative incidence of amputations during the first, second, third and fourth year after initiation of dialysis was 18.7%, 37.5%, 43.8% and 50%, respectively.

Subsequently we did a retrospective and observational follow-up study of two cohorts of patients with and without diabetes under RRT with hemodialysis (HD) in the health region of Lleida. The cohort of patients with diabetes was the same as in our first publication, excluding subjects on peritoneal dialysis. The objective was to assess the relationship between DFU and mortality. Cardiovascular and all-cause mortality, the incidence of

cardiovascular events and the aggregate objective of major adverse cardiovascular events (MACE), as well as an episode of the new ulcer or amputation, were defined as the outcome variables. The results showed that patients with diabetes had an increased mortality both from cardiovascular origin ($p < 0.001$) and from any cause ($p < 0.001$). Patients with diabetes showed a higher frequency of cardiovascular events ($p = 0.001$), MACE ($p = 0.001$), and incidence of new DFU and/or amputation ($p = 0.001$). Patients with diabetes were twice as likely to have all-cause mortality (HR=1.98), cardiovascular death (HR=2.42), and a new DFU and/or amputation (HR=2.29). When subanalyzing the cohort of patients with diabetes, those with associated diabetic foot had a risk of developing a new DFU and/or suffering a new amputation 2.69 times higher than those without diabetic foot. Ulcers and amputations showed no association with cardiovascular mortality. In the group of patients with diabetes, the only risk factor associated with higher all-cause and cardiovascular mortality was age, further, DR was a risk predictor of all-cause mortality. UPDs were not associated with excess mortality of any type.

With the purpose of studying CNA we designed a retrospective multicenter study of patients with CNA, in either of its two clinical forms, treated in specialized diabetic foot units in Catalonia and the Balearic Islands. The aim was to assess the clinical characteristics and risk factors for relevant short-term outcomes, defined as the presence of a new DFU, a new major amputation, hospitalization and death. Most of the patients had CNA in its chronic phase (79.5%). At the inclusion 38.5% of the patients had already undergone any type of amputation and 65.1% had a history of previous DFU. The results showed that almost half of the patients (47.5%) had developed a short-term complication. Patients with diabetic nephropathy were 3 times more likely to suffer short-term complications ($p = 0.009$; OR=3.37; 95%CI=1.12-10.1).

Finally we describe the results of adapting and validating the English version of the specific Diabetic Foot Ulcer Scale-Form (DFS-SF) questionnaire into Spanish. The resulting questionnaire showed optimal psychometric qualities and high sensitivity to detect changes in the state of the DFU over the time, despite its structure was not definitively validated. All the components of the mental and physical spheres showed correlation with the corresponding spheres of the generic questionnaire SF-36.

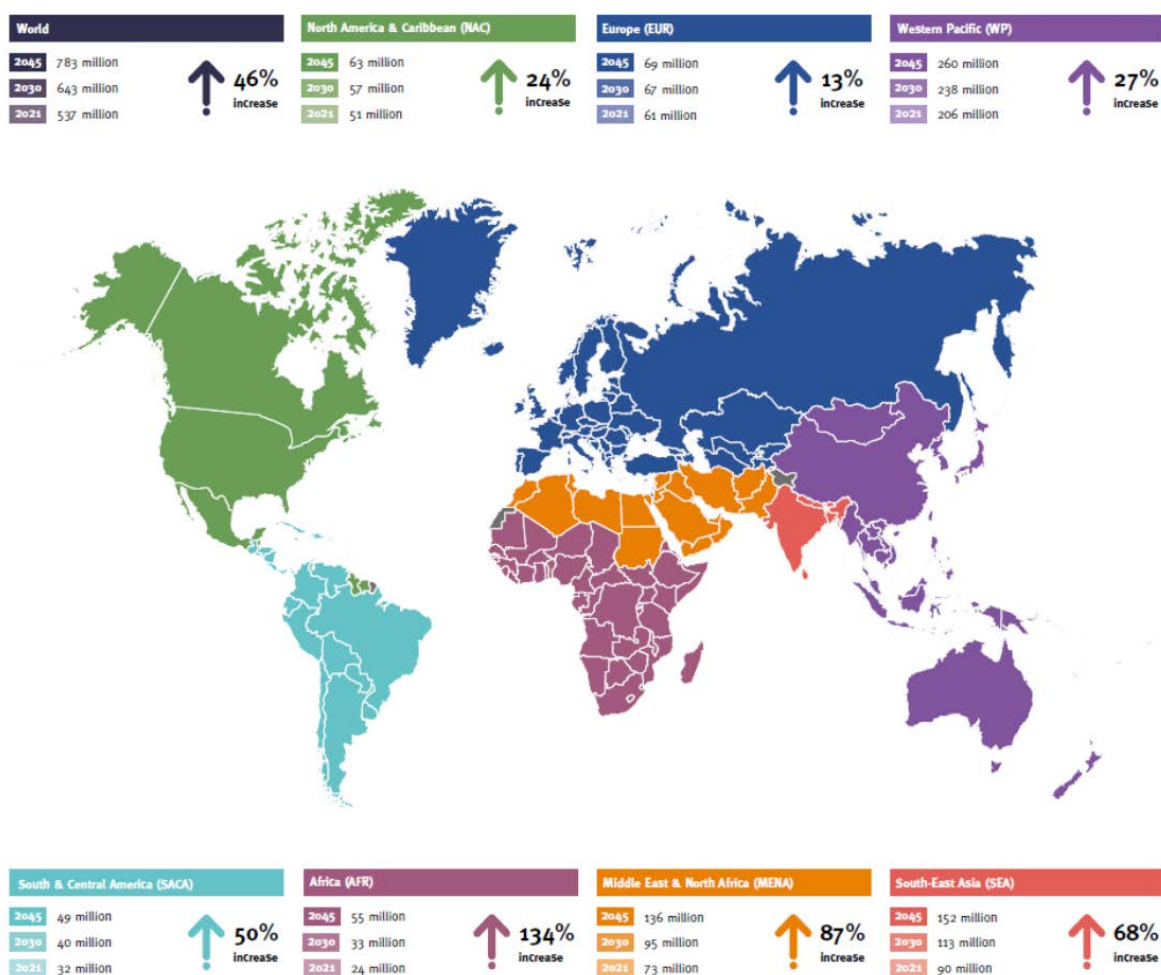
As a conclusion, we found that patients in RRT in the health region of Lleida have a high prevalence of DFU and risk factors for developing it. Amputations and DFU are related to RD and atherosclerotic disease in the carotid arteries. In people who receive HD mortality both from cardiovascular origin and from any other cause, is increased in people with diabetes. RD and age are associated with an excess of mortality, but we did not find this association with DFU. With respect to CNA the majority of patients treated in specialized diabetic foot units have CNA in its chronic form, and half of them developed short-term complications, especially in those with diabetic nephropathy. We adapted and validated the DFS-SF questionnaire to the Spanish Language. This questionnaire has optimal psychometric qualities and high sensitivity to detect changes in patients with DFU over time.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. LA DIABETIS MELLITUS

La diabetis mellitus és una condició crònica en la que s'inclouen un grup heterogeni de malalties que tenen en comú com a fet metabòlic la hiperglucèmia. Aquesta hiperglucèmia crònica es produeix per un dèficit de la secreció d'insulina per part del pàncreas endocrí i/o quan l'organisme no és capaç d'emprar de manera eficaç la insulina produïda¹. La Federació Internacional de Diabetis (IDF, per les sigles en anglès), en la seva publicació de l'any 2021 (figura1), refereix que la diabetis a nivell mundial afecta a 537 milions de persones de tots els continents, països i regions sense excepció². La previsió mundial per al 2030 és de 643 milions de persones amb diabetis i per al 2045 de 783 milions².

Figura 1. Mapa mundial de persones amb diabetis entre 2021-2045 (20-79 anys d'edat).



International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.

Existeixen diferents tipus de diabetis, sent els principals la diabetis tipus 1 i la tipus 2. En la gran majoria de persones amb diabetis tipus 1, es produeix una destrucció autoimmunitària de les cèl·lules beta pancreàtiques que requereix tractament substitutiu amb insulina de per vida. En la diabetis tipus 2 es combina la incapacitat de l'organisme de produir i emprar de manera adequada la pròpia insulina; és la més freqüent, i suposa més del 90% dels casos. Els factors de risc més rellevants per a desenvolupar una diabetis tipus 2 són: l'edat, el sexe masculí, la obesitat (especialment, la de tipus abdominal), el sedentarisme, i els antecedents familiars de diabetis³. A Europa, el gruix de persones no diagnosticades amb diabetis tipus 2 representa al voltant del 38% del total de persones amb diabetis³.

Els pacients amb diabetis desenvolupen dos tipus de complicacions, les agudes i les cròniques. Les cròniques es classifiquen clàssicament com a macrovasculars i microvasculars. Les macrovasculars es produeixen per la lesió en grans vasos arterials, i les microvasculars en petits vasos sanguinis. Les complicacions cròniques de la diabetis estan relacionades amb la magnitud i temps d'exposició a la hiperglucèmia, tot i que no és l'únic factor que hi contribueix, especialment en la diabetis tipus 2. Per tant, el bon control metabòlic i el diagnòstic a temps són claus per evitar o retardar l'aparició d'aquestes complicacions⁴. El fet que hi hagi persones amb diabetis tipus 2 no diagnosticada comporta que una proporció de pacients en el moment del diagnòstic ja tinguin una o més complicacions tardanes associades.

1.2. COMPLICACIONS MACROVASCULARS DE LA DIABETIS MELLITUS

Les complicacions macrovasculars engloben les lesions arterioescleròtiques en vasos arterials grans. Els esdeveniments cardiovasculars, que són la manifestació clínica d'aquestes complicacions, es localitzen en tres territoris vasculars principals: el cervell

(malaltia vascular cerebral), el cor (cardiopatia isquèmica: angina o infart), i a les artèries de les extremitats inferiors (malaltia vascular perifèrica (MVP))⁵.

La diabetis és un factor de risc independent per al desenvolupament de lesions arterioescleròtiques i, alhora, condiona esdeveniments de major gravetat, de més extensió i de pitjor pronòstic. L'arterioesclerosi és la principal causa de morbiditat i mortalitat en persones amb diabetis, i també dels elevats costos econòmics de la malaltia.

La MVP és un dels factors principals que contribueix en la fisiopatologia del peu diabètic. La MVP en persones amb diabetis és més freqüent, més precoç, i amb una afectació vascular més extensa que en les persones sense diabetis. Típicament, la MVP de la diabetis es presenta de manera bilateral i multisegmentària, amb un predomini clar d'afectació en el territori distal. Freqüentment, s'acompanya de la calcificació de la capa mitja arterial. El diagnòstic de la MVP és fonamentalment clínic, i la gravetat de la mateixa pot ser estimada amb exploracions no invasives. La situació clínica més greu és la isquèmia crítica, que requereix sovint la re-vascularització urgent per tal d'aconseguir una adequada evolució clínica, per evitar complicacions greus que condueixin a l'amputació⁶. Aproximadament, la meitat dels pacients que desenvolupen una UPD, tenen en major o menor grau una MVP associada, la qual n'és un dels factors pronòstics de curació. La incapacitat de desenvolupar circulació colateral i la ràpida progressió de la malaltia comporta un alt risc d'amputació per als pacients amb diabetis⁷⁻⁸. Tanmateix, les probabilitats de salvar una extremitat un cop realitzat un procediment de re-vascularització amb èxit, són similars en les persones amb o sense diabetis⁹. Cal estudiar per a cada cas concret quina és la millor tècnica per a restablir la perfusió de l'extremitat, podent ésser una tècnica oberta (by-pass), un procediment endovascular, o bé ambdues combinades (híbrida)⁹. La decisió i planificació de la cirurgia, sobretot la endovascular, per tal de re-vascularitzar l'artèria que proveeix de sang l'àrea de l'úlceres és la millor de les estratègies per evitar amputacions¹⁰.

La supervivència d'un pacient amb peu diabètic amb úlcera isquèmica que requereixi una amputació major és pitjor que la de la majoria de les persones que pateixen alguns tipus de càncer, resultant en la mort d'un 50% abans dels 5 anys després de l'amputació⁸. Malgrat aquest fet, la visibilitat del problema, a nivell clínic, de recerca, i també social és molt més baixa que d'altres condicions d'impacte similar.

1.3. COMPLICACIONS MICROVASCULARS DE LA DIABETIS

MELLITUS

Les complicacions microangiopàtiques es desenvolupen per la lesió que produeix la hiperglucèmia en els llits microvasculars. Clàssicament, entre les complicacions microangiopàtiques n'hi tres que mencionem tot seguit. La retina, en el llit microvascular de la qual, es desenvolupa la RD, el glomèrul renal en el que es desenvolupa l'anomenada nefropatia diabètica, i el sistema nerviós perifèric, en que l'afectació microangiopàtica condueix a la neuropatia diabètica (ND)⁵.

RETINOPATIA DIABÈTICA

La prevalença global d'aquesta complicació en diferents estudis en persones amb diabetis arriba fins al 30%¹¹, essent la primera causa de ceguesa i de pèrdua de funció visual en adults en edat laboral¹². El percentatge de pacients que desenvoluparan una RD (en qualsevol dels seus graus) en la diabetis tipus 1 i tipus 2 després de 20 anys d'evolució de la malaltia pot arribar al 95% i al 60%, respectivament¹³. La RD afecta a 1 de cada 3 pacients amb diabetis, dels quals 1 de cada 10 ha de rebre tractament específic d'aquesta complicació². La microangiopatia que es produeix a la RD es tradueix en un augment de la permeabilitat vascular, i pot desencadenar edema i altres fenòmens oclusius vasculars a nivell de la retina. Actualment, es considera que la retinopatia no és només una complicació microangiopàtica, sinó que també és una complicació neurovascular, en la qual a més a

més de la malaltia microvascular es produeix també una lesió intrínseca per la hiperglucèmia en les neurones de la retina.

NEFROPATIA DIABÈTICA

De totes les complicacions microvasculars, és la que guarda més relació amb les complicacions macrovasculars, essent un marcador tant de risc com de pronòstic de malaltia cardiovascular¹⁴. La nefropatia diabètica és també un factor de risc per a desenvolupar úlceres o patir amputacions¹⁵⁻¹⁶. Al voltant d'un 40% dels pacients amb diabetis desenvolupen algun grau d'afectació renal, i el primer signe clínic n'és la presència de microalbuminúria (excreció en orina entre 30-300 mg d'albumina/dia)². Un terç dels pacients progressarà fins a desenvolupar una proteïnúria que, un cop establerta, condueix als pacients amb diabetis a la malaltia renal que deixada a la seva evolució acaba en la MRT¹⁴. De tota manera, segons estudis epidemiològics en diferents països, existeix una proporció de pacients que desenvolupen insuficiència renal sense albuminúria, suposant en alguns estudis una proporció rellevant de pacients amb diabetis i malaltia renal crònica. La diabetis per sí sola o juntament amb la hipertensió arterial, és la responsable del 80% de la MRT¹⁷. La prevalença de MRT és 10 vegades més elevada en persones amb diabetis que en persones sense diabetis².

En relació al peu diabètic, la MRT té un efecte negatiu en pacients amb diabetis i MVP que presenten úlceres als peus¹⁸. La MRT requereix que el pacient hagi de rebre TSR. D'entre les diferents opcions de tractament, la més emprada és l'HD, seguida de la diàlisi peritoneal. El 20% dels pacients amb diabetis que inicien el TSR, desenvolupen almenys una UPD durant el primer any de tractament¹⁹. Dels pacients amb diabetis en TSR, un 4% pateixen anualment una amputació major²⁰. Una de les raons per les quals aquests pacients tenen mal pronòstic és l'efecte negatiu de la pròpia insuficiència renal sobre la curació de les úlceres²¹. Entre els factors de risc associats a desenvolupar una UPD o patir una amputació

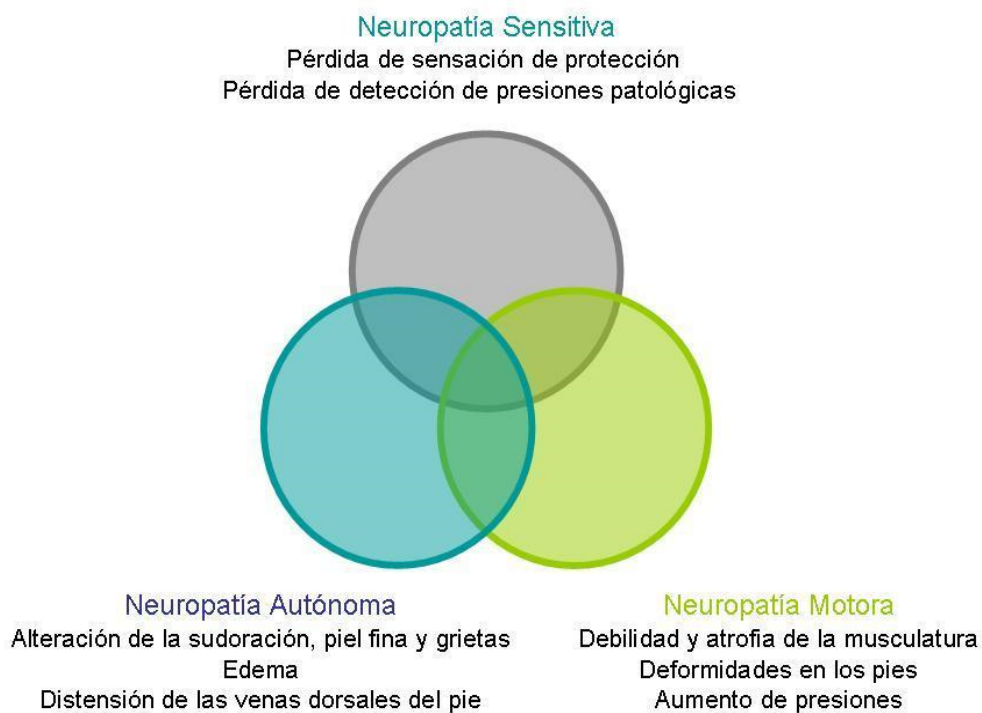
major en els pacients amb diabetis en tractament amb HD hi ha, a més a més de la pròpia diabetis, la MVP, la ND i la malaltia arterial coronària²²⁻²⁴. La supervivència dels pacients amb diabetis un cop iniciada la HD és del 30% a 5 anys²⁵. Com a predictors de mortalitat en pacients en HD, a més a més de la diabetis, destaquen la presència de MVP i la presència d'úlceres²⁶.

NEUROPATIA DIABÈTICA

La ND es l'afectació de sistema nerviós perifèric en persones amb diabetis un cop excloses altres causes²⁷. La manifestació més freqüent és en forma de polineuropatia sensitivo-motora distal i simètrica²⁸, que és progressiva i afecta típicament a les extremitats inferiors amb una distribució típica en forma de mitjó. Afecta aproximadament al 50% del pacients amb diabetis, i fins al 26% poden tenir dolor a causa d'aquesta complicació²⁹. Es la complicació crònica que s'associa a les UPD amb més freqüència. La ND és fàcil d'identificar amb exploracions senzilles i de baix cost. En els seus estadis inicials (generalment, asimptomàtics), es produeix una pèrdua de sensibilitat protectora. Aquesta pèrdua de protecció és el resultat de l'afectació de la ND en diferents tipus de fibres nervioses (figura 2). L'afectació de les fibres sensibles fa perdre la protecció enfront d'un excés de pressió, del fregament o bé d'altres agents externs susceptibles de trencar la barrera cutània. També es perd, en aquesta afectació sensitiva, la propiocepció i la protecció envers els canvis de temperatura. L'alteració de les fibres motores del nervi pot conduir a atròfia de la musculatura en l'extremitat inferior. Finalment, també es pot afectar el sistema nerviós autònom, provocant que la pell sigui més seca, amb tendència a les hiperqueratosis, i també és més fràgil i, per tant, amb tendència a esquerdar-se. Alhora, aquesta neuropatia autonòmica provoca una disfunció dels shunts arteriovenosos, podent produir edema (per tant, canvis de volum al peu), i distensió de les venes dorsals del peu³⁰. En els pacients amb diabetis, la manifestació simptomàtica de la ND pot ser en forma de

cremor, formigueig, sensació de descàrrega elèctrica, i sensació de suro. Aquesta simptomatologia s'inicia en els dits dels peus i va avançant, podent arribar a afectar la totalitat de les extremitats inferiors. Inicialment, es solen afectar les fibres curtes que detecten dolor i canvis de temperatura i, més tard, les llargues que detecten vibració, excés de pressió, propiocepció, i els reflexes³¹.

Figura 2. Afectació de la ND al peu dels pacients amb diabetis.



Viadé J, Royo J. *Pie Diabético Guía para la práctica clínica. 2ª Edición. Barcelona:Editorial Panamericana 2013.*

NEUROARTROPATIA DE CHARCOT

Una de les formes d'expressió clínica més greu de la ND en persones amb diabetis és la NAC. Actualment, no se'n coneix del tot la seva fisiopatologia, però les teories més sòlides la descriuen com una síndrome inflamatòria secundària a la neuropatia sensitiva i autònoma, i a traumatismes o micro-traumatismes continuats, i/ o a alteracions del metabolisme ossi. El resultat final és una inflamació descontrolada que desemboca en un desequilibri entre les funcions de l'osteoclast i l'osteoblast. Aquest desequilibri condueix a la desorganització, deformació, desplaçament i fractura tant d'articulacions com d'ossos³²⁻³⁴. La producció continuada de citocines pro-inflamatòries RANKL, NF- κ B i dels osteoclasts comporta una osteòlisis local³²⁻³⁴. En els pacient amb NAC en fase aguda, s'ha identificat un increment de la producció de citocines pro-inflamatòries i una disminució de la secreció de les citocines anti-inflamatòries en el fenotip dels monòcits³². El fet que hi hagi desplaçaments i fractures desencadena un excés de pressió (generalment, plantar) i, per tant, poden provocar sovint l'aparició concomitant d'una UPD. Els estudis de prevalença són pocs i amb resultats molt diversos, i mostren que pot arribar a afectar entre el 0,1% al 8% de pacients amb diabetis³⁵⁻³⁸, arribant a més el 13% en pacients atesos en unitats especialitzades en peu diabètic³⁷. Els estudis prospectius sobre la seva incidència també mostren variabilitat, situant-la entre un 0,1% i un 29 % anual³⁹⁻⁴¹. Tradicionalment, la NAC té dues fases clíniques ben diferenciades, la fase aguda i la fase crònica. La primera fase és la fase aguda, en la que hi ha símptomes i signes clínics molt similars a altres neuropaties, cel·lulitis, infeccions, etc. Així doncs, en la fase aguda, trobem una part del peu (podent arribar a afectar a tot el terç distal de l'extremitat) amb un augment de temperatura respecte del peu contra-lateral (sovint de més de 2°C), amb eritema i edema, que es pot acompanyar d'un lleuger o moderat dolor. Generalment, s'empra l'exploració radiològica convencional com a prova inicial per la seva immediatesa i baix cost per tal de confirmar al

diagnòstic, tot i que la RM és més sensible i específica. El fet que en presenti similituds amb altres patologies, comporta molt sovint errors i el retard en el diagnòstic sobretot en la fase aguda. Aquest fet, explica també les xifres epidemiològiques tant variables^{39,42-43}. En la fase crònica, la temperatura, l'edema i eritema han cedit, i es posen de manifest les deformitats secundàries a les fractures, luxacions i desplaçaments articulars i ossis. La NAC generalment és manifesta entre els 50 i 60 anys d'edat en pacients amb diabetis de llarga evolució (ja siguin tipus 1 o tipus 2), amb mal control glucèmic, sovint amb sobrepès/obesitat, i amb altres complicacions, com la nefropatia³⁹⁻⁴³. Freqüentment, els pacients amb NAC que desenvolupen UPD (tant en la fase aguda de la malaltia com en la crònica), requereixen hospitalització i pateixen un elevat nombre d'amputacions³⁹⁻⁴⁴, fet que porta associada a una elevada mortalitat⁴⁵⁻⁴⁶. Les greus deformitats que produeix la NAC en la seva forma crònica, la insensibilitat provocada per la ND, i l'excés de pressions tant en la dinàmica com en l'estàtica, fan que aquests pacients tinguin episodis de re-ulceració de manera habitual.

1.4. EL PEU DIABÈTIC

1.4.1. DEFINICIÓ

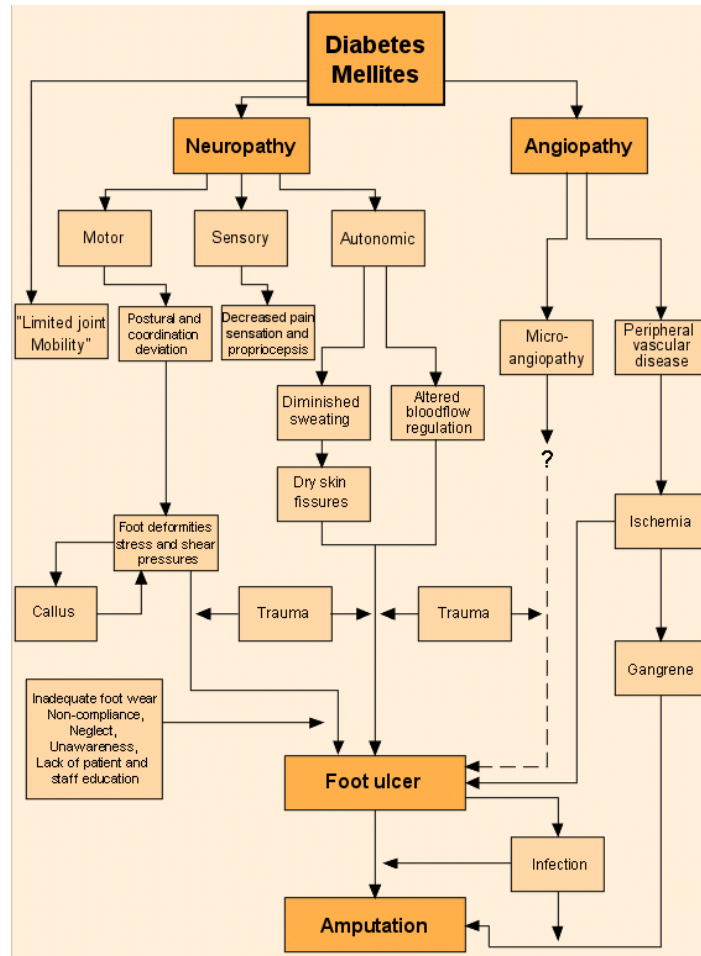
El peu diabètic és una complicació crònica de la diabetis definida per l'IWGDF, com l'infecció, l'ulceració i/o la destrucció dels teixits del peu (per sota dels mal·lèols) associats a neuropatia i/o malaltia arterial perifèrica de la extremitat inferior en persones amb diabetis²⁷.

1.4.2. FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia de les UPD inclou com a mínim una complicació crònica micro o macrovascular de la diabetis. Es tracta de la MVP, d'entre les macrovasculars i la ND de les microvasculars, encara que cada cop més sovint coincideixen ambdues complicacions

ahora. Com a tercer factor, molt freqüentment, s'hi sumen la limitació de la mobilitat articular provocada per les deformacions estructurals en el peu, i les alteracions biomecàniques de les extremitats inferiors, especialment del propi peu (figura 3).

Figura 3. Esquema de la fisiopatologia del peu diabètic.



Bakker K, Apelqvist J, Connor H, van Houtum W, Schaper N C. *The International Consensus on the Diabetic Foot. Maastricht 1999.*

Les deformacions estructurals del peu i les alteracions biomecàniques poden ser congènites o adquirides, incloent-se entre aquestes últimes les provocades per la pròpia ND. Un exemple freqüent és l'afectació de la part motora del nervi com la responsable de l'atrofia de la musculatura intrínseca del peu, que provoca deformitats en l'avantpeu. A més a més, també és produeix una reducció de la mobilitat articular i un increment de pressió,

(especialment plantar), en les falanges i els caps dels ossos metatarsians. Finalment, l'escurçament selectiu del tendó d'Aquil·les, per l'afectació motora, contribueix a incrementar la pressió en la zona plantar de l'avantpeu. Tots aquests fets expliquen que fins a la meitat de les UPD es localitzin en aquesta zona del peu.

També podem trobar com a factors contribuents tota una sèrie de deformitats estructurals i alteracions biomecàniques secundàries a possibles cirurgies prèvies a la diabetis, o de cirurgies de tractament de les UPD i/o a les amputacions menors. L'estrès biomecànic causat per la morfologia i la funcionalitat dels peus és pot traduir en la formació d'hiperqueratosi i/o ampolles (figura 4). El microtraumatisme continuat, especialment durant la marxa, i la insensibilitat causada per la ND condicionen el desenvolupament d'una UPD.

Figura 4. Mecanisme de formació i desenvolupament de les UPD per estrès mecànic



Schaper N C, Van Netter J, Apelqvist J, Bus S A, Hinchliffe R J, Lipsky B A. Practical Guidelines on the prevention and mangement of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020, 36(S1):e3266.

En 2 de cada 3 UPD trobem associades la triada: neuropatia, deformitats del peu i antecedent de traumatisme menor.⁴⁷ El traumatisme menor amb escreix més freqüentment associat a les UPD és el causat pel propi calçat del pacient.

1.4.3. CLASSIFICACIONS

Hi ha diverses classificacions de les UPD. De manera general, en funció del pes de la NP i de la MVP dins el desenvolupament de la UPD es distingeixen clàssicament 3 formes clíniques: UPD neuropàtiques quan la ND predomina sobre la MVP; UPD neuroisquèmiques

quan ambdues complicacions hi són presents de manera similar i les UPD isquèmiques quan predomina la MVP.

El IWGDF, en la darrera versió de les seves guies de 2019, recomanava que s'utilitzés la classificació de SINBAD per la comunicació de les característiques i gravetat de la úlcera entre professionals de la salut. El motiu va ser bàsicament la simplicitat d'ús, doncs no és necessari ni equipament ni professionals especialitzats per fer-ne la estratificació. Aquesta classificació ha estat validada en més d'un continent i amb una fiabilitat alta per predir la curació de les UPD i l'amputació⁴⁸⁻⁵¹. L'anterior classificació que havia proposat el IWGDF en les guies del 2013 per a la descripció de les UPD era la PEDIS. Aquesta darrera és l'emprada en algunes de les publicacions que formen part d'aquesta tesi. Tot i no ser un sistema amb puntuació, ha estat validada per a curació, i també per un compostat format per: no curació, amputació i mort⁵¹⁻⁵³.

1.4.4. MANEIG

Nombroses publicacions han demostrat que el maneig multidisciplinar del peu diabètic és l'òptim i amb millors resultats, evitant entre un 49 i un 85 % de les amputacions⁵⁴⁻⁵⁹. Els equips multidisciplinars són diferents segons els sistemes de salut i el context assistencial, doncs depenen dels recursos, de la formació i del perfil dels professionals de la salut que l'integren. Sovint l'organització és defineix per uns professionals que formen el nucli o l'eix principal on trobaríem les especialitats tals com: endocrinologia/diabetologia, cirurgia vascular, traumatologia, podologia i enfermeria. El ventall de professionals que donen solidesa a aquesta estructura multidisciplinar, donant suport als professionals de base, pot ser molt ampli i engloba especialitats tals com: atenció primària, malalties infeccioses, urgències, radiologia intervencionista, cirurgia plàstica, rehabilitació, i d'altres.

Els principis clau del maneig de les UPD es van descriure fa més d'una dècada, i encara són vigents avui en dia⁶⁰⁻⁶¹. Són els següents: descarregar de pressió i protegir la UPD, assegurar la perfusió i tractar la isquèmia, diagnosticar i tractar la infecció, optimitzar el control de la diabetis, i el tractament local de la ferida.

1.4.5. QUALITAT DE VIDA

La Organització Mundial de la Salut defineix la salut com a estat de benestar físic, mental i social i no només l'absència de malaltia⁶², i defineix la QDV com la percepció de l'individu sobre la seva posició en la vida, dins el context cultural i dels sistemes de valors en el que viu i d'acord amb els seus objectius, expectatives, normes i preocupacions⁶³. Està acceptat que la QDV va més enllà de l'estat de salut i, per tant, la salut és només una de les dimensions de la QDV. El fet de mesurar la QDV en la pràctica clínica diària ens permet tenir una visió més completa dels pacients, i avaluar resultats de salut que són molt rellevants. L'avaluació de la QDV ens aporta coneixement, ja sigui en un determinat moment o al final dels processos relacionats amb la malaltia i el seu tractament⁶⁴. La QDV ens atansa a la percepció de la persona sobre l'impacte que genera la malaltia i el tractament en relació a la seva salut general i als àmbits del funcionament físic, emocional i social. Alhora, és una variable emprada per a l'avaluació de processos de salut⁶⁵. Podem dividir els qüestionaris per avaluar la QDV en dos grans grups: els qüestionaris genèrics i els específics.

La diabetis, com a malaltia crònica, té un impacte negatiu en la QDV de les persones que la pateixen a curt i a llarg termini⁶⁶. En la població europea, s'ha descrit que els pacients amb diabetis tipus 2 tenen pitjor QDV que les persones sense diabetis⁶⁷. A mesura que els pacients amb diabetis van desenvolupant complicacions cròniques de la pròpia malaltia, la seva QDV va empitjorant progressivament⁶⁸⁻⁶⁹. L'edat i la durada de la diabetis s'associen a una pitjor QDV⁷⁰⁻⁷¹.

Els pacients amb diabetis que desenvolupen una UPD tenen una pitjor QDV que els que no presenten aquesta complicació⁷²⁻⁷³. Els pacients amb UPD presenten amb més freqüència complicacions cròniques i comorbiditats associades, fet que es relaciona en general amb un impacte negatiu sobre la QDV. La complexitat de les complicacions associades al peu diabètic en els pacients comporta que tinguin una pitjor QDV. Tot i que desenvolupar una UPD s'ha demostrat que afecta de manera negativa sobre la QDV, en els pacients atesos en unitats especialitzades aquest impacte és reduït. Dos estudis prospectius han demostrat que els pacients que reben atenció per una UPD en unitats especialitzades no empitjoren la seva QDV independentment dels resultats del tractament (fins i tot, per als pacients que finalment reben una amputació)⁷⁴⁻⁷⁵. L'estudi multicèntric prospectiu EURODIALE, amb una mostra de més de mil pacients, va descriure que les amputacions menors no tenen un impacte negatiu en els pacients amb UPD⁷⁶. A més, el mateix estudi EURODIALE mostrà que les comorbiditats que presenta el pacient associades no impedeixen que la QDV millori durant el tractament de les UPD en unitats especialitzades⁷⁵. Diferents estudis han mostrat que els pacients que tenen UPD activa i dolor tenen pitjor QDV (especialment, quan s'avalua l'àrea física) que els pacients que han rebut una amputació menor, ja sigui digital o trans-metatarsiana. Fins i tot el 75% dels pacients que reben una amputació major (del tipus trans-tibial o infra-condílea) milloren la seva QDV quan desapareix el dolor i recuperen la mobilitat⁷⁷⁻⁷⁸. Els pacients amb UPD curades tenen millor QDV que els pacients amb UPD actives⁷⁹. Per contra, els pacients amb UPD activa i pitjor QDV pateixen unes taxes d'ingressos hospitalaris i de mortalitat més elevades⁷⁹.

Els estudis sobre QDV en pacients amb UPD són molt heterogenis en termes de metodologia i de les eines de mesura que utilitzen. Els qüestionaris genèrics poden subestimar la QDV d'aquests pacients, sobretot en l'esfera mental i emocional⁷⁹. Tot i que a dia d'avui no hi ha consens sobre una eina de mesura millor que la resta, es recomana

l'ús d'instruments de mesura de QDV específics^{73,79}. Alhora d'estudiar la QDV en pacients amb UPD, fins a dia d'avui s'han emprat de manera majoritària qüestionaris genèrics com el SF-36 i el EQ-5D⁷⁹. L'instrument més específic per a pacients amb DFU i amb millors propietats psicomètriques i replicables és el qüestionari *Diabetic Foot Ulcer Scale-short form* (DFS-SF), inicialment desenvolupat i validat en llengua anglesa⁸⁰⁻⁸¹. Aquest qüestionari en la seva versió curta, consta de 29 preguntes dividides en 6 àrees: temps lliure, salut física, dependència en la vida diària, emocions negatives, preocupacions sobre la UPD i /o els peus i molèsties / dificultats per la cura de les UPD. Podem considerar factible adaptar i validar aquest qüestionari a la llengua espanyola per tal de que en el nostre entorn es pugui disposar d'un qüestionari més específic i fiable per avaluar la QDV en persones amb UPD.

2. JUSTIFICACIÓ

El peu diabètic és probablement la complicació crònica de la diabetis menys visible tant a nivell clínic com de recursos materials i econòmics, i, especialment ho és, en l'àrea de recerca de la diabetis. Aquesta complicació s'associa a una elevada morbiditat i mortalitat. Els costos econòmics i socials que afecten tant a pacients com al seu entorn més immediat (familiars i/o cuidadors), i també al sistema de salut, són molt elevats. Les UPD són la manifestació més freqüent d'aquesta complicació i, sovint, s'associen a altres complicacions de la diabetis i comporten resultats molt desfavorables, essent freqüents les hospitalitzacions i les amputacions, que finalment s'associen a una elevada mortalitat.

El tractament d'aquesta complicació és complex i suposa molts reptes tant a nivell professional com organitzatiu. Les unitats multidisciplinàries del nostre entorn més proper són heterogènies tant en funcionament com en recursos. Conèixer quina és la situació clínic dels pacients un cop han desenvolupat una UPD, saber quin temps i facilitat d'accés tenen a unitats especialitzades, i identificar quins factors ens determinen un mal pronòstic ens pot ser de gran ajuda alhora de definir i plantejar les millors estratègies pel seu maneig clínic i l'organització de l'atenció. Aquestes dades poden ser especialment útils en els pacients que presenten associades complicacions que són determinants en el pronòstic, tals com la MRT i la NAC.

Degut a que no hi ha qüestionaris específics per QDV en persones amb UPD a Espanya, ens vàrem plantejar la necessitat de disposar d'un instrument per a fer-ho, essent la validació d'un d'aquests qüestionaris una oportunitat per disposar d'una eina de gran ajuda en la pràctica clínic d'aquests pacients a l'Estat.

3. HIPÒTESI

HIPÒTESI 1

Els pacients amb diabetis en TSR presenten un elevat risc de desenvolupar una UPD, determinant aquesta complicació un risc més alt de mortalitat.

HIPÒTESI 2

Els pacients amb NAC, en el moment de ser atesos en unitats especialitzades, ja presenten una elevada càrrega de complicacions associades i en desenvolupen de noves a curt termini.

HIPÒTESI 3

L'adaptació i validació a l'espanyol del qüestionari DFS-SF en la seva versió en l'anglès és factible en la nostra població.

4. OBJECTIUS

OBJECTIU PRINCIPAL

Conèixer la prevalença de UPD i les comorbiditats associades en pacients amb TSR, i el risc de mort en els pacients amb diabetis en tractament amb HD

OBJECTIUS SECUNDARIS

Investigar les comorbiditats en pacients amb NAC en el moment de ser atesos en unitats especialitzades, i avaluar-ne les complicacions en el seguiment.

Adaptar i validar el qüestionari específic DFS-SF, originalment creat en llengua anglesa, a la llengua espanyola.

5. METODOLOGIA

En aquest apartat, descriurem la metodologia que hem emprat per a complir els objectius. El treball realitzat ha resultat en quatre publicacions adjuntades en els annexes, i centrades en l'estudi de comorbiditats dels pacients amb diabetis i malaltia renal, l'estudi dels pacients amb neuroartropatia de Chacot, i l'adaptació i validació d'una eina de mesura de la qualitat de vida; cada un d'aquests estudis es desenvolupem en 3 apartats que segueixen a continuació.

5.1. EL PEU DIABÈTIC EN PERSONES AMB DIABETIS EN TRACTAMENT SUBSTITIU RENAL

5.1.1. PREVALENÇA DE PEU DIABÈTIC EN LES PERSONES AMB DIABETIS I TRACTAMENT SUBSTITUITU RENAL

5.1.1.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Es va fer un estudi transversal i observacional entre novembre del 2010 i març del 2011. Es van incloure tots els pacients amb diabetis en TRS en diàlisi del territori de Lleida, amb una població de referència aproximada de 450.000 persones.

5.1.1.2. RECOLLIDA DE DADES

Es realitzà a tots els pacients una anamnesi, exploració física i recull de dades de la història clínica. Es van recollir variables demogràfiques i clíniques, incloent les característiques de la diabetis, del TSR, dels factors de risc cardiovascular, i de la presència de complicacions tardanes de la diabetis. També es van incloure variables relacionades amb el peu diabètic, com la presència de ND, MVP i deformitats en els peus. Es va realitzar una classificació del risc de peu diabètic en base al consens del IWGDF, classificats en estrats de menor a major risc de 0, 1, 2 i 3. També es va investigar la presència de UPD actives, i la informació sobre UPD i amputacions prèvies, i el seu moment de presentació. Finalment, mitjançant ecografia

carotídia, es va avaluar el gruix-íntima mitja de l'artèria caròtida comuna i la presència de plaques ateroscleròtiques en el territori carotidi.

5.1.1.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA

En relació a l'anàlisi estadística, es va fer una anàlisi descriptiva i una anàlisi bivariada per tal d'identificar els factors associats a la presència de peu diabètic. També es va realitzar una anàlisi multivariant per avaluar les variables associades a UPD i amputació. Finalment, es va realitzar un estudi d'associació temporal entre l'inici de la diàlisi i les amputacions, calculant la freqüència absoluta i relativa tant puntuals com acumulades (des de la primera amputació en relació al moment d'inici de la diàlisi).

La metodologia i els materials del nostre primer estudi es poden consultar amb tots els seus detalls en l'article nº 1 que s'inclou en l'annex 11.1.

5.1.2. MORTALITAT I COMORBIDITATS EN LES PERSONES AMB ÚLCERES DE PEU DIABÈTIC I HEMODIÀLISI

5.1.2.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Es va fer un estudi retrospectiu i observacional entre novembre del 2010 i març del 2011, amb seguiment fins a desembre del 2017. La mostra de pacients es va compondre de dues cohorts. La primera cohort era la ja prèviament descrita en l'anterior article transversal i observacional de pacients amb diabetis en TSR amb diàlisi del territori de Lleida, però amb l'exclusió els pacients en diàlisi peritoneal. La segona cohort la varen formar els pacients coetanis del mateix territori que rebien TSR en la modalitat de HD i que no tenien diabetis.

5.1.2.2. RECOLLIDA DE DADES

Les dades clíniques i les exploracions basals per a la primera cohort van ser les mateixes que les descrites en el nostre primer estudi. Les dades basals i els resultats exploracions de la cohort de pacients sense diabetis es van obtenir de la històries clíniques i van ésser les mateixes que per la cohort de pacients amb diabetis, excepte per les dades relacionades específicament amb la diabetis i les seves complicacions. Les dades basals de malaltia vascular es van obtenir de la història clínica i dels informes trimestrals de les unitats de diàlisi. Aquestes dades van ser: antecedent de cardiopatia isquèmica, antecedent de malaltia cerebrovascular de qualsevol origen, infart de miocardi, MVP, procediments de revascularització, amputacions majors o menors i desbridament quirúrgic de l'úlcer. Durant el període de seguiment, es van obtenir de les històries clíniques les següents dades: hospitalitzacions per qualsevol motiu, la darrera data coneguda en què el pacient era viu, i en cas de finalització del tractament de HD també se'n registrava la data. Aquesta finalització podia respondre a tres situacions concretes: pèrdua de seguiment, trasplantament renal o mort. En cas de mort, també es va registrar si la mort era per motiu cardiovascular o no, o bé si el motiu era desconegut.

Les variables principals de resultat van ser: mortalitat per qualsevol causa, mortalitat cardiovascular, incidència d'esdeveniments cardiovasculars, incidència de l'agregat MACE (ictus no fatal, infart de miocardi no fatal, o mort cardiovascular), i nova úlcera o amputació.

5.1.2.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA

En relació a l'anàlisi estadística, es va fer una anàlisi descriptiva de tres grups diferents, el dels pacients sense diabetis, els pacients amb diabetis sense antecedent actual o previ de peu diabètic, i un darrer grup de pacients amb diabetis i peu diabètic associat. Per avaluar les diferències entre grups es va emprar el t-test per a les variables contínues, i el test de Fisher per a les variables categòriques. Es va calcular la incidència acumulada a cinc anys,

i s'analitzà el temps fins al desenvolupament dels esdeveniments. Es van calcular els riscos relatius per a cada variable de seguiment, i per a cada grup partint de les característiques basals. Amb el mètode de Kaplan-Meyer, es va fer una anàlisi del temps fins als esdeveniments. Finalment, es va fer servir el model de Fine i Gray per fer una estimació correcta de la probabilitat de cada esdeveniment. Els resultats es van ajustar per edat, gènere, hipertensió, dislipèmia, exposició al tabac, i antecedent d'esdeveniments cardiovasculars.

La metodologia i els materials d'aquest segon estudi es poden consultar amb tots els seus detalls en l'article nº 2 que s'inclou en l'annex 11.2.

5.2. EL PACIENT AMB NEUROARTROPATIA DE CHARCOT

5.2.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Es va fer un estudi multicèntric en 5 unitats de peu diabètic de centres hospitalaris. Es van incloure els pacients visitats per primera vegada a cada unitat diagnosticats de NAC en fase aguda, i també pacients amb NAC en fase crònica que presentaven una nova complicació al peu a partir de l'any 2009. El període d'inclusió va esser entre octubre del 2013 i el gener del 2014, i el període de seguiment va ser fins al juny del 2015. Per ampliar aquesta informació, es pot veure al diagrama d'inclusió en la figura 1 de l'annex 11.3. article 3.

5.2.2. RECOLLIDA DE DADES

En la visita d'inclusió, tots els pacients van ser atesos per professionals especialitzats, es va recollir informació clínica i es va realitzar una exploració del peu. Les dades clíniques recollides van incloure: data de primera visita a la unitat (tant per pacients per NAC aguda com crònica, i en cas que l'afectació fos bilateral es va considerar la més antiga), variables

demogràfiques, pes, índex de massa corporal, tipus de NAC, temps d'evolució en casos aguts, el tipus i durada de la diabetis, la HbA1c, i els possibles diagnòstics inadequats previs. Es van obtenir dades sobre les complicacions cròniques de la diabetis, es va explorar la ND seguint el consens de l'IWGDF, i es van explorar els polsos distals. En l'exploració podològica dels pacients que presentaven NAC en fase aguda, se'n van identificar els símptomes i signes inflamatoris següents: edema, eritema, dolor, increment de temperatura local, deformitats i dades de ND. També es va explorar la presència de UPD activa. En els pacients que presentaven NAC en fase crònica es van identificar les deformitats resultants de la fase aguda i les cirurgies correctores. A tots els pacients se'ls va realitzar una exploració radiològica, que va ser valorada per un únic radiòleg expert. En la fase aguda es va valorar osteopènia, osteòlisi, afectació subcondral de l'os, dislocacions, subluxacions i fractures, i fragmentació fusió o consolidació òssia en la fase crònica. Finalment, en els pacients que presentaven la forma crònica es van obtenir de les històries clíniques les dades sobre amputacions prèvies menors i majors, i els episodis d'UPD prèvies.

Les dades referents al seguiment van ésser obtingudes de les històries clíniques, i van ésser les següents: nova UPD, nova amputació major i hospitalització i mort per qualsevol causa. Les dates dels nous esdeveniments en el seguiment es van registrar a partir de la data del primer episodi de NAC que havia tingut el pacient.

5.2.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA

En relació a l'anàlisi estadística, es va fer una anàlisi descriptiva. Per a les variables categòriques es van emprar els percentatges, i la mitja i desviació estàndard per a les variables contínues. Es va analitzar amb el test de Chi-square o test Fisher l'associació de totes les variables amb les dades de seguiment o complicacions de la NAC. Per tal de determinar els predictors significatius de les variables de resultat, es va fer un càlcul de les

odds ratios sense ajustar i ajustades en una regressió logística. Es va fer una anàlisi bivariada que va incloure les següents variables: sexe, tipus de diabetis, RD, nefropatia diabètica, UPD i amputació prèvia, tipus de NAC i dades en l'exploració inicial de eritema, edema, ND, polsos distals, dolor, deformitat o canvis biomecànics, infecció i prova de contacte ossi. Per finalitzar, es va fer una regressió logística múltiple amb les variables significatives identificades en l'anàlisi bivariada ($p < 0,05$), i de les potencials variables de confusió.

La metodologia i els materials d'aquest estudi amb tots els seus detalls es poden consultar en l'article nº 3 inclòs en l'annex 11.3.

5.3. MESURA DE LA QUALITAT DE VIDA EN PACIENTS AMB ÚLCERA DE PEU DIABÈTIC

5.3.1. DESCRIPCIÓ DEL QÜESTIONARI ORIGINAL

El qüestionari DFS-SF, és un qüestionari específic, i és la versió curta del DFS. El DFS-SF conté 29 ítems dividits en 6 sub-escalaes que avaluen: el temps lliure, la salut física, la dependència en la vida diària, les emocions negatives, la preocupació en relació a la UPD i els peus i les molèsties que produeixen les cures. Fins a dia d'avui, la majoria de les publicacions sobre la QDV en pacients amb diabetis que han desenvolupat una UPD s'han realitzat utilitzant qüestionaris genèrics.

5.3.2. ADAPTACIÓ I VALIDACIÓ DEL QÜESTIONARI DFS-SF

Primerament, un grup d'experts va realitzar una traducció i retro-traducció del qüestionari DFS-SF de l'idioma original a l'espanyol. Tot seguit, es va realitzar un estudi observacional i prospectiu en pacients amb diabetis que presentaven UPD. Els pacients eren derivats des d'atenció primària o d'altres serveis de l'hospital. L'atenció va ser multidisciplinària, i la

valoració inicial la va realitzar una podòloga. El qüestionari es va administrar a la visita inicial, als 7 dies, i a les 4,12 i 26 setmanes a pacients amb diabetis més grans de 18 anys que presentaven una UPD de menys de 3 mesos d'evolució. La recollida de dades es va realitzar mitjançant entrevista personal. Es va dur a terme una exploració podològica completa per identificar amputacions prèvies, deformitats, presència de NAC. Les UPD es van classificar seguint el consens del IWGDF.

5.3.3. CONSISTÈNCIA INTERNA, FIABILITAT I REPRODUCTIVILITAT

Es van utilitzar els qüestionaris SF-36 i EQ-5D com a instruments de referència per comparar el qüestionari DFS-SF. Es va mesurar la consistència interna del qüestionari DFS-SF amb una risc α de 0,05 i risc β de 0,2. Es va calcular una mostra de 143 pacients tenint en compte les possibles pèrdues en el seguiment. La fiabilitat es va avaluar mitjançant la consistència interna avaluada amb el coeficient α – Cronbach. La reproductibilitat es va avaluar amb el coeficient de correlació intra-classe. També es va estudiar la validesa de criteri i de constructe.

La metodologia i materials de la validació del qüestionari DFS-SF es poden consultar amb tot el detall en l'article nº 4 inclòs en l'annex 11.4.

6. RESULTATS

En aquest apartat, exposem els resultats que s'han descrit en les quatre publicacions adjuntades en els annexes, i centrades en l'estudi de comorbiditats dels pacients amb diabetis i malaltia renal, l'estudi dels pacients amb neuroartropatia de Chacot, i l'adaptació i validació d'una eina de mesura de la qualitat de vida; cada un d'aquests resultats es desenvolupem en 3 apartats que segueixen a continuació.

6.1. EL PEU DIABÈTIC EN PERSONES AMB DIABETIS EN TRACTAMENT SUBSTITIU RENAL

6.1.1. PREVALENÇA DE PEU DIABÈTIC EN PERSONES AMB DIABETIS I TRACTAMENT SUBSTITUTIU RENAL

En el primer estudi, es van incloure un total de 92 pacients amb diabetis del total de 257 persones en diàlisi en el període de l'estudi. Tenien una edat mitja de 70,9 anys, essent un 62% homes. Un 88% (n=81) tenien diabetis tipus 2, i la durada mitja de la diabetis era de 22,3 anys. El TSR més freqüent era l'HD (92,4%). En relació als factors de risc cardiovascular i complicacions tardanes de la diabetis un 43,5% eren fumadors o ex-fumadors, un 68,5% presentaven dislipèmia, un 84,8% tenien hipertensió arterial, un 62% dels pacients explorats (n=71) presentaven RD i el 12% tenien amaurosi, un 9,8% havien presentat ictus i el 22,8% malaltia coronària. En relació a les complicacions associades al peu diabètic, un 89,1% (n=90) presentava ND, un 64,2% (n=81) tenien MVP moderada o greu, un 54,3% presentaven alguna deformitat als peus, un 19,6% havien tingut UPD prèviament, un 17,4% la presentaven en el moment d'inclusió a l'estudi, i un 16,3% havien patit algun tipus d'amputació. Finalment, el 87% dels pacients que es varen poder classificar (n=83) en base al consens IWGDF presentaven un o més factors de risc per a desenvolupar peu diabètic en el futur. Es pot consultar tota aquesta informació de manera més detallada a la taula 1 de l'annex 11.1. article1.

L'anàlisi bivariada mostrà que el risc de UPD estava incrementat en pacients amb RD ($p=0,0006$), plaques estenòtiques en caròtides ($p=0,05$) i amb antecedent d'ictus ($p=0,049$). Es pot veure, de manera més detallada, tota l'informació dels factors de risc associats a UPD a la taula 2 de l'annex 11.1. article 1. El risc d'amputació també estava incrementat en pacients amb RD ($p=0,02$), i en pacients amb plaques estenòtiques ($p=0,03$). Es pot veure, de manera més detallada, tota l'informació dels factors de risc d'amputació a la taula 3 de l'annex 11.1. article 1. L'anàlisi multivariant mostrà que les UPD estaven relacionades de manera independent amb la RD ($p=0,004$) i amb les plaques estenòtiques a caròtida ($p=0,013$). Novament, es poden consultar aquestes dades a la taula nº 2 de l'annex 11.1. article 1. En l'estudi d'associació temporal entre l'inici de la diàlisi i les amputacions es va trobar que la incidència s'incrementava de manera progressiva amb el temps. La incidència acumulada durant el primer, segon, tercer i quart any després de l'inici de la diàlisi va ser d'un 18,7%, 37,5%, 43,8% i 50%, respectivament. La figura 1 de l'annex 11.1. article 1 mostra de manera més gràfica aquesta associació temporal.

6.1.2. MORTALITAT I COMORBIDITATS EN LES PERSONES AMB ÚLCERES DE PEU DIABÈTIC I HEMODIÀLISI

En l'estudi posterior, es van incloure un total de 220 pacients en tractament amb HD, i la mitja de seguiment va ser de 5 anys (1.828 dies). El 60% eren homes, i la mitja d'edat va ser de 67,5 anys. El 38,6% ($n=85$) eren pacients amb diabetis amb una evolució mitja de 19,7 anys, i un 87,1% eren pacients amb diabetis tipus 2. El 35,3% dels pacients amb diabetis presentaven antecedent de peu diabètic i el 6,7% dels pacients sense diabetis presentaven antecedent d'úlceres (actual o prèvia) o amputació. El grup de pacients amb diabetis va presentar una prevalença més alta de dislipèmia i MVP ($p<0,001$), i d'antecedents de malaltia coronària ($p=0,011$) i cardiovascular ($p=0,006$). El subgrup de pacients amb diabetis i peu diabètic va presentar més freqüència d'antecedent de malaltia

cardiovascular ($p=0,021$). Es pot consultar tota aquesta informació de manera més ampliada a la taula 1 de l'annex 11.2. article 2.

En relació als resultats de seguiment, 52 pacients (23,6%) en HD van ser trasplantats. El nombre de trasplantats en el cohort dels pacients amb diabetis va ser significativament menor (11,8% vs. 31,1%; $p<0,001$). Un total de 123 (55,9%) pacients havien mort al final del període de seguiment. El grup de pacients amb diabetis va presentar de manera més freqüent mortalitat de qualsevol tipus ($p<0,001$), mortalitat cardiovascular ($p<0,001$), desenvolupament d'esdeveniments cardiovasculars ($p=0,001$), MACE ($p=0,001$) i incidència tant de nova úlcera com d'amputació ($p=0,001$). En el subgrup de pacients amb peu diabètic, només va ser més freqüent el desenvolupament del combinat de nova UPD i/o amputació ($p=0,004$). La figura 1 de l'annex 11.2. article 2 mostra amb més detall aquestes dades.

Els pacients amb diabetis tenien 2 vegades més probabilitat de mortalitat de qualsevol tipus ($HR=1,98$), mortalitat cardiovascular ($HR=2,42$) i de desenvolupar noves UPD o de patir amputacions ($HR=2,29$). En els pacients amb diabetis i peu diabètic tenien un risc de desenvolupar una nova UPD i/o de patir una amputació és 2,69 vegades superior als pacients sense peu diabètic. La figura 2 de l'annex 11.2. article 2 mostra amb més detall aquestes dades.

Els predictors de mortalitat de qualsevol tipus varen ser: l'edat avançada, la diabetis, els antecedents de malalties cardíaques, les complicacions microvasculars de la diabetis, la MVP, l'antecedent d'úlcera prèvia i les amputacions prèvies de qualsevol tipus. Els resultats de mortalitat de tipus cardiovascular mostraven un menor risc en les dones. Les úlceres i les amputacions no van mostrar associació amb la mortalitat cardiovascular. En el grup dels pacients amb diabetis, l'edat avançada va ser l'únic factor de risc associat a major mortalitat,

tant de qualsevol tipus com cardiovascular. La RD també va ser predictora de mortalitat de qualsevol tipus. Ni les úlceres (prèvies o actives), ni les amputacions van ser predictors de mortalitat per qualsevol causa, o de mortalitat cardiovascular. Les dades de predicció de mortalitat es poden consultar amb més detall a les talules 2 i 3 de l'annex 11.2 article 2.

6.2. EL PACIENT AMB NEUROARTROPATIA DE CHARCOT

En l'estudi de la NAC, es van incloure un total de 83 pacients, amb una mitjana d'edat va ésser de 61,7 anys i el 68,7% eren homes. El 92,7% eren pacients amb diabetis tipus 2, i la durada mitjana de la diabetis va ser 18,9 anys; el valor mitjà de la HbA1c va ser de 7,9%. El 98,9% dels pacients presentaven ND, el 61,5% RD, el 51,8% nefropatia diabètica i el polsos distals eren presents en el 91,7% dels pacients. Per a més informació és pot consultar la taula 1 de l'annex 11.3. article 3 on és descriuen les característiques demogràfiques i clíniques de la mostra. El 79,5% dels pacients presentaven la forma crònica de la NAC, i el 19,3% la presentaven bilateralment. El 38,6% dels pacients havien patit algun tipus d'amputació (amb predomini de les menors), i el 65,1% presentaven antecedent de UPD. Aquesta informació es pot veure de manera ampliada a la taula 2 de l'annex 11.3. article 3.

Es va poder completar el seguiment en un total de 80 pacients. El temps mitjà de seguiment fins a la mort o la darrera visita va ser de 1,8 anys, i la mitjana de seguiment per als pacients que presentaven la malaltia en la seva forma crònica va ser de 3,1 anys. El 47,5% dels pacients van patir un o més dels esdeveniments definits per al seguiment el 27,5% una nova UPD, el 8,7% una amputació major, el 25% van ésser hospitalitzats per algun motiu, i el 5% van morir. L'anàlisi bivariada mostrà que haver tingut una UPD de manera prèvia s'associava de manera significativa a un major risc d'hospitalització (OR=3,83; 95% CI=1,20-1,45), i la NAC bilateral s'associava al risc de desenvolupar noves UPD (OR=5,34;

95% CI=1,68-1,70). A més a més, eren predictors per al compostat de les variables de seguiment, les UPD prèvies, la NAC amb afectació bilateral i la nefropatia diabètica. Els resultats de l'anàlisi multivariant mostraren que només la nefropatia diabètica està associada de manera independent al compostat de les variables de seguiment ($p=0,009$; $OR=3,37$; 95% CI=1,12-10,1). Les dades de l'anàlisi bivariada i multivariant s'exposen de manera més extensa en la taula 3 de l'annex 11.3. article 3.

6.3. MESURA DE LA QUALITAT DE VIDA EN PACIENTS AMB ÚLCERA DE PEU DIABÈTIC

Per a l'adaptació i validació del qüestionari DFS-SF, es van incloure 141 pacients, dels quals el 92,9% presentaven ND i el 89,4% MVP associades. Les característiques clíniques de la mostra es detallen a la taula 1 de l'annex 11.4. article 4. Al finalitzar l'estudi, el 75,8% dels pacients tenien la UPD curada. La validesa de contingut va ser avaluada per 7 experts que van donar una puntuació mitjana de 3,46 (valor màxim 4). La consistència interna de les subescales del qüestionari DFS-SF va ser bona (valor del coeficient de Cronbach $\alpha =0,720-0,948$). El qüestionari DFS-SF va mostrar una reproductibilitat entre bona i excel·lent (ICC estimats= $0,77-0,92$). Aquestes dades es poden consultar a la taula 2 de l'annex 11.4. article 4. Es van associar les sub-escales del qüestionari DFS-SF amb les dels qüestionaris SF-36 i EQ-5D. L'estructura del qüestionari DFS-SF es va validar, però amb un resultat no òptim, per a més informació és pot consultar la figura 1 de l'annex 11.4. article 4. Es va demostrar una bona sensibilitat als canvis de les UPD ($p>0,001$) del qüestionari en totes les sub-escales. Tota aquesta informació es pot trobar ampliada en la taula 3 i en la figura 2 de l'annex 11.4. article 4.

7. DISCUSSIÓ

7.1. EL PEU DIABÈTIC EN PERSONES EN TRACTAMENT

SUBSTITIU RENAL

Els resultats del nostre primer estudi de prevalença en peu diabètic i de les condicions associades dels pacients amb diabetis en TSR del territori de Lleida van mostrar un freqüència molt elevada de tots els factors de risc per a desenvolupar UPD. La prevalença de ND (89,1%) va ser més alta que en estudis previs (37%-80%)^{18,20,24,82-83}. Aquestes dades es poden explicar tant per la diferència en la metodologia i instruments de mesura emprats com per l'expertesa dels professionals que realitzaren les diferents exploracions. Vàrem trobar una freqüència de MVP del 64,2%. Prèviament, s'havia descrit un percentatge menor en un estudi on la mostra va incloure pacients sense diabetis²⁴ i en un altre amb un percentatge major, on es va emprar un mètode d'exploració diferent del nostre²². En referència a les deformitats dels peus, en la nostra mostra aquestes eren presents en un 54,3% dels pacients; altres estudis previs mostren certa variabilitat, un d'ells amb percentatges inferiors⁸³ i dos amb percentatges superiors^{22,24}. Aquesta variabilitat es pot explicar perquè la valoració de les deformitats parteix d'un criteri clínic i, per tant està subjecte a la interpretació i variabilitat pròpia de l'explorador. El percentatge de pacients amb UPD activa va ser del 17,4%, semblant a un estudi que comparava pacients amb diabetis que rebien TSR i pacients que no en rebien⁸³, i superior a tres estudis previs.^{22,24,82} El percentatge de pacients que havien patit almenys un episodi de UPD ja fos prèvia o en el període de l'estudi (32%), va ser molt similar a un treball publicat per Jones et al.²⁴. En referència a les amputacions, la freqüència en el nostre estudi va ser del 16,2%, molt similar al trobat per Ndip et al.⁸² i molt superior, a la d'un estudi del mateix grup que va incloure pacients que no rebien TSR⁸³. En base al consens del IWGDF, el 87% dels pacients del nostre estudi presentaven un o més factors de risc per a desenvolupar UPD en un futur, i aquests resultats estan en consonància amb altres estudis publicats per Ndip et al.⁸²⁻⁸³. En

la mateixa línia de recerca, Kaminski et al.²² van trobar percentatges elevats de risc tant en pacients amb diabetis (80%) com en pacients sense diabetis (71%) que rebien TSR. En referència a aquest fet, quan és van publicar els articles als quals fem referència, i els inclosos en aquesta tesi, el IWGDF no associava la malaltia renal en TSR a cap grau de risc per a desenvolupar UPD⁸⁴. Tanmateix, en les darreres guies del IWGDF publicades l'any 2019⁴⁷, el presentar malaltia renal avançada ja s'inclou entre els criteris que cal utilitzar per estratificar el risc dels pacients amb diabetis. Si un pacient té malaltia renal terminal, amb només un dels altres factors de risc per a desenvolupar peu diabètic (ND o MVP) passa a tenir el risc màxim (risc 3). Per tant, amb els criteris actuals com a mínim, el 89,1% del pacients del nostre estudi estarien en risc màxim.

També la RD i les plaques estenosants en les artèries caròtides es van associar a un risc més alt de desenvolupar UPD i amputació. Els resultats de l'anàlisi multivariant van mostrar una associació independent de la presència de RD amb el risc de desenvolupar una UPD, i de la presència de les plaques estenosants per a les amputacions. La prevalença de RD trobada en la nostra mostra va ser del 63%, i és lleugerament inferior a la dels dos estudis anteriors amb dades del 70 i 79%^{83,85}. En la mateixa línia, un estudi retrospectiu va trobar una alta freqüència (88%) de RD en pacients en HD i UPD²⁶. La RD s'ha identificat com a factor de risc per a desenvolupar UPD en pacients en tractament en diàlisi²³, i també en altres dos estudis com a marcador precoç d'aterosclerosi⁸⁶⁻⁸⁷.

No hem identificat la ND com a factor de risc ni per a desenvolupar UPD ni per patir amputacions, doncs probablement actua com a factor de confusió degut a la seva alta incidència (89,1%). La ND està relacionada amb la progressió de la malaltia renal i condicionada per la urèmia¹⁵. La RD en canvi, no té relació amb la urèmia i pot mostrar d'una manera més específica i fiable la microangiopatia generalitzada en aquests tipus de pacients.

És prou conegut que la MVP és un factor de risc independent per a desenvolupar UPD en pacients amb malaltia renal crònica⁸⁸⁻⁸⁹. No obstant, els estudis que han demostrat aquest fet tracten la malaltia renal crònica de manera generalitzada i no sub-analitzen de manera aïllada els pacients en diàlisi. Els resultats del nostre estudi coincideixen amb els d'un altre grup que, un cop ajustada la MVP a la diàlisi, no l'identifica com a factor de risc de UPD ni d'amputacions⁸³. Per tant, incloure en una mateixa mostra estadis diferents de malaltia renal crònica pot fer augmentar el pes de la MVP en les UPD en aquests pacients i restar-ne a la nefropatia.

No vàrem trobar una relació directa entre les deformitats dels peus i les UPD o les amputacions, tot i que n'és un dels factors més rellevants en la fisiopatologia del desenvolupament de les UPD⁴⁷. Els pacients que formaven part de la nostra mostra van ser examinats en una unitat especialitzada en peu diabètic, i se'ls va indicar un calçat terapèutic, que es finançat pel sistema de salut. Aquesta prescripció, si és l'adequada, elimina o redueix un dels principals motius pels quals és produeixen les UPD que és el microtraumatisme continuat o fricció del peu amb un calçat no adient. Finalment, pel que fa a la relació entre la incidència d'amputacions i l'inici del tractament de diàlisi, els nostres resultats van ser similars als publicats per Game et al.¹⁹. La incidència d'amputacions s'acumula en el temps, fet que es pot explicar especialment per la progressió tant de les complicacions micro i macrovasculars com de la pròpia condició de la malaltia crònica renal. Un estudi posterior al nostre sosté que l'associació addicional de les UPD amb la insuficiència renal i la RD, juntament amb altres factors, eleva el risc elevat tant d'esdeveniments com de mort cardiovascular⁹⁰.

Segons el nostre coneixement, aquest és el primer estudi que relaciona la complicació de peu diabètic amb la malaltia ateroscleròtica subclínica, emprant com a referència la

presència de plaques ateromatoses en l'artèria caròtida en pacients en diàlisi. La nostra mostra es relativament petita, però és representativa de tot un territori.

En el segon estudi, retrospectiu i observacional de seguiment per conèixer quina relació hi ha entre les UPD i la mortalitat, els resultats mostraren que els pacients amb diabetis en tractament en HD tenien un risc molt alt de mortalitat per qualsevol causa, com també la mortalitat cardiovascular. També vàrem trobar un increment tant en la incidència de UPD com d'amputacions comparats amb els pacients sense diabetis. Pel que fa a la supervivència, no hi van haver grans diferències entre els grups de pacients amb diabetis amb i sense complicacions al peu. Aquests resultats de mortalitat a 5 anys són similars als publicats fins a dia d'avui⁹¹⁻⁹³, en que més de la meitat dels pacients en tractament en HD van morir. També coincidint amb estudis anteriors²⁵, la mortalitat va ser més elevada en els pacients amb diabetis (64% vs 38%), que tenien una supervivència als 5 anys dues vegades menor que la que tenen els pacients sense diabetis. La supervivència en pacients que presenten lesions als peus està estimada en el 23% als 5 anys⁹⁴, resultats que són similars als del nostre estudi (33%). No es van trobar diferències en pacients amb i sense UPD ni en mortalitat per qualsevol motiu, ni en mortalitat cardiovascular, ni en MACE, o esdeveniments cardiovasculars. Alguns estudis han trobat més mortalitat en pacients amb diabetis i peu diabètic degudes a infart agut de miocardi i a íctus^{8,95-98}. En l'estudi de Meloni et al.¹⁰⁶, es va trobar que la MRT en diàlisi fa que els pacients amb diabetis i UPD isquèmiques tinguin taxes més altes tant d'amputacions com de mortalitat. Si a la diàlisi s'hi afegeix l'antecedent de cardiopatia isquèmica aquests valors encara són més elevats⁹⁹. Altres estudis han trobat relació entre la severitat de les UPD en el moment inicial i la mortalitat, més que no pas amb els antecedents cardiovasculars⁹⁷. Els resultats que presentem en aquesta tesi són diferents als publicats per Al-Thani et al.²⁶, que trobaren una mortalitat més elevada en els pacients amb diabetis i UPD (83%), en comparació als que

no presenten la complicació (58%). Tampoc coincideixen amb els resultats de l'estudi amb una mostra extensa de Garimella et al.¹⁰⁰. Aquestes diferències de resultat es poden explicar, en el cas de Al-Thani et al.²⁶, perquè la mostra tenia una edat clarament menor que la nostra. En l'estudi de Garimella et al.¹⁰⁰, la mostra va incloure pacients amb UPD incidents i la mostra del nostre estudi va incloure UPD incidents i prevalents. Alguns dels factors de risc de mortalitat descrits en pacients en HD són: la diabetis, l'edat, els antecedents cardiovasculars, i la durada de la HD¹⁰¹. Les característiques dels pacients amb diabetis en HD són diferents dels que no tenen diabetis. Els primers són d'edat més avançada, presenten més complicacions cardiovasculars i tenen menys possibilitats d'esser transplantats¹⁰². Aquestes diferències també són presents en la nostra mostra, doncs els pacients amb diabetis eren d'edat més avançada i presentaven més antecedents de malaltia cardíaca. En referència a les complicacions, també van ser factors de risc de mortalitat de qualsevol tipus i amb més freqüència d'afectació les complicacions microvasculars, la MVP, els antecedents de UPD i els antecedents d'amputació de qualsevol tipus. L'edat i la RD van ser factors de risc de qualsevol tipus de mortalitat per la cohort de pacients amb diabetis i l'edat per a la mortalitat CV. Respecte a aquests resultats, hem trobat un estudi que mostra que la mortalitat s'incrementa un 3% amb l'edat en un seguiment de supervivència a 11 anys en pacients en HD¹⁰³. La RD ha estat identificada com un predictor independent de qualsevol causa de mortalitat en pacients en HD⁸⁵. En la nostra mostra, les noves UPD o amputacions van ser més freqüents en pacients amb diabetis i en pacients amb antecedents de complicacions als peus. En la literatura s'ha descrit que tan les UPD com les amputacions prèvies incrementen el risc de desenvolupar noves UPD¹⁰⁴⁻¹⁰⁵. L'antecedent de peu diabètic no va ser predictor de cap causa de mortalitat, resultat coincident al d'un estudi italià també publicat al respecte¹⁰⁶. En l'estudi observacional de Vadiveloo et al., en el què es van incloure pacients amb diabetis i alt risc de patir lesions als peus, no selectivament pacients en HD, els pacients amb antecedent de

UPD tenien més risc de mortalitat prematura que no pas els que presenten UPD activa, i el valor de la mortalitat prematura va ser nou cops superior al de l'amputació¹⁰⁷. Actualment, la HD per si sola es considera un factor de risc per a desenvolupar UPD i de patir amputacions^{18,83,108}, i alhora, la insuficiència renal es predictora d'insuficiència cardíaca, primera amputació i mort¹⁰².

Tot i ser retrospectiu, el nostre estudi és el primer d'aquestes característiques fet al nostre país, i reflecteix la realitat d'una zona geogràfica concreta majoritàriament rural. Els nostres resultats no han de coincidir amb d'altres territoris geogràfics del nostre propi país, ni tampoc als d'altres països o sistemes de salut diferents del nostre. El fet d'haver recollit com a variable la RD en tots dos estudis ens permet mostrar de manera clara el pes de les complicacions microvasculars en la complicació de peu diabètic.

Els nostres dos estudis en aquests pacients tenen limitacions. En primer lloc la mida de la mostra n'és una d'elles, especialment en l'estudi de seguiment, en el que es fa una anàlisi de diferents subgrups, i suposa una insuficient potència estadística alhora d'analitzar alguns resultats. No obstant, la mostra de tots dos estudis representa la totalitat d'un territori concret. En segon lloc, en el nostre primer estudi de prevalença no és van recopilar ni analitzar dades en relació als diferents TRS que rebien els pacients. En l'estudi de seguiment, tampoc es van registrar dades sobre les diferents modalitats de HD. Hi ha algunes dades sobre els diferents tipus i modalitats de TSR que poden tenir impacte sobre la supervivència dels malalts en HD que no han estat recollides, com la modalitat dins la HD, els paràmetres d'adequació, la presència d'anèmia, o paràmetres del metabolisme mineral; tot això suposa una limitació de l'estudi. Pel que fa a la recollida de dades i a la metodologia en les exploracions també trobem limitacions en ambdós estudis. En l'estudi de prevalença, el fet de no haver realitzar exploracions en la totalitat de la mostra, n'és una limitació clara en els resultats. També ho és el fet d'avaluar la MVP amb l'índex turmell braç,

i no disposar de les imatges de les corbes arterials pot haver subestimat la presència de MVP. En l'estudi de seguiment, al ser retrospectiu i utilitzar informes preexistents, es poden haver obviat o no registrat alguns potencials factors de risc. També durant el seguiment són diferents els professionals que enregistren dades, i poden haver diferències en alguns criteris i/o registres. Tampoc podem descartar la presència de factors de confusió desconeguts.

7.2. EL PACIENT AMB NEUROARTROPATIA DE CHARCOT

L'estudi d'aquesta tesi sobre la NAC mostra que la majoria dels pacients que són atesos en unitats especialitzades són homes, entorn als 60 anys d'edat, amb diabetis tipus 2 amb un control subòptim, i de llarga evolució de la malaltia. A més a més, acumulaven comorbiditats, especialment ND. Aquestes troballes estan en consonància amb la literatura existent^{39,43-44}. Els nostres resultats evidencien, com en anteriors estudis publicats, que la diabetis de llarga evolució és clau per al desenvolupament de la NAC^{39,43-44}. Més de la meitat dels pacients presentaven complicacions microvasculars, amb un molt elevat percentatge de ND (99%). La freqüència de la MVP en la nostra mostra va ser especialment baixa (8,4%) comparada amb els estudis anteriors (34-40%)¹⁰⁹⁻¹¹⁰. No obstant, trobem percentatges inferiors, al voltant de l'1%, a l'estudi que metodològicament és més semblant al nostre³⁵. En tots dos casos, no es va emprar equipament per a l'exploració, i únicament es va basar en la palpació de polsos distals i, per tant, d'aquesta manera pot haver quedat infradiagnosticada la MVP. L'estudi més recent, publicat posteriorment al nostre, mostra una dada més elevada amb un percentatge del 66,1% de MVP, fruit d'una exploració més completa d'ecodoppler amb imatge¹¹¹. Aquest mateix estudi relaciona la RD i la malaltia isquèmica coronària com a predictors independents de MVP en pacients amb NAC¹¹¹.

En referència a les característiques de la NAC, el 80% dels pacients la van presentar en la seva forma crònica. Aquest alt percentatge de la forma crònica probablement és degut al retard en les derivacions d'aquests pacients a les unitats especialitzades, a les quals arriben els pacients en una fase crònica de la NAC⁴⁰. Un 65% i un 40% de pacients van presentar antecedent d'úlceres prèvia i d'amputació, respectivament. El percentatge d'antecedents de UPD és el mateix que van descriure prèviament Sohn et al.¹¹² en una mostra extensa de pacients i amb seguiment a 5 anys. També és semblant al d'un estudi amb una mostra similar a la nostra que el xifra en un 70%¹¹⁰. L'antecedent d'UPD prèvia va ser l'únic factor de risc per a desenvolupar noves UPD, amputacions majors, hospitalització o mort. Respecte a les amputacions, s'han descrit valors inferiors (28,7%) i superiors (51,3%) al nostre^{35,109}. La freqüència d'amputacions majors en el nostre estudi va ser del 3,6%, superior a la dels mateixos estudis previs que mostraven percentatges per sota del 2%, probablement explicables per les diferències en la mida de la mostra i en el temps de seguiment^{35,109}. Vàrem trobar un 27,5% de noves UPD, resultat que està en línia a la d'estudis anteriors^{46,109,112-113}. Es van trobar unes freqüències més baixes a les mostres que estudiaven pacients en la fase aguda¹¹³, i la més alta va ser per l'estudi amb el temps de seguiment més llarg¹⁰⁹. La nostra freqüència d'amputacions va ser del 8,7%, i va estar dins la franja de valors publicats amb anterioritat, amb freqüències variables d'entre el 1,8%-13,5%^{35,109,112}. Les diferències poden ser degudes a les diferents fases de la malaltia que presentaven els pacients en cada estudi, a la mida de la mostra i al temps de seguiment. La mortalitat en el nostre estudi va ser del 5%, essent els percentatges dels treballs previs molt variables, d'entre 1,7% i el 44,7%^{35,45-46,109,113-115}, fet que ve condicionat molt probablement pel temps de seguiment. El percentatge d'hospitalitzacions en el nostre estudi va ser del 25%, i no disposem de cap estudi ni previ ni posterior per a poder comparar aquesta xifra.

En resultats de l'anàlisi multivariant, els pacients amb nefropatia diabètica tenien triplicat el risc de patir complicacions derivades de la NAC tals com: noves UPD, amputacions majors, hospitalitzacions, o mort. Un estudi previ de pacients amb NAC i UPD activa va concloure que aquests pacients tenien 12 cops més de risc de patir una amputació major comparats amb els que presentaven NAC sola, i aquest risc era de 13 vegades per a majors de 65 anys¹¹². També s'han pogut identificar com a factors de risc per a patir amputacions menors en pacients amb NAC la RD i la MVP, i per a amputacions majors la presència de UPD o amputacions de qualsevol tipus i la malaltia coronària¹⁰⁹. Finalment, en l'estudi de Sämann et al.¹¹³, amb un disseny semblant al nostre però amb una mostra de pacients en fase aguda, va trobar la nefropatia diabètica com a factor de risc independent per a desenvolupar deformacions, noves UPD i amputacions. En un estudi retrospectiu fet a Suïssa, de més recent publicació, s'associa el consum de tabac amb el desenvolupament de noves UPD i també a l'amputació¹¹⁶. Pel que fa a la mortalitat, els estudis previs són pocs i inconsistents. Gazis et al.⁴⁵ van publicar unes taxes més elevades de mortalitat per a pacients amb NAC que per a pacients amb UPD neuropàtica no complicada. En canvi, Sohn et al.⁴⁶ van trobar incrementada la mortalitat en els pacients que presentaven NAC i UPD respecte als pacients amb diabetis sense cap de les dues complicacions. En l'estudi de Van Baal et al.¹¹⁴, que comparà pacients amb NAC aguda, UPD no infectades i població general, no va trobar diferències en la supervivència. Respecte a la mortalitat, és més elevada en pacients amb malaltia renal, i l'esperança de vida és menor en els pacients que presenten les dues complicacions respecte al grup control. Per contra, un estudi prospectiu i observacional sobre complicacions de peu i mortalitat, només va identificar com a predictor de risc de mort l'amputació, exclouent tant les UPD com la NAC¹¹⁵. Els pacients amb diabetis, NAC i ND tenen una prevalença més elevada de plaques en les artèries coronàries que els pacients sense NAC¹¹⁷, i la malaltia coronària és l'únic predictor de supervivència en pacients amb diabetis tipus 2 amb NAC¹⁰⁹.

La principal limitació ha estat el fet de només disposar d'una mostra d'unitats hospitalàries especialitzades. Probablement, els pacients atesos en unitats hospitalàries especialitzades són els que presenten la malaltia de manera més evolucionada i greu. El disseny retrospectiu també pot haver portat errors o manca de dades en la recollida de la informació i de les diferents variables. Vàrem incloure pacients amb les dues formes de la malaltia de manera conjunta i, per tant, cal interpretar els resultats tenint em compte aquest fet. La mostra no és molt ampla, doncs la NAC és una complicació que si bé és molt greu, no té una prevalença alta i molts cops tampoc és diagnosticada (sobretot, en entorns no especialitzats) i, per tant, això resta representativitat a les dades. Finalment, el seguiment a curt termini pot haver obviat algunes de les complicacions que la NAC ocasiona en els pacients amb diabetis.

7.3. MESURA DE LA QUALITAT DE VIDA EN PACIENTS AMB ÚLCERA DE PEU DIABÈTIC

Els resultats en aquest apartat mostren que l'adaptació del qüestionari DFS-SF a la llengua castellana va tenir una bona consistència interna. El criteri de validació també va ser prou bo, i la reproductibilitat excel·lent. L'adaptació també mostrà una elevada sensibilitat als canvis, tot i no validar-se'n definitivament l'estructura. Les diferents sub-escales del qüestionari van tenir valors similars a les del qüestionari original en llengua anglesa¹¹⁸. Tots els components de les esferes mentals i físiques van mostrar correlació amb les corresponents de les esferes del qüestionari genèric SF-36. Aquest fet ja s'havia observat amb anterioritat en els estudis anglès, grec i xinès¹¹⁸⁻¹²⁰.

A diferència dels anteriors, els resultats de l'estudi fet a Polònia mostra diferències en les sub-escales físiques respecte al qüestionari SF-36¹²¹. El resultat de la validació de la constructe del qüestionari, va ser baix, igual que en les adaptacions prèvies¹¹⁸⁻¹²¹. Aquest

fet es pot justificar per les diferències culturals de les mostres poblacionals dels diferents països. La versió en llengua castellana, com en versions en d'altres llengües, mostrarà sensibilitat als canvis de les UPD al llarg del temps^{75,118,121,122}. A més a més, al ser un qüestionari específic, és més sensible que els genèrics^{118,120-121}.

La principal limitació han estat les co-morbiditats que presenten aquests pacients, doncs poden haver influenciat en els resultats de l'avaluació de la QDV. El fet de realitzar un re-test als 7 dies de la inclusió pot haver afectat a la reproductibilitat. Aquesta limitació no podia obviar-se per motius ètics, ja que tots els pacients havien de rebre i van rebre tractament des de la visita inicial. El fet d'haver comparat en la validació els resultats del qüestionari DFS-SF amb els del EQ-5D aporta més qualitat i precisió al procés de validació¹¹⁸⁻¹²¹. Al ser un estudi prospectiu, ens ha permès valorar la sensibilitat als canvis i l'impacte de les UPD en la QDV.

Creiem que la validació d'aquest qüestionari és una eina molt útil per avaluar la QDV dels pacients amb peu diabètic. El nostre treball ha estat el primer estudi dissenyat per a validar les propietats psicomètriques d'un qüestionari específic en pacients amb UDP a l'Estat. La nostra validació permetrà la utilització d'una eina per l'avaluació més òptima i específica de la QDV en pacients amb UPD a Espanya.

8. CONCLUSIONS

CONCLUSIÓ 1

En el regió sanitària de Lleida, els pacients amb diabetis en tractament crònic de substitució renal tenen una prevalença alta de peu diabètic, estant la malaltia ateromatosa carotídia estenòtica i la retinopatia diabètica directament associades a l'aparició d'úlceres i amputacions.

CONCLUSIÓ 2

Malgrat que la mortalitat global i cardiovascular estava incrementada en el subgrup de pacients amb diabetis en tractament amb hemodiàlisi, la presència de peu diabètic no va incrementar aquest excés de risc.

CONCLUSIÓ 3

La forma crònica de neuroartopatia de Charcot és la més freqüent en pacients atesos en unitats hospitalàries de peu diabètic amb aquesta complicació. La meitat dels pacients amb aquesta forma de peu diabètic desenvolupen a curt termini complicacions rellevants (nova úlcera, amputació major, hospitalització, o mort), éssent el risc 3 vegades superior en aquells pacients amb nefropatia diabètica de base.

CONCLUSIÓ 4

La versió original del qüestionari *Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form* per avaluar la qualitat de vida en pacients amb úlceres de peu diabètic, s'ha adaptat i validat en llengua espanyola, i pot ser utilitzat en la pràctica clínica en el nostre país.

9. PERSPECTIVES DE FUTUR

Per a generar nou coneixement sobre les característiques clíniques i l'impacte de la diàlisi i de la NAC en el peu diabètic calen nous estudis. En el nostre territori són necessaris preferentment estudis prospectius, multicèntrics i amb una mostra més gran que la dels estudis d'aquesta tesi. Per a conèixer l'impacte que tenen les UPD en la QDV dels pacients del nostre país d'una manera més acurada, es necessiten estudis que emprin qüestionaris específics.

En l'actualitat, la majoria de les unitats de peu diabètic centren els esforços en el tractament dels pacients amb UPD activa. No obstant, amb els nostres resultats, podem afirmar que l'atenció en els pacients amb diabetis que han de rebre TSR ha d'anar un pas més enllà. El risc elevat dels pacients en diàlisi de patir una UPD o amputació ha quedat demostrat^{15-16,19-20,123}, apart de la ja coneguda alta mortalitat^{25-26,94}. El pronòstic de les UPD és pitjor que les úlceres als peus en pacients en TSR sense diabetis⁸²⁻⁸³. És molt necessari implementar programes de prevenció i seguiment en els pacients amb diabetis i malaltia renal avançada abans d'arribar al TSR. L'objectiu seria evitar el gran nombre d'amputacions que es produeixen en els anys posteriors a l'inici de la diàlisi.

La majoria dels pacients amb NAC que actualment s'atenen en unitats especialitzades del nostre territori presenten la malaltia en fase crònica. Per tant, la gran majoria han desenvolupat deformitats importants que seran claus en el desenvolupament de les complicacions a curt termini. La detecció i el tractament precoç que consisteix en la immobilització, són claus per a evitar la progressió de l'artropatia i per tant la desestructuració del peu^{33,42,124-125}. Així doncs, en primer lloc, cal formar els professionals sanitaris que habitualment veuen aquests pacients amb diabetis, sobre tot a l'Atenció Primària, per tal que se'n faci un diagnòstic precoç i es derivin a unitats especialitzades de la manera més ràpida possible. Cal tenir present que els pacients amb diabetis, NAC i

nefropatia associada, tenen el triple de possibilitats de desenvolupar complicacions a curt termini relacionades amb els peus. Per tant, necessiten una cura del peu més rigorosa.

Els estudis observacionals demostren que les UPD tenen un impacte negatiu sobre la QDV de les persones que les pateixen^{75,126-127}. La gran majoria d'estudis publicats fins a dia d'avui han mesurat la QDV amb eines genèriques, fet que pot subestimar l'impacte de les UPD⁷⁹. El fet de no disposar d'un qüestionari específic en una llengua que els pacients coneguessin, feia molt difícil l'avaluació de la QDV dels nostres pacients en la pràctica clínica diària. La validació del qüestionari DFS-SF pot esdevenir una eina molt útil per avaluar-la QDV de manera més acurada en el dia a dia, i també per a fer recerca. La implementació d'aquesta eina ens permetrà conèixer i mesurar resultats en salut importants i específics del pacient amb UPD.

10. BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(suppl.1):S81-90.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium:2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
3. Martínez-Rojo G, Valdés J, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):2765-73.
4. Mc Carter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological Variation in HbA1c Predicts Risk of Retinopathy and Nephropathy in Type1. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1259-1964.
5. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen T, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur Heart J*. 2019;26(2_suppl):25-32.
6. Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thörne J, Eriksson K, Apelqvist J. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(4):440-6.
7. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25.
8. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: Amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2021-2027.
9. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in

- patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e3276.
10. Forsythe R, Apelqvist J, Boyko E, Fitridge R, Hong J, Katsanos K, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e3279.
 11. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, Lamoureux E, Kowalski J, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64.
 12. Cheung N, Mitchell P, Wong T. Diabetic retinopathy. *The Lancet.* 2010;376(9735):124-136.
 13. Reichel E, Salz D. Diabetic retinopathy screening. In: Sigh R editor. *Managing Eye Diabetic Disease in Clinical Practice.* Switzerland: Springer International. 2015;p:25-37.
 14. Marshall S, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BJM.* 2006;333(7566):475-80.
 15. Fernando D, Hutchison A, Veves A, Gokal R, Boulton A. Risk Factors for Non-ischaemic Foot Ulceration in Diabetic Nephropathy. *Diabet Med.* 1991;8(3):223-5.
 16. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Relationship of microalbuminuria with the diabetic foot ulcers in type II diabetes. *J Diabetes Complications.* 1998;12(4):193-6.
 17. Koye D, Magliano D, Nelson R, Pavkov M. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;35(2):121-32.
 18. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmons M, Jude E, Mauricio M, 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(5):747-755.

19. Game F, Chipchase S, Hubbard R, Burden R, Jeffcoate W. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3207-10.
20. Wolf G, Müller N, Busch M, Eidner G, Kloos C, Hunger-Battefeld W, et al. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1896-1901.
21. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: A cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(3):398-407.
22. Kaminski M, Frescos N, Tucker S. Prevalence of risk factors for foot ulceration in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Med J*. 2012;42(6):120-8.
23. Kaminski M, Raspovic A, McMahon L, Strippoli G, Palmer S, Ruospo M, Dallimore S, Landorf K. Risk factors for foot ulceration and lower extremity amputation in adults with end-stage renal disease on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(10):1747-66.
24. Jones N, Chess J, Cawley S, Phillips A, Riley. Prevalence of risk factors for foot ulceration in a general haemodialysis population. *Int Wound J*. 2013;10(6):683-88.
25. Ghaderian S, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Ren Inj Prev*. 2015;4(2) 28-33.
26. Al-Thani H, El-Menyar A, Koshy V, Hussein A, Sharaf A, Asim M, et al. Implications of foot ulceration in hemodialysis patients: A 5-year observational study. *J Diabetes Res*. 2014;(3); ID945075:6p.
27. Van Netten J, Bus S, Apelqvist J, Lipsky B, Hinchliffe R, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3268.

28. Boulton A, Vinik A, Arezzo J, Bril V, Feldman E, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956–62.
29. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1518-22.
30. Mauricio D, Doria M, Introducción: Diagnóstico, clasificación y epidemiología de la diabetes mellitus y del pie diabético. Viadé J, Royo J. *Pie Diabético Guía para la práctica clínica*. 2ª Edición. Barcelona:Editorial Panamericana 2013.p.3-9.
31. Pop-Busui R, Boulton A, Feldman E, Bril V, Freeman R, Malik R, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
32. Uccioli L, Sinistro A, Almerighi C, Ciaprini C, Cavazza A, Giurato L, et al. Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute Charcot foot. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):350-55.
33. Rogers L, Frykberg R, Armstrong D, Boulton A, Edmonds M, Ha Van G, et al. The Charcot Foot in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2123–29.
34. Jeffcoate W, Game F, Cavanagh P. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet*. 2005;366(9502):2058-61.
35. Fabrin J, Larsen K, Holstein P. Long-term follow-up in diabetic charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care*, 2000;23(6):796-800.
36. Rajbhandari S, Jenkins R, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002;45:1085-96.
37. Armstrong D, Peters E. Charcot's arthropathy of the foot. *J Am Podiatr Med Asso*. 2022;92(7):390-4.

38. Sanders L. The Charcot foot: Historical perspective 1827-2003. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(S1):S4-8.
39. Frykberg R, Belczyk R. Epidemiology of the Charcot Foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2008;25(1):17-28.
40. Jeffcoate W. Charcot foot syndrome. *Diabet Med.* 2015;32(6):760-70.
41. La Fontaine J, Lavery L, Jude E. Current concepts of Charcot foot in diabetic patients. *Foot.* 2016;26:7-14.
42. Fryberg RG, Mendezoon E. Management of the diabetic Charcot foot. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2000;16(S1):S59-65.
43. Milne T, Rogers J, Kinnear E, Martin H, Lazzarini P, Quinton T. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-Arthropathy: A systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2013; 30(6).
44. Trieb K. The Charcot foot: Pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J.* 2016;98-B(9):1155-9.
45. Gazis A, Pound N, Macfarlane R, Treece K, Game F, Jeffcoate W. Mortality in patients with diabetic neuropathic osteoarthropathy (Charcot foot). *Diabet Med.* 2004;21(11):1243-6.
46. Sohn M, Lee T, Stuck R, Frykberg R, Budiman-Mak E. Mortality risk of charcot arthropathy compared with that of diabetic foot ulcer and diabetes alone. *Diabetes Care.* 2009;32(5):816-2.
47. Schaper N, van Netten J, Apelqvist J, Bus S, Hinchliffe R, Lipsky B. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Meta Res Rev.* 2020;36(S1):e3266.
48. Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Dinis-Ribeiro M. Lower-limb amputation following foot ulcers in patients with diabetes: Classification systems,

- external validation and comparative analysis. *Diabetes Meta Res Rev.* 2015;31(5):515-29.
49. Jeon B, Choi H, Kang J, Tak M, Park E. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J.* 2017;14(3):537-45.
50. Ince P, Abbas Z, Lutale J, Basit A, Ali S, Chohan F et al. Use of the SINBAD classification system and Score in comparing outcome of foot ulcer Management on three continents. *Diabetes Care.* 2008;31(5):964-7.
51. Forsythe R, Ozdemir B, Chemla E, Jones K, Hinchliffe R. Interobserver Reliability of Three Validated Scoring Systems in the Assessment of Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2016;5(3):213-9.
52. Abbas Z, Lutale J, Game F, Jeffcoate W. Comparison of four systems of classification of diabetic foot ulcers in Tanzania. *Diabet Med.* 2008;25(2):134-7.
53. Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS ONE.* 2015;10(4):124739.
54. Larsson J, Stenström A, Apelqvist J, Agardh C. Decreasing Incidence of Major Amputation in Diabetic Patients: a Consequence of a Multidisciplinary Foot Care Team Approach?. *Diabet Med.* 1995;12(9):770-6.
55. Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: Benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care.* 2008;31(1):99-101.
56. Hellingman A, Smeets H. Efficacy and efficiency of a streamlined multidisciplinary foot ulcer service. *J Wound Care.* 2008;17(12):541-4.

57. Armstrong D, Bharara M, White M, Lepow B, Bhatnagar S, Fisher T, et al. The impact and outcomes of establishing an integrated interdisciplinary surgical team to care for the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(6):514-8.
58. Driver V, Madsen J, Goodman R. Reducing amputation rates in patients with diabetes at a Military Medical Center: The Limb Preservation Service model. *Diabetes Care.* 2005;28(2):248-53.
59. Driver V, Goodman R, Fabbi M, French M, Andersen C. The impact of a podiatric lead limb preservation team on disease outcomes and risk prediction in the diabetic lower extremity: A retrospective cohort study. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010;100(4):235-41.
60. Armstrong D, Lavery L, Nixon B, Boulton A. See It's not what you put on, but what you take off: Techniques for debriding and off-loading the diabetic foot wound. *Clin Infect Dis.* 2004;39(S2):S92-9.
61. Barshes N, Sigireddi M, Wrobel J, Mahankali A, Robbins J, Koungias P, et al. The system of care for the diabetic foot: Objectives, outcomes, and opportunities. *Diabet Foot Ankle.* 2013;(4):1,214847.
62. Constitution of the World Health Organization. *American journal of public health and the nation's Health.* 1946;36(11):1315-23.
63. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9.
64. Rubin R, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res and Rev.* 1999;15(3)205-18.
65. Valderas J, Alonso J. Patient reported outcome measures: A model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res.* 2008;17(9):1125-35.

66. Solli O, Stavem K, Kristiansen I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;(8):18.
67. Schram M, Baan C, Pouwer F. Depression and Quality of Life in Patients with Diabetes: A Systematic Review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(2):112-9.
68. Raspovic K, Wukich D. Self-reported quality of life in patients with diabetes: A comparison of patients with and without charcot neuroarthropathy. *Foot Ankle Int*. 2014;35(3):195-200.
69. Raspovic K, Wukich D. Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. 2014;53(6):716-719.
70. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper M, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(12):2465-74.
71. Al Hayek A, Robert A, Al Saeed A, Alzaid A, Al Sabaan F. Factors associated with health-related quality of life among Saudi patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional survey. *Diabetes Metab J*. 2014;38(3):220-9.
72. Valensi P, Girod I, Baron F, Moreau-Defarges T, Guillon P. Quality of life and clinical correlates in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab*. 2005;31(3 I):263-71.
73. Khunkaew S, Fernandez R, Sim J. Health-related quality of life among adults living with diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Qual Life Res*. 2009;28(6):1413-27.
74. Siersma V, Thorsen H, Holstein P, Kars M, Apelqvist J, Jude E, et al. Diabetic complications do not hamper improvement of health-related quality of life over the course of treatment of diabetic foot ulcers – the Eurodiale study. *J Diabetes Complications*. 2017;31(7):1145-51.

75. Spanos K, Saleptsis V, Athanasoulas A, Karathanos C, Bargiota A, Chan P, et al. Factors Associated with Ulcer Healing and Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcer. *Angiology*. 2017;68(3):242-250.
76. Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Minor amputation does not negatively affect health-related quality of life as compared with conservative treatment in patients with a diabetic foot ulcer: An observational study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3):e2864.
77. Boutoille D, Féraille A, Maulaz D, Krempf M. Quality of life with diabetes-associated foot complications: Comparison between lower-limb amputation and chronic foot ulceration. *Foot Ankle Int*. 2008;29(11):1074-78.
78. Wukich D, Ahn J, Raspovic K, La Fontaine J, Lavery L. Improved Quality of Life after Transtibial Amputation in Patients with Diabetes-Related Foot Complications. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(2):114-21.
79. Wukich D, Raspovic K. Assessing health-related quality of life in patients with diabetic foot disease: Why is it important and how can we improve? The 2017 Roger E. Pecoraro award lecture. *Diabetes Care*. 2018;41(3):391-7.
80. Hogg F, Peach G, Price P, Thompson M, Hinchliffe R. Measures of health-related quality of life in diabetes-related foot disease: A systematic review. *Diabetologia*. 2012;55(3):552-65.
81. Abetz L, Sutton M, Brady L, McNulty P, Gagnon D. The Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS): A quality of life instrument for use in clinical trials. *Pr Int*. 2002;19(6):167-75.
82. Ndip A, Lavery L, Lafontaine J, Rutter M, Vardhan A, Vileikyte L, et al. High levels of foot ulceration and amputation risk in a multiracial cohort of diabetic patients on dialysis therapy. *Diabetes Care*. 2010;33(4):878-80.

83. Ndip A, Rutter M, Vileikyte L, Vardhan A, Asari A, Jameel M, et al. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1811-6.
84. Bus S, van Netten J, Lavery L, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diab Metab Res Rev*. 2016;32(S1):16-24.
85. El-Menyar A, Al Thani H, Hussein A, Sadek A, Sharaf A, Al Suwaidi J. Diabetic retinopathy: A new predictor in patients on regular hemodialysis. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(6):999-1055.
86. Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Association of carotid intima media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care*. 2004;27(8):1962-67.
87. Alonso N, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Alcubierre N, Sanahuja J, et al. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):33.
88. O'Hare A, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak M. Renal Insufficiency and the Risk of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease: Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):1046-51.
89. O'Hare A, Glidden D, Fox C, Hsu C. High Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Persons with Renal Insufficiency: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2004;109(3):320-3.
90. Dietrich I, Braga G, de Melo F, da Costa Silva A. The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review. *Curr Atheroscler Reports*. 2017;19(11):1-5.

91. Mousavi S, Hayati F, Ansari M, Valavi E, Cheraghian B, Shahbazian H, et al. Survival at 1, 3, and 5 years in diabetic and nondiabetic patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(1):74-7.
92. Beladi-Mousavi S, Alemzadeh-Ansari M, Alemzadeh-Ansari M, Beladi-Mousavi M. Long-term survival of patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: A Multicenter study in Iran. *Iranian J Kidney Dis.* 2012;6(6):452-6.
93. Saran R, Robinson B, Abbott K, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(S1):A6-7.
94. Orimoto Y, Ohta T, Ishibashi H, Sugimoto I, Iwata H, Yamada T, et al. The prognosis of patients on hemodialysis with foot lesions. *J Vasc Surg.* 2013;58(5):1291-9.
95. Brownrigg J, Davey J, Holt P, Davis W, Thompson M, Ray K, et al. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-Cause mortality in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetologia.* 2012;55(11):2906-12.
96. Jupiter D, Thorud J, Buckley C, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J.* 2015;13(5):892-903.
97. Brennan M, Hess T, Bartle B, Cooper J, Kang J, Huang E, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(3):556-61.
98. Rubio J, Jiménez S, Lázaro-Martínez J. Mortality in patients with diabetic foot ulcers: Causes, risk factors, and their association with evolution and severity of ulcer. *J Clin Med.* 2020;9(9):1-14.
99. Meloni M, Izzo V, Giurato L, Cervelli V, Gandini R, Uccioli L. Impact of heart failure and dialysis in the prognosis of diabetic patients with ischemic foot ulcers. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;11:31-5

100. Garimella P, Wang W, Lin S, Hymes J, Lacson E. Incident diabetic foot ulcers and mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2017;21(1):145-7.
101. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:151-8.
102. Karamé A, Labeeuw M, Trollet P, Caillette-Beaudoin A, Cahen R, Ecochard R, et al. The impact of type 2 diabetes on mortality in end-stage renal disease patients differs between genders. *Nephron Clin Pract.* 2009;112(4):268–75.
103. Triebswetter S, Gutjahr-Lengsfeld L, Schmidt K, Drechsler C, Wanner C, Krane V. Long-Term Survivor Characteristics in Hemodialysis Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Nephrol.* 2018;47(1):30-39.
104. Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2017;100(2):65-86.
105. Monteiro-Soares M, Boyko E, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: A systematic review. *Diabetologia.* 2011;54(5):1190-9.
106. Meloni M, Giurato L, Izzo V, Stefanini M, Pampana E, Gandini R, et al. Long term outcomes of diabetic haemodialysis patients with critical limb ischemia and foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:117-22.
107. Vadiveloo T, Jeffcoate W, Donnan P, Colhoun H, McGurnaghan S, Wild S, et al. Amputation-free survival in 17,353 people at high risk for foot ulceration in diabetes: a national observational study. *Diabetologia.* 2018;61(12):2590-7.
108. Jaar B, Astor B, Berns J, Powe N. Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;65(2):613-20.

109. Bergis D, Bergis P, Hermanns N, Zink K, Haak T. Coronary artery disease as an independent predictor of survival in patients with type 2 diabetes and Charcot neuro-osteoarthropathy. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):1041-8.
110. Wukich D, Raspovic K, Suder N. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetic Charcot Neuroarthropathy. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(4):727-31.
111. Orioli L, Hammer F, Vande Berg B, Putineanu D, Maiter D, Vandeleene B.S Prevalence, Characteristics, and Prognosis of Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetic Charcot Foot. *J Foot and Ankle Surg.* 2021;60(6):1158-63.
112. Sohn M, Stuck R, Pinzur M, Lee T, Budiman-Mak E. Lower-extremity amputation risk after Charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):98-100.
113. Sämann A, Pofahl S, Lehmann T, Voigt B, Victor S, Möller F, et al. Diabetic nephropathy but not HbA1c is predictive for frequent complications of charcot feet - Long-term follow-up of 164 consecutive patients with 195 acute charcot feet. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120(6):335-9.
114. Van Baal J, Hubbard R, Game F, Jeffcoate W. Mortality associated with acute charcot foot and neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1086-9.
115. McEwen L, Ylitalo K, Munson M, Herman W, Wrobel J. Foot complications and mortality: Results from Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD). *J Am Podiatr Med Assoc.* 2016;106(1):7-14
116. Gratwohl V, Jentzsch T, Schöni M, Kaiser D, Merli M C, Böni T, et al. Long-term follow-up or conservative treatment of Charcot feet. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;7.
117. Pitocco D, Marano R, Di Stasio E, Scavone G, Savino G, Zaccardi F, et al. Atherosclerotic coronary plaque in subjects with diabetic neuropathy: The prognostic

- cardiovascular role of Charcot neuroarthropathy - A case-control study. *Acta Diabetol* 2014;51(4):587-93.
118. Bann C, Fehnel S, Gagnon D. Development and Validation of the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF). *Pharmacoeconomics*. 2003;21(17):1277-90.
119. Hui L, Yee-Tak Fong D, Yam M, Yuk Ip W. Translation and Validation of the Chinese Diabetic Foot Ulcer Scale – Short Form. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*. 2008;1(2):137-45.
120. Kontodimopoulos N, Veniou A, Tentolouris N, Niakas D. Validity and reliability of the greek version of the diabetic foot ulcer scale-short form (DFS-SF). *Hormones*. 2016;15(3):394-403.
121. Macioch T, Sobol E, Krakowiecki A, Mrozikiewicz-Rakowska B, Kasprowicz M, et al. Health related quality of life in patients with diabetic foot ulceration - translation and Polish adaptation of Diabetic Foot Ulcer Scale short form. *Heal Qual Life Outcomes*. 2007;15(1):
122. Ribu L, Birkeland K, Hanestad B, Moum T, Rustoen T. A longitudinal study of patients with diabetes and foot ulcers and their health-related quality of life: wound healing and quality-of-life changes. *J Diabetes Complications*. 2008;22(6):400-7.
123. Margolis D J, Holfstad O, Fedman H I. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1331-6.
124. Game F L, Catlow R, Jones G R, Edmonds M E, Jude E B, Rayman G, et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study. *Diabetologia*. 2012;55(1):32-5.
125. Wukich D K, Sung W, Wipf S A M, Armstrong D G. The consequences of complacency: managing the effects of unrecognized Charcot feet. *Diabet Med*. 2011;28(2):195-8.

126. Sekhar M S, Thomas R R, Unnikrishnan M K , Vijayanarayana K, Rodrigues G S.
Impact of diabetic foot ulcer on health-related quality of life: A cross-sectional study.
Semin Vasc Surg. 2015;28(3-4):165-71.
127. Sämann A, Tajiyeva O, Müller N, Tschauner T, Hoyer H, Wolf G, et al. Prevalence
of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional
study. Diabet Med. 2008;25(5):557-63.

11. ANNEXES: ARTICLES PUBLICATS

11.1. ARTICLE 1

Títol: Prevalence of Diabetic Foot Disease in Patients with Diabetes Mellitus under Renal Replacement Therapy in Lleida, Spain

Autors: Montserrat Dòria, Veronica Rosado, Linda Roxana Pacheco, Marta Hernández Àngels Betriu, Joan Valls, Josep Franch-Nadal, Elvira Fernández i Dídac Mauricio.

Revista: Biomed Res Int. 2016; 2016:7217586.

DOI:10.1155/2016/721758

Factor d'impacte (2016): 2,476

Quartil: Q2

Research Article

Prevalence of Diabetic Foot Disease in Patients with Diabetes Mellitus under Renal Replacement Therapy in Lleida, Spain

Montserrat Dòria,¹ Verónica Rosado,¹ Linda Roxana Pacheco,¹
Marta Hernández,¹ Àngels Betriu,² Joan Valls,^{3,4} Josep Franch-Nadal,^{5,6,7}
Elvira Fernández,² and Dídac Mauricio^{5,6,8}

¹Department of Endocrinology & Nutrition, University Hospital Arnau de Vilanova and Santa Maria, Alcalde Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

²Department of Nephrology, University Hospital Arnau de Vilanova and Santa Maria, Alcalde Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

³Biostatistics and Epidemiology Unit, Biomedical Research Institute of Lleida, Alcalde Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

⁴Department of Mathematics, Autonomous University of Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain

⁵DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona Ciutat, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Sardanya 375, 08006 Barcelona, Spain

⁶CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Monforte de Lemos 3-5, 28029 Madrid, Spain

⁷Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Avinguda Drassanes 17-21, 08001 Barcelona, Spain

⁸Department of Endocrinology & Nutrition, Health Sciences Research Institute and Autonomous University of Barcelona, University Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera Canyet, S/N, 08916 Badalona, Spain

Correspondence should be addressed to Dídac Mauricio; didacmauricio@gmail.com

Received 1 February 2016; Revised 30 March 2016; Accepted 31 March 2016

Academic Editor: Thomas S. Roukis

Copyright © 2016 Montserrat Dòria et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Aim. To assess the prevalence of diabetic foot and other associated conditions in patients with diabetes mellitus under renal replacement in the region of Lleida, Spain. **Methods.** This was an observational, cross-sectional study of 92 dialysis-treated diabetic patients. Besides a podiatric examination, we explored the presence of cardiovascular risk factors, late diabetes complications, including peripheral neuropathy, atherosclerotic disease, and peripheral artery disease. We assessed risk factors for foot ulceration and amputation by logistic regression. **Results.** Prevalent diabetic foot was found in 17.4% of patients, foot deformities were found in 54.3%, previous ulcer was found in 19.6%, and amputations were found in 16.3%; and 87% of them had some risk of suffering diabetic foot in the future. We observed a high prevalence of patients with peripheral neuropathy and peripheral artery disease (89.1% and 64.2%, resp.). Multivariable analysis identified diabetic retinopathy and advanced atherosclerotic disease (stenosing carotid plaques) as independent risk factors for foot ulceration ($p = 0.004$ and $p = 0.023$, resp.) and diabetic retinopathy also as an independent risk factor for lower-limb amputations ($p = 0.013$). Moreover, there was a temporal association between the initiation of dialysis and the incidence of amputations. **Conclusion.** Diabetic patients receiving dialysis therapy are at high risk of foot complications and should receive appropriate and intensive foot care.

1. Introduction

Diabetic foot (DF) is a chronic complication of diabetes mellitus (DM) associated with a high economic and social burden. The lifetime risk of developing a foot ulcer in a patient with

diabetes ranges from 15% to 25% [1, 2]. The development of a DF ulcer depends on a constellation of several factors occurring together, and several causal pathways can lead to ulceration [3]. One of these pathways is the triad neuropathy-foot deformity-minor trauma [4]. There are important factors

that determine the ulcer outcome, such as peripheral arterial disease (PAD), infection, and patient-related factors, including advanced age and the presence of comorbidities that can affect wound healing or renal replacement therapy [3, 5].

Diabetic nephropathy has been identified as an important risk factor for foot ulceration and amputation [6, 7]. Additionally, dialysis treatment has been reported as an independent risk factor in diabetic patients with chronic kidney disease [8]. About 20% of diabetic patients develop foot ulcers during the first year after initiation of dialysis [9], and the amputation rate is 4% for every year in dialysis therapy [10]. Moreover, renal failure has been reported to independently predict the risk of nonhealing ischaemic and neuroischaemic foot lesions and major amputations [11, 12]. Uraemia has a negative effect on ulcer healing, with nonuraemic patients having a 2.45 increased probability of primary healing of the ulcer [12]. Additionally, end-stage renal disease (ESRD) has a stronger negative effect in diabetic patients with PAD than in those without this complication [11].

The aim of the study was to assess the prevalence of DF and other associated conditions in patients with DM under renal replacement in the region of Lleida, Spain.

2. Methods

2.1. Design. This was an observational, cross-sectional study conducted between November 2010 and March 2011. All diabetic patients with chronic kidney disease who were receiving replacement therapy (haemodialysis and peritoneal dialysis) from the two existing dialysis centres in the health area of Lleida, a region of Spain with a population around 450,000, were included.

2.2. Studied Variables. Study participants were recruited from the only two haemodialysis centres in the area of Lleida, Spain, and those under peritoneal dialysis during their routine clinical visits at the Nephrology Unit of the Hospital Arnau de Vilanova. Patients were considered to have DM if they had ever been diagnosed with the disease or, alternatively, if they were receiving any antidiabetic agent. The type of DM was assigned based on their medical records or clinical data when the diagnosis was missing.

For each participant, data were collected on the following variables: age; gender; type and duration of DM; type and duration of dialysis (i.e., haemodialysis or peritoneal dialysis); presence of cardiovascular risk factors: hypertension, that is, if they had ever been diagnosed with the disease or were receiving any antihypertensive medication; smoking status and dyslipidaemia; and long-term diabetes complications: the presence of any degree of diabetic retinopathy [DR], amaurosis, neuropathy, cerebrovascular disease, and ischaemic heart disease. Moreover, during anamnesis, patients were asked about their previous history of foot ulcers, defined according to the current consensus of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) [13].

All patients underwent a detailed foot examination to identify previous lower-limb amputations (minor or major) and foot deformities. Foot deformity was defined according to the IWGDF recommendations [14], namely, as structural

abnormalities of the foot such as hammer toes, mallet toes, claw-toes, hallux valgus, prominent metatarsal heads, residuals of neuroosteoarthropathy, amputations, or other foot surgeries. Peripheral neuropathy (PN) was explored with an ultrabiothesiometer (Me. Te. Da. Srl., IT) applied on the dorsal part of the first toe and considered abnormal when the patient needed >25 V intensity to perceive the vibration. PAD was explored through the ankle-brachial index (ABI), assessed with an ES100X MiniDop® Surgical Doppler (Koven Technology, US). ABI values were classified as normal (from 0.91 to 1.30), moderate ischaemia (from 0.41 to 0.90), severe ischaemia (from 0 to 0.40), and noncompressible because of the presence of calcification (>1.30). Moreover, in patients with an ABI value >1.30, we also explored the pedal or posterior tibial pulse: if any of the pulses was nonpalpable, the patient was classified as having PAD. Finally, a carotid ultrasound was performed using a GE Vivid and BT09 Doppler (General Electric, US) in order to detect subclinical atherosclerosis through morphological examination (i.e., the presence or absence of plaques in any of the territories of the carotid artery) and to calculate the intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery. A detailed description of the procedure has been recently published [15]. Briefly, B-mode images of the left and right segments of the common carotid artery were recorded and electronically stored; IMT measurements were performed offline using semiautomatic software with the last (previous to the bulb) centimetres of the common carotid artery, and the mean IMT was obtained by averaging the right- and left-side values.

Based on the ABI and on the reference values for carotid IMT in a Spanish community cohort [16], atherosclerotic disease was classified as follows: AD0, no atherosclerotic disease: ABI > 0.9 and <1.3 and IMT < 90% of the reference interval (RI) for sex and age; AD1, ABI 0.7–0.9 or = 1.3 and/or IMT > 90% of the RI for sex and age; AD2, nonstenotic plaques (<50% lumen stenosis); AD3, ABI < 0.7 or >1.3 and/or stenotic plaques with >50% lumen stenosis.

Patients were classified into four risk groups based on the presence of risk factors according to the IWGDF consensus [13]: (a) group 0: patients without distal sensory neuropathy; (b) group 1: patients with distal sensory neuropathy; (c) group 2: neuropathic patients with some grade of PAD and/or foot deformity; and (d) group 3: neuropathic patients with a history of prior foot ulcer or lower-limb amputation.

The local Ethics Committee from the Hospital Arnau de Vilanova (Lleida, Spain) approved the protocol, and all patients signed a written informed consent form prior to participation. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964).

2.3. Statistical Analysis. Baseline variables were described by range, mean and standard deviation (\pm SD) for quantitative variables, or frequency and percentage for qualitative variables. A bivariate analysis was conducted to assess the risk of ulceration and amputation through contingency tables; the significance was assessed with Pearson's Chi-square test and the estimated relative risk and corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated using exact methods (mid-*p*) and normal approximation (Wald). For quantitative

variables, we estimated the mean differences and assessed the significance by performing Student's *t*-test (for normally distributed variables) or Mann-Whitney test (for non-normally distributed variables). In addition, a multivariate analysis was conducted to evaluate the association of the variables with amputation and prognosis value. For this purpose, we used simple logistic regression models adjusted for all the variables that were observed to be individually statistically significantly associated with ulcers or amputations in the bivariate analysis at a *p* value < 0.1. Subsequently, we applied a backwards-stepwise regression algorithm to select the most relevant factors, using Akaike's Information Criterion.

Finally, we studied whether there was a temporal association between the onset of dialysis and amputations. For this, we calculated the absolute and relative frequency (%) for the punctual and cumulative incidence (from the time of first amputation and from the onset of dialysis). Negative values indicate patients with amputations prior to the start of dialysis treatment.

All statistical analyses were performed using the computing environment R (R Development Core Team, 2005) setting the significance level to 0.05.

3. Results

Between November 2010 and March 2011, a total of 92 (35.8%) patients out of the 257 who were receiving renal replacement treatment were identified as having a diagnosis of DM. Demographic and clinical characteristics of the sample are shown in Table 1. The mean age was 70.9 years (SD = 12.1 years), and the percentage of males was 62%, and all were of Caucasian origin. Eighty-one patients had type 2 DM (88%) and the mean diabetes duration was 22.3 years (SD = 12.2 years). The vast majority of patients were on haemodialysis (92.4%), and the mean duration of dialysis treatment was 4.8 years (SD = 4.3 years).

Concerning cardiovascular risk factors (Table 1), we observed that 43.5% of patients were current or former smokers, 68.5% of them had dyslipidaemia, and 84.8% of them had hypertension. In relation to late diabetic complications, DR was present in 62%; out of the 71 patients who underwent retinopathy exploration, 12% of them had amaurosis; and 9.8% and 22.8% had stroke and coronary heart disease, respectively.

The carotid ultrasound and PAD examinations were conducted in 81 patients. The mean IMT value was 0.90 cm (± 0.17), and all patients had some grade of atheromatous disease, with 92.5% of them having nonstenotic carotid plaques. The prevalence of foot complications (Table 1) was, from the highest to the lowest, PN (89.1%), moderate or severe PAD (64.2%), foot deformities (54.3%), previous ulcer (19.6%), DF (17.4%), and amputations (16.3%) (Table 1). Finally, based on the IWGDF classification, out of 83 patients explored, 87% had some risk grade for suffering DF in the future.

From the bivariate analysis, the risk of ulceration was significantly increased in patients with DR ($p = 0.0006$) (Table 2) and was also increased in patients with stenosing carotid plaques ($p = 0.05$) and in patients with a previous stroke ($p = 0.049$). The risk of amputation was significantly

TABLE 1: Demographic and clinical characteristics of patients included in the study.

Variable	Patients (N = 92)
Age (years), mean (SD)	70.9 (12.1)
Male sex, <i>n</i> (%)	57 (62)
Type 2 diabetes, <i>n</i> (%)	81 (88)
Diabetes duration (years), mean (SD)	22.3 (12.2)
Haemodialysis	85 (92.4)
Duration of dialysis (years), mean (SD)	4.8 (4.3)
Cardiovascular risk factors and long-term diabetes complications, <i>n</i> (%)	
Smoking status (current and former)	40 (43.5)
Dyslipidaemia	63 (68.5)
Hypertension	78 (84.8)
Retinopathy*	57 (62.0)
Amaurosis*	11 (12.0)
Stroke	9 (9.8)
Coronary heart disease	21 (22.8)
Foot complications, <i>n</i> (%)	
Peripheral neuropathy [†]	82 (89.1)
Peripheral artery disease [‡]	52 (64.2)
Foot deformities	50 (54.3)
Previous ulcer	18 (19.6)
Current ulcer: diabetic foot	16 (17.4)
Patients with amputations	15 (16.3)
Risk for diabetic foot (IWGDF), <i>n</i> (%)	
Risk 0	3 (3.3)
Risk 1	18 (19.6)
Risk 2	32 (34.8)
Risk 3	30 (32.6)
Not classified	7 (7.6)

*Data available for 71 patients; [†] data available for 90 patients; [‡] data available for 81 patients.

SD, standard deviation.

increased in patients with DR ($p = 0.02$) and in patients with stenosing carotid plaques ($p = 0.03$) (Table 3). Furthermore, the multivariate analysis showed that foot ulceration was independently related to DR and stenosing carotid plaques ($p = 0.004$ and $p = 0.023$, resp.) and that DR was also an independent risk factor for lower-limb amputation ($p = 0.013$).

Finally, for those patients with an amputation, the relationship between the start of dialysis therapy and the cumulative incidence of amputations was assessed (Figure 1). The incidence increased progressively with time, showing an accumulated incidence of 18.7%, 37.5%, 43.8%, and 50% in the first, second, third, and fourth years after initiating dialysis, respectively.

4. Discussion

In this cross-sectional study in a representative population from our region, we observed that diabetic patients undergoing dialysis therapy had a high prevalence of DR, underlying

TABLE 2: Bivariate and multivariate analysis for risk factors associated with foot ulceration.

Risk factor	Foot ulceration		Bivariate analysis		Multivariate analysis
	Yes	No	RR/mean diff. (95% CI)	<i>p</i> value	Adjusted <i>p</i> value
Gender, <i>n</i> (%)					
Male	21 (36.8)	37 (63.2)	1.84 (0.87–3.87)	0.09	0.60
Female	7 (20.0)	28 (80.0)			
Age (years), mean (SD)	70.1 (12.6)	71.3 (11.9)	-1.15 (-6.81–4.49)	0.75	
Diabetes, <i>n</i> (%)					
Type 1	4 (36.4)	7 (63.6)	1.22 (0.52–2.87)	0.65	
Type 2	24 (29.6)	57 (70.4)			
Diabetes duration (years), mean (SD)	23.4 (11.0)	21.8 (12.8)	1.66 (-3.58–6.90)	0.43	
Dialysis duration, mean (SD)	4.9 (4.7)	4.7 (4.1)	0.15 (-1.91–2.22)	0.93	
Current or former smoker, <i>n</i> (%)					
Yes	14 (35)	26 (65.0)	1.3 (0.70–2.40)	0.41	
No	14 (27.0)	38 (73.1)			
Dyslipidaemia, <i>n</i> (%)					
Yes	19 (30.2)	44 (69.8)	0.97 (0.50–1.88)	0.92	
No	9 (31.0)	38 (73.1)			
Hypertension, <i>n</i> (%)					
Yes	25 (32.1)	53 (68.0)	1.49 (0.52–4.29)	0.45	
No	3 (21.4)	11 (78.6)			
Retinopathy, <i>n</i> (%)					
Yes	26 (45.6)	31 (54.4)	6.84 (ne)	0.0006	0.004
No	0 (0.0)	14 (100)			
Amaurosis, <i>n</i> (%)					
Yes	3 (27.3)	8 (72.7)	0.72 (0.26–2.00)	0.54	
No	23 (37.7)	38 (62.3)			
Stroke, <i>n</i> (%)					
Yes	6 (60.0)	4 (40.0)	2.23 (1.20–4.15)	0.04	0.73
No	22 (26.8)	38 (62.3)			
IHD, <i>n</i> (%)					
Yes	10 (47.6)	11 (52.4)	1.87 (1.03–3.42)	0.06	0.93
No	18 (25.4)	53 (74.6)			
PN					
Yes	25 (30.5)	57 (69.5)	2.43 (0.37–15.70)	0.32	
No	1 (12.5)	7 (87.5)			
PAD, <i>n</i> (%)					
Yes	15 (29.4)	36 (70.6)	1.41 (0.58–3.43)	0.45	
No	5 (20.8)	19 (79.2)			
Foot deformities, <i>n</i> (%)					
Yes	14 (28.0)	36 (72.0)	0.84 (0.45–1.55)	0.58	
No	14 (33.3)	38 (66.7)			
AD, <i>n</i> (%)					
AD3	12 (34.3)	23 (65.7)	1.43 (0.71–2.85)	0.31	
AD1 or AD2	11 (23.9)	35 (76.1)			
Carotid plaques, <i>n</i> (%)					
Stenosing	4 (66.7)	2 (33.3)	1.43 (0.71–2.85)	0.05	0.013
Nonstenosing	18 (23.9)	35 (76.1)			
IMT, cm, mean (SD)	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)	0.05 (-0.05–0.16)	0.4	

AD, atheromatous disease; IHD, ischaemic heart disease; IMT, intima-media thickness; ne, nonestimable; PAD, peripheral artery disease; PN, peripheral neuropathy; RR, risk ratio.

TABLE 3: Bivariate and multivariate analysis for risk factors associated with lower-limb amputations.

Risk factor	Amputations		Bivariate analysis		Multivariate analysis
	Yes	No	RR/mean diff. (95% CI)	<i>p</i> value	Adjusted <i>p</i> value
Gender, <i>n</i> (%)					
Male	10 (17.5)	47 (82.5)			
Female	5 (14.3)	30 (85.7)	1.22 (0.45–3.29)	0.70	
Age (years), mean (SD)	72.3 (10.3)	70.6 (12.4)	1.69 (–4.50–7.89)	0.74	
Diabetes, <i>n</i> (%)					
Type 1	1.0 (9.0)	10 (90.9)			
Type 2	14 (17.3)	67 (82.7)	0.52 (0.07–3.61)	0.78	
Diabetes duration (years), mean (SD)	23.9 (13.6)	22.0 (12.0)	1.90 (–6.00–9.81)	0.79	
Dialysis duration, mean (SD)	5.5 (5.9)	4.6 (3.9)	0.81 (–2.55–4.18)	0.92	
Current or former smoker, <i>n</i> (%)					
Yes	6 (15)	34 (85)			
No	9 (17.3)	43 (82.7)	0.86 (0.33–2.23)	0.78	
Dyslipidaemia, <i>n</i> (%)					
Yes	10 (15.9)	53 (84.1)			
No	5 (17.2)	43 (82.8)	0.92 (0.34–2.45)	0.85	
Hypertension, <i>n</i> (%)					
Yes	14 (18.0)	64 (82.1)			
No	1 (7.14)	13 (92.9)	2.51 (0.35–17.61)	0.35	
Retinopathy, <i>n</i> (%)					
Yes	15 (26.3)	42 (73.7)			
No	0 (0.0)	14 (100.0)	3.94 (ne)	0.02	0.023
Amaurosis, <i>n</i> (%)					
Yes	2 (18.8)	9 (81.8)			
No	13 (12.3)	48 (78.7)	0.85 (0.22–3.26)	0.86	
Stroke, <i>n</i> (%)					
Yes	2 (20.0)	8 (80.0)			
No	13 (15.9)	69 (84.1)	1.26 (0.33–4.79)	0.71	
IHD, <i>n</i> (%)					
Yes	4 (19.1)	17 (81.0)			
No	11 (15.5)	60 (84.5)	1.21 (0.43–3.46)	0.69	
PN					
Yes	15 (8.3)	67 (81.7)			
No	0 (0.0)	8 (100.0)	1.64 (ne)	0.21	
PAD, <i>n</i> (%)					
Yes	9 (17.7)	42 (83.4)			
No	2 (8.3)	22 (91.7)	1.47 (0.34–6.29)	0.31	
Foot deformities, <i>n</i> (%)					
Yes	6 (12.0)	44 (88.0)			
No	9 (21.4)	33 (78.6)	0.51	0.24	
AD, <i>n</i> (%)					
AD3	7 (20.0)	28 (80.0)			
AD1 or AD2	5 (10.9)	41 (89.1)	1.84 (0.63–5.31)	0.27	
Carotid plaques, <i>n</i> (%)					
Stenosing	3 (50.0)	3 (50)			
Nonstenosing	8 (10.8)	66 (89.2)	4.62 (1.64–13)	0.03	0.12
IMT, mean (SD)	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)	0.009 (–0.11–0.13)	0.97	

AD, atheromatous disease; IHD, ischaemic heart disease; IMT, intima-media thickness; ne, nonestimable; PAD, peripheral artery disease; PN, peripheral neuropathy; RR, risk ratio.

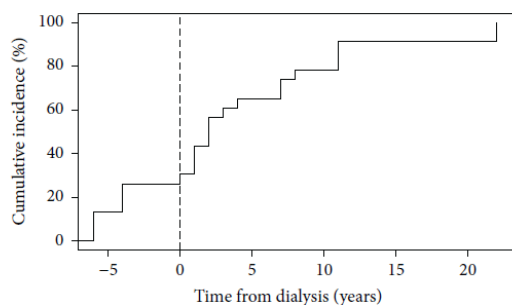


FIGURE 1: Cumulative incidence (%) of amputations depending on the time from initiating dialysis (years). All patients with an amputation were evaluated, including those who started dialysis after an amputation (with a negative number of years).

PN, PAD, and foot deformities. Moreover, important vascular complications of diabetes, such as DR and stenosing carotid plaques, were shown to be independently associated with the risk of foot ulcers and lower-limb amputations.

The prevalence of PN in our sample was 89.1%, which is higher than the prevalence reported in some previous studies, ranging between 37% and 57% [8, 17, 18], but closer to other studies, with a prevalence between 77.2% and 80% [11, 19]. This higher prevalence could be due to the use of an ultrathreshold, which is a precise and sensitive quantitative method, and differences between studies could be explained by disparities in the way the neurological assessment was performed and the instrument used, that is, loss of pressure sensation using a 10 g monofilament or vibration perception threshold with a neurothesiometer. However, even studies using the same instrument report wide differences: 3 of the studies using a monofilament reported a prevalence of 37% [18], 49% [17], and >77% [11] and 3 studies using a neurothesiometer reported a PN prevalence of 46% [18], 56.8% [8], and 80% [19]. Differences may be therefore due to unstandardised methodologies for assessment, for example, examiner experience, number and sites in the foot used, plantar or dorsal side of the foot, or definition of the pathological outcome.

The prevalence of PAD in our study (64.2%) is higher than the 45% reported by Jones et al. [18] and lower than the 73.5% reported by Kaminski et al. [17]. In the case of Jones et al., the study only explored 21 patients, and only 11 of them were diabetic; and in the Kaminski et al. study, vascular insufficiency was determined by manual palpation of both pedal pulses, and not by Doppler ultrasound.

The prevalence of foot deformities in our study (54.3%) was much lower than the prevalence described in two previous studies, which found a prevalence between 79% [18] and 71.4% [17], but higher than the 22% reported in another study [8]. The high association of foot lesions with advanced diabetic nephropathy may be explained by the long duration of diabetes, which predisposes to both nephropathy and foot lesions, and by the particularly high risk for nephropathic patients to develop macroangiopathic or neuropathic complications or a combination of both.

The frequency of current foot ulcer in our study was 17.4%, which is higher than the frequency reported in some studies (4%–12%) [17–19] and close to the figure described in another study comparing dialysis versus non-dialysis-treated patients (21% versus 4%) [8]. Moreover, the percentage of patients who had at least one episode of ulceration (i.e., current or previous) was similar to the one reported by Jones et al. (32%) [18]. Finally, the rate of amputations in this study (16.2%) was also in line with the 18% reported in another study [19] and again reported to be much higher than that in diabetic patients without dialysis (6.4%) [8].

According to the IWGDF risk scale, 87% of our patients had one or more risk factors for developing DF, which is very similar to the 89.8% described by Kaminski et al. [17], who found that the figure was lower in control groups (80% in DM patients and 71.8% in DM patients with end-stage renal disease). Our result is also close to the 93% and 96% risks reported by another group [8, 19].

The results of the multivariate analysis showed that the risk of foot ulceration was independently associated with DR and the presence of stenosing carotid plaques and that amputations were also independently associated with DR. The prevalence of DR among type 2 DM patients in haemodialysis has been previously reported to be between 70% and 79% [8, 20], which is only slightly higher than the 63% observed in our study. This is in line with the results of a retrospective study where the incidence of retinopathy was found to be significantly higher among subjects in haemodialysis who had a foot ulcer than that among those who did not (88% versus 54%) [21] and also with a recent meta-analysis that identified retinopathy as a risk factor for foot ulceration in adults with ESRD treated with dialysis [22]. Moreover, an association between DR and increased IMT as an early atherosclerosis marker in diabetic patients has been reported in two cross-sectional studies [15, 23]. Actually, diabetes is one of the most frequent and the most important clinical situations where endothelial dysfunction occurs [24]. The fact that we did not identify PN as a risk factor for ulceration and amputation could be explained by its high prevalence in our population (89.1%), acting as a confounding variable because PN is also correlated with the progression of chronic kidney disease and secondary to uraemia [6]. Conversely, DR is not confounded by uraemia and may be more specific and better reflect generalised microangiopathy than PN or diabetic nephropathy.

Finally, the pattern of cumulative incidence of amputations after the initiation of dialysis therapy in our cohort is similar to the one described by Game et al. [9], with an increasing incidence as treatment is prolonged in time. This could be explained by the combination of a progression of micro- and macrovascular complications while on dialysis and risk factors related to the progression of chronic kidney disease (e.g., malnutrition and chronic inflammation) and to dialysis therapy itself, which is an independent risk factor for major foot amputations irrespective of the presence of DM [25].

In our study, we did not find a relationship between foot ulceration and PAD. Although two previous studies have identified PAD as an independent risk factor for foot

ulceration in patients with chronic kidney disease [26, 27], another study conducted in diabetic patients could not demonstrate this association [28]. However, none of these studies assessed differences among patients in dialysis. Indeed, our results are in agreement with another study reporting that PAD was not an independent risk factor after adjustment for dialysis therapy [8], although the same group had previously reported that it was independently associated in a multiracial sample [19]. The authors considered that the sample population and the inclusion of interrelated PAD and dialysis variables could explain the discrepancy of results between the two studies.

Foot deformities have been shown to increase plantar peak pressure and are considered as a factor for developing foot ulcers [14, 29]. However, and in line with a previous study reporting that foot deformities were less prevalent among patients in dialysis compared with no dialysis treatment [8], we could not find a direct relationship between foot deformities and foot ulceration or lower-limb amputations. Some of the most frequent reasons for the appearance of ulcers are frictions and repeated shoe-induced microtrauma, which can be largely prevented by the use of appropriate therapeutic footwear. In our catchment area, this type of footwear is reimbursed for patients who have one or more risk factors for ulceration, and it is often examined and prescribed at diabetic foot units. It is then possible that patients with foot deformities were already wearing adequate protective footwear, thus decreasing the chance of finding a relationship with foot ulcers and/or amputations.

The present study has strengths and limitations that must be acknowledged. The main strength of the study is that it is, as far as we are aware, the first one assessing the relationship between DF and atherosclerotic disease using the presence of atheromatous plaques by carotid artery ultrasound in diabetic patients receiving dialysis. Additionally, this is the first study published so far from a Spanish population. One limitation of the study is the relatively small sample size (92 patients), although it is representative of the area, encompassing the entire dialysis population of Lleida (Spain). Moreover, almost all patients were receiving haemodialysis, which prevented comparison with patients managed with peritoneal dialysis ($n = 7$) or even a separate analysis for each group. In addition, during PAD assessment, we did not quantitatively evaluate stenosis because the equipment we used did not record ultrasound waveforms, and we cannot discard that ABI values were in the normal range in patients with both arterial stiffness and stenosis, thus potentially underestimating the prevalence of PAD in our sample. Finally, not all patients were explored for all studied outcomes, which could have led in some cases to an underestimation of the true prevalence.

5. Conclusions

In our region, diabetic patients in dialysis treatment had a high prevalence of DF, and most of them had one or more risk factors for developing an ulcer in the future. DR and atheromatous disease were directly related to the appearance of ulcers and amputations.

Although this was not an interventional study, we believe that our findings have direct implications on foot care delivery, since there is a temporal association between the initiation of dialysis and the incidence of amputations. We suggest that all such patients should be considered at high risk and that appropriate foot care including preventive measures (e.g., scheduled foot examinations and education) and therapeutic intervention should be a must for all diabetic subjects in or initiating dialysis.

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests associated with the contents of this paper.

Authors' Contributions

Montserrat Dòria and Verónica Rosado contributed equally to this work.

Acknowledgments

The authors thank the patients who participated in the study. CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM) is an initiative from Instituto de Salud Carlos III. This project was developed in the context of the Programme "Doctorat en Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona," Autonomous University of Barcelona. The authors acknowledge Mònica Gratacòs and Amanda Prowse for providing support in the paper preparation and editing.

References

- [1] A. J. Boulton, L. Vileikyte, G. Ragnarson-Tennvall, and J. Apelqvist, "The global burden of diabetic foot disease," *The Lancet*, vol. 366, no. 9498, pp. 1719–1724, 2005.
- [2] N. Singh, D. G. Armstrong, and B. A. Lipsky, "Preventing foot ulcers in patients with diabetes," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 293, no. 2, pp. 217–228, 2005.
- [3] N. C. Schaper, "Lessons from Eurodiale," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 28, supplement 1, pp. 21–26, 2012.
- [4] G. E. Reiber, L. Vileikyte, E. J. Boyko et al., "Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 1, pp. 157–162, 1999.
- [5] J. Apelqvist, K. Bakker, W. H. van Houtum, N. C. Schaper, and International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board, "Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 24, supplement 1, pp. S181–S187, 2008.
- [6] D. J. S. Fernando, A. Hutchison, A. Veves, R. Gokal, and A. J. M. Boulton, "Risk factors for non-ischaemic foot ulceration in diabetic nephropathy," *Diabetic Medicine*, vol. 8, no. 3, pp. 223–225, 1991.
- [7] F. Guerrero-Romero and M. Rodríguez-Morán, "Relationship of microalbuminuria with the diabetic foot ulcers in type II diabetes," *Journal of Diabetes and Its Complications*, vol. 12, no. 4, pp. 193–196, 1998.

- [8] A. Ndip, M. K. Rutter, L. Vileikyte et al., "Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 8, pp. 1811–1816, 2010.
- [9] F. L. Game, S. Y. Chipchase, R. Hubbard, R. P. Burden, and W. J. Jeffcoate, "Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 21, no. 11, pp. 3207–3210, 2006.
- [10] G. Wolf, N. Müller, M. Busch et al., "Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 6, pp. 1896–1901, 2009.
- [11] L. Prompers, N. Schaper, J. Apelqvist et al., "Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIABLE study," *Diabetologia*, vol. 51, no. 5, pp. 747–755, 2008.
- [12] M. A. Gershater, M. Löndahl, P. Nyberg et al., "Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study," *Diabetologia*, vol. 52, no. 3, pp. 398–407, 2009.
- [13] K. Bakker, J. Apelqvist, B. A. Lipsky et al., "The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 32, supplement 1, pp. 2–6, 2016.
- [14] S. A. Bus, J. J. van Netten, L. A. Lavery et al., "IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 32, supplement 1, pp. 16–24, 2016.
- [15] N. Alonso, A. Traveset, E. Rubinat et al., "Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy," *Cardiovascular Diabetology*, vol. 14, no. 1, article 33, 2015.
- [16] M. Junyent, R. Gilibert, I. Núñez et al., "Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort," *Medicina Clínica*, vol. 125, no. 20, pp. 770–774, 2005.
- [17] M. Kaminski, N. Frescos, and S. Tucker, "Prevalence of risk factors for foot ulceration in patients with end-stage renal disease on haemodialysis," *Internal Medicine Journal*, vol. 42, no. 6, pp. e120–e128, 2012.
- [18] N. J. Jones, J. Chess, S. Cawley, A. O. Phillips, and S. G. Riley, "Prevalence of risk factors for foot ulceration in a general haemodialysis population," *International Wound Journal*, vol. 10, no. 6, pp. 683–688, 2013.
- [19] A. Ndip, L. A. Lavery, J. Lafontaine et al., "High levels of foot ulceration and amputation risk in a multiracial cohort of diabetic patients on dialysis therapy," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 4, pp. 878–880, 2010.
- [20] A. El-Menyar, H. Al Thani, A. Hussein, A. Sadek, A. Sharaf, and J. Al Suwaidi, "Diabetic retinopathy: a new predictor in patients on regular hemodialysis," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 28, no. 6, pp. 999–1005, 2012.
- [21] H. Al-Thani, A. El-Menyar, V. Koshy et al., "Implications of foot ulceration in hemodialysis patients: a 5-year observational study," *Journal of Diabetes Research*, vol. 2014, Article ID 945075, 6 pages, 2014.
- [22] M. R. Kaminski, A. Raspovic, L. P. McMahon et al., "Risk factors for foot ulceration and lower extremity amputation in adults with end-stage renal disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 30, no. 10, pp. 1747–1766, 2015.
- [23] M. Rema, V. Mohan, R. Deepa, R. Ravikumar, and Chennai Urban Rural Epidemiology Study-2, "Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2)," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 8, pp. 1962–1967, 2004.
- [24] N. Papanas, V. Liakopoulos, E. Maltezos, and I. Stefanidis, "The diabetic foot in end stage renal disease," *Renal Failure*, vol. 29, no. 5, pp. 519–528, 2007.
- [25] J. Otte, J. J. van Netten, and A.-J. J. Woittiez, "The association of chronic kidney disease and dialysis treatment with foot ulceration and major amputation," *Journal of Vascular Surgery*, vol. 62, no. 2, pp. 406–411, 2015.
- [26] A. M. O'Hare, E. Vittinghoff, J. Hsia, and M. G. Shlipak, "Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement study (HERS)," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 15, no. 4, pp. 1046–1051, 2004.
- [27] A. M. O'Hare, D. V. Glidden, C. S. Fox, and C.-Y. Hsu, "High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000," *Circulation*, vol. 109, no. 3, pp. 320–323, 2004.
- [28] D. J. Margolis, O. Hofstad, and H. I. Feldman, "Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes," *Diabetes Care*, vol. 31, no. 7, pp. 1331–1336, 2008.
- [29] U. H. Tang, R. Zügner, V. Lisovskaja, J. Karlsson, K. Hagberg, and R. Tranberg, "Foot deformities, function in the lower extremities, and plantar pressure in patients with diabetes at high risk to develop foot ulcers," *Diabetic Foot and Ankle*, vol. 6, Article ID 27593, 2015.

11.2. ARTICLE 2

Títol: High Incidence of Adverse Outcomes in Haemodialysis Patients with Diabetes with or without Diabetic Foot Syndrome: A 5-Year Observational Study in Lleida, Spain

Autors: Montserrat Dòria, Àngels Betriu, Montserrat Belart, Verónica Rosado, Marta Hernández, Felipe Sarro, Jordi Real, Esmeralda Castelblanco, Linda Roxana Pacheco, Elvira Fernández, Josep Franch-Nadal, Mònica Gratacòs and Dídac Mauricio

Revista: J Clin Med. 2021 Mar 26;10(7):1368.

DOI:10.3390/jcm10071368

Factor d'impacte (2021): 4,964

Quartil: Q 2

Article

High Incidence of Adverse Outcomes in Haemodialysis Patients with Diabetes with or without Diabetic Foot Syndrome: A 5-Year Observational Study in Lleida, Spain

Montserrat Dòria ^{1,2}, Àngels Betriu ³, Montserrat Belart ³, Verónica Rosado ¹, Marta Hernández ^{1,4}, Felipe Sarro ⁵, Jordi Real ^{6,7}, Esmeralda Castelblanco ^{6,7}, Linda Roxana Pacheco ¹, Elvira Fernández ⁴, Josep Franch-Nadal ^{6,7,8}, Mònica Gratacòs ⁶ and Dídac Mauricio ^{2,6,7,9,*}

- ¹ Department of Endocrinology & Nutrition, University Hospital Arnau de Vilanova and Santa Maria, 25198 Lleida, Spain; montserratdoria@gmail.com (M.D.); veviroce@hotmail.com (V.R.); mhernandez.lleida.ics@gencat.cat (M.H.); linda_rox@hotmail.com (L.R.P.)
- ² Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, 08041 Barcelona, Spain
- ³ Sistemes Renals, 2508 Lleida, Spain; abetriu@sistemes-renals.com (À.B.); mbelart@sistemes-renals.com (M.B.)
- ⁴ Lleida Institute for Biomedical Research Dr. Pifarré Foundation IRBLleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; elvirafgiraldez@gmail.com
- ⁵ Department of Nephrology, University Hospital Arnau de Vilanova and Santa Maria, 25198 Lleida, Spain; Jfsarro.lleida.ics@gencat.cat
- ⁶ DAP-Cat group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), 08006 Barcelona, Spain; jordireal@gmail.com (J.R.); esmeraldacas@gmail.com (E.C.); josep.franch@gmail.com (J.F.-N.); monica.gratacos@gmail.com (M.G.)
- ⁷ Centre for Biomedical Research on Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 08041 Barcelona, Spain
- ⁸ Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, 08001 Barcelona, Spain
- ⁹ Faculty of Medicine, University of Vic (UVIC/UCC), 08500 Vic, Spain
- * Correspondence: didacmauricio@gmail.com; Tel.: +34-935-565-661



Citation: Dòria, M.; Betriu, À.; Belart, M.; Rosado, V.; Hernández, M.; Sarro, F.; Real, J.; Castelblanco, E.; Pacheco, L.R.; Fernández, E.; et al. High Incidence of Adverse Outcomes in Haemodialysis Patients with Diabetes with or without Diabetic Foot Syndrome: A 5-Year Observational Study in Lleida, Spain. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1368. <https://doi.org/10.3390/jcm10071368>

Academic Editors:
Giacomo Garibotto and
Lionel Rostaing

Received: 1 February 2021
Accepted: 23 March 2021
Published: 26 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: We evaluated whether, in subjects receiving haemodialysis (HD), the presence of diabetic foot syndrome (DFS) was associated with increased mortality compared with subjects with diabetes mellitus (DM) without DFS and with non-diabetic subjects. Methods: Retrospective, observational study in 220 subjects followed for six years. We calculated and compared the frequency and 5-year cumulative incidence of all-cause mortality, cardiovascular (CV) mortality, CV events, major adverse CV events (MACE), and new foot ulcer (FU) or amputation. We also examined prognostic factors of all-cause and CV mortality based on baseline characteristics. Results: DM patients had a 1.98 times higher probability of all-cause mortality than those without DM ($p = 0.001$) and 2.42 times higher likelihood of CV mortality and new FU or amputation ($p = 0.002$ and $p = 0.008$, respectively). In the DM cohort, only the risk of a new FU or amputation was 2.69 times higher among those with previous DFS ($p = 0.021$). In patients with DM, older age was the only predictor of all-cause and CV mortality ($p = 0.001$ and $p = 0.014$, respectively). Conclusions: Although all-cause and CV mortality were increased on HD subjects with DM, the presence of DFS did not modify the excess risk. Additional studies are warranted to further explore the impact of DFS in subjects with DM undergoing HD.

Keywords: diabetes mellitus; haemodialysis; diabetic foot syndrome; foot ulcer; amputation; all-cause mortality; cardiovascular mortality; survival

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is the primary cause of chronic kidney disease (CKD) and, alone or in combination with hypertension, the cause of 80% of end-stage renal disease

(ESRD) cases [1]. On the one hand, the already high risk in the 10-year cumulative all-cause mortality for DM increases by 20% when accompanied by CKD [1]. The reasons for this increased mortality include the presence of significant cardiovascular disease (CVD), problems with vascular access, increased susceptibility to infectious complications, haemodynamic instability during HD due to autonomic neuropathy, and foot ulcer (FU) [2]. On the other hand, the mortality of patients requiring chronic dialysis is higher among subjects with DM, with an estimated 5-year survival as low as 30% after initiation of haemodialysis (HD) [2]. Similarly, predictors of mortality on HD patients are peripheral artery disease (PAD), presence of foot ulcers, and DM [3]. Indeed, it has been estimated that the mean survival rate of patients on HD and with foot lesions is only 1.8 years [4].

Foot ulcers are one of the pathological aspects of diabetic foot syndrome (DFS) and a chronic complication of DM, frequently associated with subsequent foot amputation and death [5]. For instance, subjects with FU are 2- to 3- times more likely to die than patients without FU, and the risk ratio for all-cause mortality is almost 2-fold higher in subjects with DM and FU than in subjects with DM only [6–13]. Of note, the incidence of DFS is much higher in patients with DM than in the general population across all categories of renal disease (i.e., not requiring replacement therapy, treated with HD or PD, and requiring renal transplantation or simultaneous pancreas and kidney transplantation) [14]. It has been estimated that up to 95% of dialysis-treated diabetic patients are at high risk of foot problems, and HD itself is an independent risk factor for foot ulceration, non-healing, and amputation [15–17]. About 20% of DM patients will develop a FU one year after dialysis initiation, and they also have a higher incidence of new amputations and foot-related hospitalizations [18–20]. Risk factors, associated with the likelihood of developing a foot ulcer or lower limb amputation, other than DM, when in maintenance dialysis, are peripheral artery disease (PAD), peripheral neuropathy (PN), and coronary artery disease (CAD) [21–23].

The difference in mortality rates in DM patients requiring dialysis with or without FU has not been studied by large, and results are, in some cases, inconsistent [3,24,25]. In a previous study conducted by our group, we assessed the prevalence of DFS and other associated conditions in DM patients under renal replacement followed for five months [26]. In the present study, we further evaluated whether the presence of DFS was associated with increased mortality compared with subjects with DM but not FDS and with subjects without DM, followed for six years. Moreover, we evaluated differences in CV event risk and the development of new foot ulcerations and amputations, and predictors of all-cause and CV mortality.

2. Materials and Methods

2.1. Design

This was a retrospective, observational study comparing two cohorts recruited between November 2010 and March 2011 and followed until December 2017. The first cohort consisted of subjects previously described in a cross-sectional study, namely patients with DM and CKD receiving HD as renal replacement therapy between November 2010 and March 2011. Subjects were recruited from the two dialysis centres available in Lleida's health area, a Northeast region of Spain [26]. The other cohort, from the same geographical and clinical setting, consisted of all prevalent subjects without DM, receiving HD replacement therapy (i.e., at least for one month) up to March 2011 (identical time period as the initial cohort).

2.2. Studied Variables

The baseline clinical variables for the cohort of DM patients were those described for the initially recruited cohort, excluding subjects under peritoneal dialysis ($n = 7$) [26]. Briefly, information was obtained on age, gender, HD initiation date, hypertension, dyslipidemia, smoking status, retinopathy, and neuropathy. Patients underwent a detailed foot examination, and the following variables were recorded: current and previous FU, previous

lower-limb amputations, and the presence of PAD [26]. For the new cohort of non-DM patients, the same data and variables (except for neuropathy and retinopathy) were extracted from the dialysis clinics' quarterly reports, and the results of the vascular explorations were recorded in the electronic clinical history of the Detection and Treatment Unit of Atherothrombotic Diseases (UDETMA). This unit, pertaining to the Nephrology Unit of the Hospital Arnau de Vilanova (Lleida), uses the same methodology and instruments as in our previous report [27]. The baseline vascular disease history was obtained as an additional variable for both patients with or without DM and extracted from the electronic medical records after hospital discharge and the dialysis clinic's quarterly reports. It included any of the following: a history of ischemic heart disease, cerebrovascular disease regardless of the origin, heart failure, PAD, revascularisation procedures, major or minor amputation, and surgical ulcer debridement. During the 6-year follow-up period, and based on hospital discharge data, we also recorded admissions for any cause, the last date when the patient was known to be alive and, if applicable, the date of the end of HD treatment, which could be due to lost to follow-up, renal transplant, or death. In the latter case, the cause of death was recorded as CV, non-CV, or unknown.

2.3. Statistical Analysis

In the descriptive analyses of the different groups (i.e., non-DM and DM with or without DFS, defined as previous or current foot ulcer or amputation [FU/A]), categorical variables are presented as absolute and relative frequency, and continuous variables expressed as means \pm standard deviation (SD). The t-test was used for continuous variables and the exact Fisher test for categorical variables to assess differences between groups.

The following events were considered as outcomes: all-cause mortality, CV mortality, the incidence of CV events (coronary heart disease [CHD], cerebrovascular disease [CeVD], PAD, mesenteric ischemia, and ischemic colitis), the incidence of major adverse CV events (MACE; including non-fatal cerebrovascular event, non-fatal ischaemic coronary event, or CV death), and new ulcer or need for amputation. Each event's frequency was calculated, and the 5-year cumulative incidence and time-to-event analysis were performed. Hazard ratios (HR) for each outcome by groups based on baseline characteristics were estimated. A standard survival analysis using the Kaplan-Meier method was conducted to generate the curves with the estimated time-to-event. Finally, HR for each outcome, with 95% confidence intervals (95% CI), were estimated with competing-risks regression based on the Fine and Gray's proportional subhazard model to estimate the probability of each event correctly [28]. Additionally, adjustments were made for age, gender, hypertension, dyslipidaemia, smoking, and any previous CVD. All analyses were conducted with the free software environment for statistical computing R version 3.5.3 (2019-03-11) for Windows.

3. Results

The characteristics of the two cohorts are shown in Table 1. Overall, 220 patients on HD were followed for a median of 5 years (1828 days). The mean age was 67.5 years and 60% were male. Of all HD patients, 38.6% ($n = 85$) had DM, with a median disease duration of 19.7 years, and most cases were type 2 DM (87.1%). Previous or current DFS was found in 35.3% of patients from the overall diabetic HD population, and clinical history of FU (previous or current) or amputation in 6.7% of subjects without DM.

The main differences between the DM and non-DM cohorts were that patients with DM had a higher prevalence of dyslipidemia and PAD ($p < 0.001$), and history of CHD and CVD ($p = 0.011$ and $p = 0.006$, respectively). In the subgroup of DM patients, we observed no differences between those with or without DFS as regards mean age, gender, type of DM, disease duration, or diabetes-related microvascular complications (neuropathy, retinopathy, and nephropathy; Supplementary Table S1). Only clinical history of CVD was more frequent among those with DFS ($p = 0.021$).

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the study population.

Variable	All HD Patients	Patients with DM (n = 85)		p-Value No DM vs. DM	p-Value No DF vs. DF	
		Patients without DM (n = 135)	No Diabetic Foot* (n = 55)			Diabetic Foot (n = 30)
Gender, male, n (%)	132 (60)	80 (59.3)	31 (56.4)	21 (70.0)	0.888	0.317
Age, years, mean (SD), n (%)	67.5 (16.2)	66.7 (17.6)	68.5 (13.2)	69.1 (14.3)	0.332	0.856
Diabetes type, n (%)					-	0.508
Type 1	11 (5.0)	-	6 (10.9)	5 (16.7)		
Type 2	74 (33.6)	-	49 (89.1)	25 (83.3)		
Duration of DM, years, median (25th, 75th percentile)	19.7 (13.2; 29.7]	-	20.1 (11.5; 29.7)	18.7 (16.1; 30.7)	-	0.530
Smoking status, n (%)					0.037	0.206
Current	28 (17.2)	22 (16.3)	3 (5.5)	3 (10)		
Past	63 (28.6)	32 (23.7)	17 (30.9)	14 (46.7)		
Never smoked	129 (58.6)	81 (60.0)	35 (63.5)	13 (43.3)		
Hypertension, n (%)	189 (85.9)	117 (86.7)	47 (85.5)	25 (83.3)	0.835	0.764
Dyslipidemia, n (%)	107 (48.6)	46 (34.1)	41 (74.5)	20 (66.7)	<0.001	0.604
Clinical history, n (%)						
CHD	51 (23.2)	23 (17.0)	17 (30.9)	11 (36.7)	0.011	0.765
CVD	28 (12.7)	10 (7.4)	7 (12.7)	11 (36.7)	0.006	0.021
Cardiac arrhythmia	21 (9.5)	13 (9.6)	3 (5.5)	5 (16.7)	1.00	0.124
Heart failure	13 (5.9)	5 (3.7)	5 (9.1)	3 (10.0)	0.146	1.000
PAD, n (%)	110 (50.0)	51 (37.8)	37 (67.3)	22 (73.3)	<0.001	0.461
Foot ulcer, n (%)						
Previous	22 (10)	4 (3.0)	0 (0.0)	18 (60.0)	<0.001	<0.001
Current	20 (9.1)	4 (3.0)	0 (0.0)	16 (53.3)	<0.001	<0.001
Previous amputation, n (%)					<0.001	<0.001
No amputation	202 (91.8)	131 (97.0)	55 (100)	16 (53.3)		
Major	7 (3.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	6 (20.0)		

* Diabetic foot defined as previous or current foot ulcer or amputation; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; PAD, peripheral artery disease.

3.1. Outcomes at 5-Years

After five years of follow-up, 52 patients (23.6%) on HD underwent renal transplant, which was less frequent in DM patients (11.8% vs. 31.1%; $p < 0.001$). Only one patient was lost to follow-up.

At the end of the follow-up, more than half of the patients had died ($n = 123$; 55.9%). The all-cause mortality was significantly more frequent among patients with DM than without ($p < 0.001$), as were CV deaths ($p < 0.001$), CV events ($p = 0.001$), MACE ($p = 0.001$), and the incidence of FU or need of amputation ($p < 0.001$) (Figure 1a).

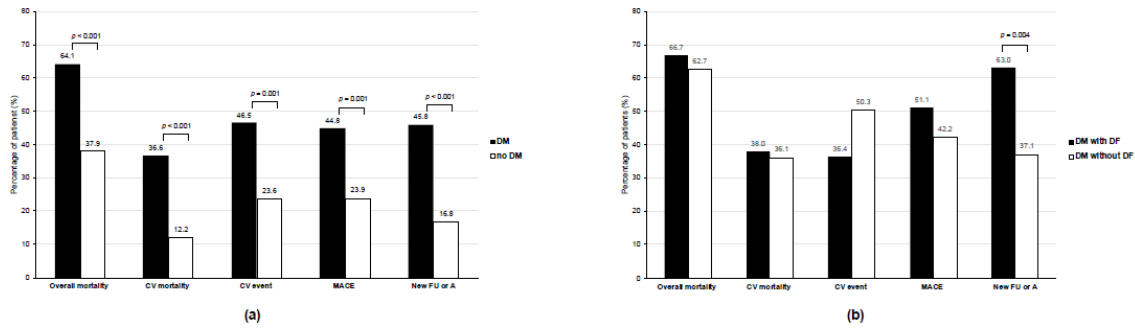


Figure 1. Percentage of patients on haemodialysis with studied clinical outcomes at 5-years of follow-up based on the presence of diabetes mellitus (a) and on the presence or absence of previous diabetic foot (b). CV, cardiovascular; DF, diabetic foot (ulcer or amputation); DM, diabetes mellitus; MACE, major adverse CV event.

Among those DM patients on HD ($n = 85$), the only clinical outcome that was significantly elevated among those with DFS was the development of a new FU or the need for amputation ($p = 0.004$; Figure 1b).

The Kaplan-Meier curves showed that, for all-cause mortality, CV mortality, and new FU or amputation, the median time to each outcome was shorter among those with DM (Supplementary Figure S1). As such, patients with DM had an almost 2-fold higher probability of all-cause mortality compared with those without DM (HR = 1.98), and a more than 2-fold higher likelihood of CV mortality or new ulcer or amputation (HR = 2.42; and HR = 2.29, respectively) (Figure 2a). In contrast, the risk of an incident CV event or MACE was comparable between those with or without DM.

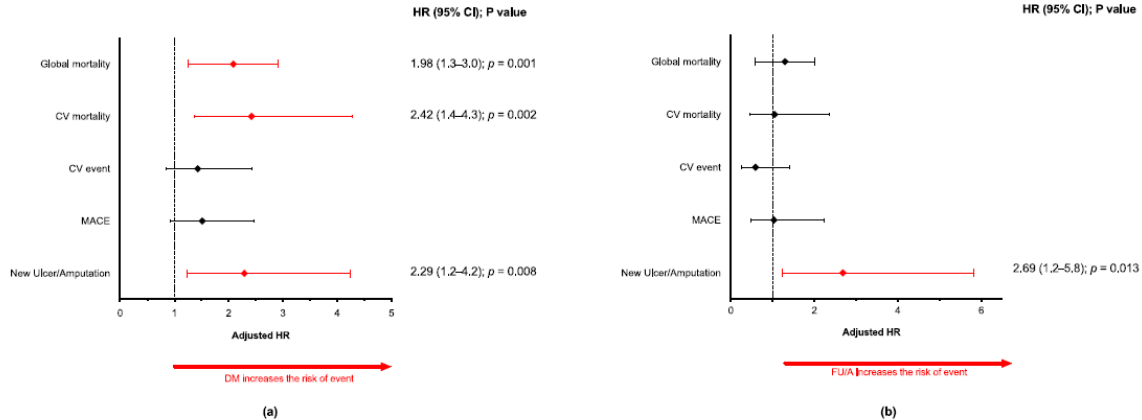


Figure 2. Adjusted hazard ratios for each of the studied outcomes based on the presence of diabetes mellitus (a) and on the presence or absence of previous diabetic foot (b). CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event.

When only considering the DM patient cohort, the median time to all-cause death, CV death, a CV event, or a MACE was similar between those with DFS compared with those without, but it was significantly shorter for the appearance of a new FU or need for amputation among those with previous DFS (Supplementary Figure S2). Specifically, the risk of a new ulcer or amputation was 2.69 times higher among those with previous DFS than those without ($p = 0.021$) (Figure 2b).

3.2. Predictors of All-Cause Mortality and CV Mortality

3.2.1. Overall Dialysis Population

The all-cause mortality in the overall HD population was more likely among those with older age, DM, antecedents of cardiac conditions (i.e., CHD, CVD, arrhythmia, and HF), diabetes-related microvascular complications (i.e., diabetic retinopathy and neuropathy), PAD, previous FU, and both previous minor and major amputations (Table 2). When only considering deaths attributable to CV events, females were at lower risk, but previous FU and minor or major amputations were not associated with a higher likelihood of CV mortality.

Table 2. Predictors of all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients on haemodialysis ($n = 220$).

Variable	All-Cause Mortality	CV Mortality
	Hazard Ratio (95% CI); p -Value	Hazard Ratio (95% CI); p -Value
Gender (female)	0.69 (0.48–1.00); 0.051	0.45 (0.24–0.86); 0.015
Age (years)	1.05 (1.03–1.07); <0.001	1.04 (1.01–1.06); 0.001
DM	1.90 (1.33–2.71); <0.001	3.15 (1.76–5.63); <0.001
DM duration (years)	1.00 (0.98–1.03); 0.826	1.01 (0.98–1.04); 0.659
Hypertension	1.06 (0.63–1.79); 0.832	0.69 (0.33–1.42); 0.314
Dyslipidaemia	1.06 (0.75–1.52); 0.728	1.48 (0.83–2.62); 0.183
Smoker	0.76 (0.42–1.36); 0.353	0.79 (0.30–2.06); 0.630
CHD	1.54 (1.04–2.28); 0.031	2.19 (1.21–3.95); 0.010
CVD	1.70 (1.06–2.72); 0.027	2.52 (1.28–4.95); 0.007
Arrhythmia	1.92 (1.14–3.26); 0.015	2.28 (1.02–5.09); 0.045
HF	2.39 (1.31–4.37); 0.004	2.68 (1.05–6.84); 0.038
PAD	2.09 (1.32–3.32); 0.002	2.27 (1.10–4.68); 0.027
Diabetic retinopathy	2.32 (1.56–3.43); <0.001	4.09 (2.20–7.59); <0.001
Diabetic neuropathy	1.92 (1.34–2.76); <0.001	3.04 (1.69–5.46); <0.001
Previous FU	2.10 (1.27–3.47); 0.004	2.22 (0.99–4.95); 0.053
Current FU	1.69 (0.98–2.90); 0.058	2.12 (0.95–4.73); 0.066
Previous minor amputation	2.43 (1.27–4.67); 0.007	2.58 (0.92–7.23); 0.071
Previous major amputation	3.33 (1.54–7.21); 0.002	1.32 (0.18–9.65); 0.785

CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; D, diabetic; FU, foot ulcer; HF, heart failure; DM, diabetes mellitus; PAD, peripheral artery disease; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

3.2.2. DM Cohort

Among DM patients, older age was the only risk factor associated with increased probability of all-cause and CV mortality (Table 3). Moreover, diabetic retinopathy was a predictor of increased risk for overall mortality. Thus, neither the presence of previous or current FU, nor history of minor or major amputations were predictors of an increased global or CV mortality.

Table 3. Predictors of all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients with diabetes mellitus ($n = 85$).

Variable	All-Cause Mortality	CV Mortality
	Hazard Ratio (95% CI); p -Value	Hazard Ratio (95% CI); p -Value
Gender (female)	0.72 (0.42;1.22); 0.224	0.51 (0.22;1.14); 0.102
Age (years)	1.04 (1.02;1.06); 0.001	1.04 (1.01;1.08); 0.014
DM duration (years)	1.00 (0.98;1.03); 0.826	1.01 (0.98;1.04); 0.659
Hypertension	0.90 (0.44;1.83); 0.776	0.63 (0.26;1.55); 0.313
Dyslipidaemia	0.81 (0.46;1.41); 0.451	1.63 (0.62;4.28); 0.320
Smoker	1.13 (0.40;3.20); 0.813	0.57 (0.08;4.28); 0.585
CHD	1.29 (0.76;2.19); 0.339	1.59 (0.76;3.34); 0.217
CVD	1.58 (0.89;2.80); 0.119	1.71 (0.76;3.88); 0.197
Arrhythmia	1.56 (0.71;3.43); 0.272	2.32 (0.88;6.08); 0.088
HF	1.41 (0.64;3.12); 0.399	2.06 (0.78;5.46); 0.144
PAD	1.70 (0.90;3.20); 0.101	1.44 (0.55;3.79); 0.456
Diabetic retinopathy	6.51 (1.57;27.0); 0.010	*, 0.998
Diabetic neuropathy	*, 0.997	*, 0.998
Previous FU	1.52 (0.85;2.73); 0.159	1.23 (0.50;3.01); 0.658
Current FU	1.19 (0.64;2.20); 0.575	1.37 (0.58;3.20); 0.470
Previous minor amputation	1.86 (0.84;4.12); 0.128	1.55 (0.47;5.14); 0.477
Previous major amputation	2.03 (0.86;4.78); 0.105	0.68 (0.09;5.05); 0.706

CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; D, diabetic; FU, foot ulcer; HF, heart failure; DM, diabetes mellitus; PAD, peripheral artery disease; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus. * Not calculated because all the patients with the event also had diabetic neuropathy or retinopathy.

4. Discussion

The current observational study showed that, in patients with DM undergoing HD replacement therapy, the risk of all-cause and CV mortality and incident FU or amputation was increased compared with those without DM. However, the 5-year survival probability was similar for diabetic patients with or without DFS, thus not modifying the already elevated risk for overall and CV mortality.

More than half of the patients died during our study, which is in line with previous reports showing that the 5-year survival probability in patients in maintenance HD is around 42–45% [29–31]. Moreover, and also in agreement with previous studies [2], the mortality rates were significantly higher among patients with DM (64% vs. 38%), with a 2-fold reduced probability of 5-year survival compared with non-diabetic subjects.

The survival of HD patients with foot lesions is very poor and estimated at 23% at five years [4]. This figure was similar in our cohort (33.3%). However, it was unexpected that the rates of all-cause and CV mortality, MACE, or CV events were similar between patients with and without DFS. Firstly, several studies have consistently shown that the rate of death, myocardial infarction, and fatal stroke in patients with DM is higher among those with FU [12,32–35]. Of note, although the main cause of mortality is CVD, a meta-analysis reported that the proportion of deaths attributable to CV causes was similar among patients with or without FU [12]. Moreover, a large study conducted in the US reported that the severity of diabetic FU at presentation predicted subsequent mortality to a greater extent than prior CVD [33]. Secondly, few studies have addressed these outcomes on HD patients with DM and concomitant FU [3,24]. Our results are not in agreement with a study conducted by Al-Thani et al., in Qatar, including 252 HD patients, where the 5-year mortality was higher among patients with diabetes and FU vs. those without FU (83% vs.

58%) [3]. Our results are also in disagreement with another study conducted by Garimella et al., in the US in 14,103 people with diabetes on dialysis, where death was more likely among patients with incident FU ($n = 1769$; 25.5% deaths) than among those at-risk (no FU during follow-up; $n = 11,750$; 19.1% deaths) [24]. The explanation for these apparent discrepancies may be related to methodological and population differences between the studies. The Al-Thani et al., study included an HD population considerably younger than ours (almost 13 years younger for those without FU, and seven years younger for those with FU), and less likely to have DM plus FU than ours (23% vs. 35.5%). Moreover, while their FU cohort had increased age, nephropathy, retinopathy, coronary artery disease, and PAD compared with the non-FU cohort, we only observed a slightly increased CVD prevalence among those with DM and FU vs. those without FU (36.7% vs. 30.9%). Regarding the Garimella et al. study, the authors included subjects with incident FU and excluded those with a prevalent ulcer at first foot-check. In contrast, we studied patients with both previous and prevalent FU (60% and 53.3%, respectively). Therefore, the populations studied are not comparable and possibly had different comorbidities, such as diabetes-related complications (e.g., micro- and macrovascular diseases). Indeed, it was previously reported that the impact of variables associated with CV risk is greater among subjects presenting their first diabetic FU and that the variables related to the risk of dying are different between those with or without a history of previous FU [36].

The risk factors influencing all-cause and CV mortality in patients undergoing HD are multiple and include DM, age, previous CVD, and haemodialysis duration [37]. Moreover, the characteristics of patients with DM in dialysis differ from those without DM: diabetic patients are older, present more CVD, and are less likely to be transplanted [38]. These differences were also observed in our study, where T2DM, older age, antecedents of cardiac conditions (i.e., CHD, CVD, arrhythmia, and HF), diabetes-related microvascular complications (i.e., diabetic retinopathy and neuropathy), PAD, previous FU, and both previous minor and major amputations were identified as risk factors for all-cause mortality among HD subjects. However, age and retinopathy were the only risk factors for all-cause mortality among the subcohort of DM patients, and only age was predictive of CV mortality. In line with our results, a study on the characteristics of patients with DM that survived up to 11 years on HD showed that the risk of mortality increased by 3% per year increase in age [39]. Moreover, diabetic retinopathy was previously identified as an independent predictor of 3-year all-cause mortality among HD patients [40].

In our HD population, the occurrence of a new FU or amputation was more likely among patients with DM vs. non-DM, and among those with DFS vs. DM only. A history of prior FU or lower-limb amputation are conditions known to increase the risk of diabetic FU development [41,42], which was also observed in our study. However, neither the probability of all-cause nor CV mortality were predicted by previous DFS. This concurs with a study conducted in Italy including a small cohort of diabetic HD subjects with critical limb ischemia and FU treated by endovascular revascularization ($n = 99$), where no variable predicted death after 12-months of follow-up [25]. Actually, HD itself is a risk factor for incident FU and amputations [16,17,43], and impaired renal function is, in turn, an independent predictor of healing failure, first amputation, and mortality [44].

The main strength of this study is that it is the first to assess mortality among DM patients with DFS on HD in our region, which included patients encompassing the entire haemodialysis population of Lleida (Spain). However, our results might not necessarily reflect those of other regions or countries with different healthcare systems or resources. For instance, mortality rates in diabetic patients with FU or amputations have been shown to vary between regions in the US, with decreased survival in those with fewer annual office visits and higher hospital admission rates [45]. Another strength is that we collected data on a wide range of comorbid conditions and chronic diabetes-related complications, such as diabetic retinopathy, reflecting the severity of microangiopathic complications of the disease. Still, the results of our study must be viewed in the context of some limitations. The main one is the retrospective nature of the design, where only association, but not

causation, may be inferred from the observations. Besides, since the study was subject to pre-existing records, it is possible that not all were complete or not all potential risk factors were identified and subsequently recorded. Most importantly, we had no data on the treatment modality (i.e., conventional HD with low-flux or high-flux membranes, or hemodiafiltration), adequacy parameters (e.g., urea dialysis dose through the Kt/V value), presence of anaemia, or mineral metabolism parameters (e.g., calcium-phosphorus product or parathyroid hormone level). These variables are known to have a significant influence in HD patient's survival and are thus potential confounding factors that were not taken into account in the study. This may have biased any association observed. Moreover, many different professionals were involved in patient care and the length of follow-up was substantial. This could have led to different measurements of the studied outcomes and risk factors throughout the database, making them less accurate and consistent than that achieved with a prospective cohort study design. Finally, we cannot discard the presence of unknown potential confounders. Another limitation was the small sample size of patients with DM and the even more reduced size of the subgroups with or without DFS. The sample size was inherently limited by the availability of subjects in the health area studied and the epidemiology of the disease. The small sample size raises the possibility that, even if there is a difference in outcomes between patients with and without DFS, we did not have enough statistical power to detect a relevant difference, and we cannot discard the absence of an actual effect (type II error). For instance, the overall mortality was very high among the DM cohort (64.1%), but similar between those with or without DFS (66.7% vs. 62.7%). Moreover, the small sample size could have also led to significant results in the absence of an actual effect (type I error). Given these limitations, the present results should be viewed as one piece of evidence, and it is necessary to perform additional studies with a larger number of subjects to detect small effects and thereby yield more significant results.

5. Conclusions

The major finding of our study is that DFS seems to be a condition that does not modify the pre-existing high risk of mortality among diabetic patients compared with non-diabetic subjects. These preliminary results would argue that the excess mortality attributed to DFS actually reflects the sum of chronic micro- and macrovascular diabetes-related complications, renal impairment, and HD itself. As such, there is a need for new and intensive interventions to improve the management of patients on HD with diabetes, and subsequently reduce the high mortality rates associated with the disease.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10071368/s1>, Table S1: diabetes-related microvascular complications recorded in the populations studied, Figure S1: Kaplan-Meier survival curves in patients with DM vs. those without, regarding the clinical outcomes studied, Figure S2: Kaplan-Meier survival curves in patients with DM comparing those with and without prior diabetic foot.

Author Contributions: Conceptualization, À.B., M.H., E.F., and D.M.; methodology, M.D., À.B., M.H., E.F. and D.M.; investigation, M.D., À.B., M.B., V.R., F.S., L.R.P., M.H., J.F.-N., and D.M.; validation, D.M. and E.C.; formal analysis, J.R. and E.C.; resources, À.B., M.B., M.H., F.S., J.F.-N. and D.M.; data curation, M.D., À.B., M.B. and E.C.; writing—original draft preparation, M.D. and M.G.; writing—review and editing, M.G. and D.M.; supervision D.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee from the Hospital Arnau de Vilanova (Lleida, Spain).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors thank the patients who participated in the study. CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM) is an initiative from Instituto de Salud Carlos III. This work has developed within the framework of the Doctorate in the Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona. The authors acknowledge Helena Kruyer for language editing and proofreading.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Koye, D.N.; Magliano, D.J.; Nelson, R.G.; Pavkov, M.E. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **2018**, *25*, 121–132. [[CrossRef](#)]
2. Ghaderian, S.B.; Hayati, F.; Shayanpour, S.; Beladi Mousavi, S.S. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J. Ren. Inj. Prev.* **2015**, *4*, 28–33. [[PubMed](#)]
3. Al-Thani, H.; El-Menyar, A.; Koshy, V.; Hussein, A.; Sharaf, A.; Asim, M.; Sadek, A. Implications of foot ulceration in hemodialysis patients: A 5-year observational study. *J. Diabetes Res.* **2014**, *2014*, 945075. [[CrossRef](#)]
4. Orimoto, Y.; Ohta, T.; Ishibashi, H.; Sugimoto, I.; Iwata, H.; Yamada, T.; Tadakoshi, M.; Hida, N. The prognosis of patients on hemodialysis with foot lesions. *J. Vasc. Surg.* **2013**, *58*, 1291–1299. [[CrossRef](#)]
5. Dietrich, I.; Braga, G.A.; de Melo, F.G.; da Costa Silva Silva, A.C.C. The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review. *Curr. Atheroscler. Rep.* **2017**, *19*, 44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Walsh, J.W.; Hoffstad, O.J.; Sullivan, M.O.; Margolis, D.J. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet. Med.* **2016**, *33*, 1493–1498. [[CrossRef](#)]
7. Iversen, M.M.; Tell, G.S.; Riise, T.; Hanestad, B.R.; Ostbye, T.; Graue, M.; Midthjell, K. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Ramsey, S.D.; Newton, K.; Blough, D.; McCulloch, D.K.; Sandhu, N.; Reiber, G.E.; Wagner, E.H. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* **1999**, *22*, 382–387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Boyko, E.J.; Ahroni, J.H.; Smith, D.G.; Davignon, D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabetes Med.* **1996**, *13*, 967–972. [[CrossRef](#)]
10. Moulik, P.K.; Mtonga, R.; Gill, G.V. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* **2003**, *26*, 491–494. [[CrossRef](#)]
11. Hoffstad, O.; Mitra, N.; Walsh, J.; Margolis, D.J. Diabetes, lower-extremity amputation, and death. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 1852–1857. [[CrossRef](#)]
12. Brownrigg, J.R.; Davey, J.; Holt, P.J.; Davis, W.A.; Thompson, M.M.; Ray, K.K.; Hinchliffe, R.J. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetologia* **2012**, *55*, 2906–2912. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Jeyaraman, K.; Berhane, T.; Hamilton, M.; Chandra, A.P.; Falhammar, H. Mortality in patients with diabetic foot ulcer: A retrospective study of 513 cases from a single Centre in the Northern Territory of Australia. *BMC Endocr. Disord.* **2019**, *19*, 1–7. [[CrossRef](#)]
14. Valabhji, J. Foot problems in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J. Ren. Care* **2012**, *38* (Suppl. S1), 99–108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Ndip, A.; Lavery, L.A.; Lafontaine, J.; Rutter, M.K.; Vardhan, A.; Vileikyte, L.; Boulton, A.J. High levels of foot ulceration and amputation risk in a multiracial cohort of diabetic patients on dialysis therapy. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 878–880. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ndip, A.; Rutter, M.K.; Vileikyte, L.; Vardhan, A.; Asari, A.; Jameel, M.; Tahir, H.A.; Lavery, L.A.; Boulton, A.J. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 1811–1816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Jaar, B.G.; Astor, B.C.; Berns, J.S.; Powe, N.R. Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int.* **2004**, *65*, 613–620. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Gilhotra, R.A.; Rodrigues, B.T.; Vangaveti, V.N.; Malabu, U.H. Prevalence and Risk Factors of Lower Limb Amputation in Patients with End-Stage Renal Failure on Dialysis: A Systematic Review. *Int. J. Nephrol.* **2016**, *2016*, 4870749. [[CrossRef](#)]
19. Combe, C.; Albert, J.M.; Bragg-Gresham, J.L.; Andreucci, V.E.; Disney, A.; Fukuhara, S.; Goodkin, D.A.; Gillespie, B.W.; Saito, A.; Jadoul, M.; et al. The burden of amputation among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* **2009**, *54*, 680–692. [[CrossRef](#)]
20. Lavery, L.A.; Lavery, D.C.; Hunt, N.A.; La Fontaine, J.; Ndip, A.; Boulton, A.J. Amputations and foot-related hospitalisations disproportionately affect dialysis patients. *Int. Wound J.* **2015**, *12*, 523–526. [[CrossRef](#)]
21. Kaminski, M.; Frescos, N.; Tucker, S. Prevalence of risk factors for foot ulceration in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Intern. Med. J.* **2012**, *42*, e120–e128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Kaminski, M.R.; Raspovic, A.; McMahon, L.P.; Strippoli, G.F.; Palmer, S.C.; Ruospo, M.; Dallimore, S.; Landorf, K.B. Risk factors for foot ulceration and lower extremity amputation in adults with end-stage renal disease on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transpl.* **2015**, *30*, 1747–1766. [[CrossRef](#)]

23. Jones, N.J.; Chess, J.; Cawley, S.; Phillips, A.O.; Riley, S.G. Prevalence of risk factors for foot ulceration in a general haemodialysis population. *Int. Wound J.* **2013**, *10*, 683–688. [CrossRef]
24. Garimella, P.S.; Wang, W.; Lin, S.F.; Hymes, J.; Lacson, E., Jr. Incident diabetic foot ulcers and mortality in hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* **2017**, *21*, 145–147. [CrossRef]
25. Meloni, M.; Giurato, L.; Izzo, V.; Stefanini, M.; Pampana, E.; Gandini, R.; Uccioli, L. Long term outcomes of diabetic haemodialysis patients with critical limb ischemia and foot ulcer. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **2016**, *116*, 117–122. [CrossRef] [PubMed]
26. Doria, M.; Rosado, V.; Pacheco, L.R.; Hernandez, M.; Betriu, A.; Valls, J.; Franch-Nadal, J.; Fernandez, E.; Mauricio, D. Prevalence of Diabetic Foot Disease in Patients with Diabetes Mellitus under Renal Replacement Therapy in Lleida, Spain. *BioMed Res. Int.* **2016**, *2016*, 7217586. [CrossRef] [PubMed]
27. Junyent, M.; Gilabert, R.; Nunez, I.; Corbella, E.; Vela, M.; Zambon, D.; Ros, E. Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med. Clin.* **2005**, *125*, 770–774. [CrossRef]
28. Fine, J.P.; Gray, R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J. Am. Stat. Assoc.* **1999**, *94*, 496–509. [CrossRef]
29. Beladi Mousavi, S.S.; Hayati, F.; Alemzadeh Ansari, M.J.; Valavi, E.; Cheraghian, B.; Shahbazian, H.; Golzari, K.; Ghorbani, A.; Rashidi, H.; Payami, P.; et al. Survival at 1, 3, and 5 years in diabetic and nondiabetic patients on hemodialysis. *Iran. J. Kidney Dis.* **2010**, *4*, 74–77.
30. Beladi-Mousavi, S.S.; Alemzadeh-Ansari, M.J.; Alemzadeh-Ansari, M.H.; Beladi-Mousavi, M. Long-term survival of patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: A multicenter study in Iran. *Iran. J. Kidney Dis.* **2012**, *6*, 452–456.
31. United States Renal Data System (USRDS). 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Available online: <https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf> (accessed on 1 October 2020).
32. Jupiter, D.C.; Thorud, J.C.; Buckley, C.J.; Shibuya, N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I. From ulceration to death, a systematic review. *Int. Wound J.* **2016**, *13*, 892–903. [CrossRef]
33. Brennan, M.B.; Hess, T.M.; Bartle, B.; Cooper, J.M.; Kang, J.; Huang, E.S.; Smith, M.; Sohn, M.W.; Crnich, C. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complicat.* **2017**, *31*, 556–561. [CrossRef]
34. Morbach, S.; Furchert, H.; Groblichhoff, U.; Hoffmeier, H.; Kersten, K.; Klauke, G.T.; Klemp, U.; Roden, T.; Icks, A.; Haastert, B.; et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: Amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care* **2012**, *35*, 2021–2027. [CrossRef]
35. Rubio, J.A.; Jimenez, S.; Alvarez, J. Clinical characteristics and mortality in patients treated in a Multidisciplinary Diabetic Foot Unit. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2017**, *64*, 241–249. [CrossRef]
36. Rigor, J.; Martins-Mendes, D.; Monteiro-Soares, M. Risk factors for mortality in patients with a diabetic foot ulcer: A cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* **2020**, *71*, 107–110. [CrossRef]
37. Ma, L.; Zhao, S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* **2017**, *238*, 151–158. [CrossRef]
38. Karame, A.; Labeeuw, M.; Trolliet, P.; Caillette-Beaudoin, A.; Cahen, R.; Ecochard, R.; Galland, R.; Hallonet, P.; Pouteil-Noble, C.; Villar, E. The Impact of type 2 diabetes on mortality in end-stage renal disease patients differs between genders. *Nephron Clin. Pr.* **2009**, *112*, c268–c275.
39. Triebswetter, S.; Gutjahr-Lengsfeld, L.J.; Schmidt, K.R.; Drechsler, C.; Wanner, C.; Krane, V. Long-Term Survivor Characteristics in Hemodialysis Patients with Type 2 Diabetes. *Am. J. Nephrol.* **2018**, *47*, 30–39. [CrossRef] [PubMed]
40. El-Menyar, A.; Al Thani, H.; Hussein, A.; Sadek, A.; Sharaf, A.; Al Suwaidi, J. Diabetic retinopathy: A new predictor in patients on regular hemodialysis. *Curr. Med. Res. Opin.* **2012**, *28*, 999–1055. [CrossRef] [PubMed]
41. Crawford, F.; Inkster, M.; Kleijnen, J.; Fahey, T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *QJM* **2007**, *100*, 65–86. [CrossRef] [PubMed]
42. Monteiro-Soares, M.; Boyko, E.J.; Ribeiro, J.; Ribeiro, I.; Dinis-Ribeiro, M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: A systematic review. *Diabetologia* **2011**, *54*, 1190–1199. [CrossRef]
43. Prompers, L.; Schaper, N.; Apelqvist, J.; Edmonds, M.; Jude, E.; Mauricio, D.; Uccioli, L.; Urbancic, V.; Bakker, K.; Holstein, P.; 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. [CrossRef] [PubMed]
44. Ghanassia, E.; Villon, L.; Thuan Dit Dieudonne, J.F.; 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. [CrossRef] [PubMed]
45. Sargen, M.R.; Hoffstad, O.; Margolis, D.J. Geographic variation in Medicare spending and mortality for diabetic patients with foot ulcers and amputations. *J. Diabetes Complicat.* **2013**, *27*, 128–133. [CrossRef] [PubMed]

11.3. ARTICLE 3

Títol: Short-term foot complications in Charcot neuroarthropathy: A retrospective study in tertiary care centres in Spain

Autors: Montserrat Doria, Jordi Viadé, Elisabet Palomera, Ricard Pérez , Melcior Lladó, Elisabet Costa, Teresa Huguet, Jordi Lluís Reverter, Mateu Serra-Prat, Josep Franch-Nadal, Dídac Mauricio.

Revista: Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2018 Nov;65(9):479-485.

DOI: 10.1016/j.endinu.2018.06.004

Factor d'impacte (2018): 0,934

Quartil: Q 4

DOI:10.1016/j.endinu.2018.06.004

DOI:10.1016/j.endinu.2018.06.004

DOI:10.1016/j.endinu.2018.06.004

DOI:10.1016/j.endinu.2018.06.004

DOI:10.1016/j.endinu.2018.06.004

DOI:10.1016/j.endinu.2018.06.004

DOI:10.1016/j.endinu.2018.06.004

11.4. ARTICLE 4

Títol: Adaptation and Validation of the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form in Spanish

Subjects

Autors: Dolores Martinez-Gonzalez, Montserrat Dòria, Montserrat Martínez-Alonso, Nuria Alcubierre, Joan Valls, José Verdú-Soriano, Minerva Granado-Casas, Dídac Mauricio

Revista: J Clin Med. 2020 Aug 3;9(8):2497.





DOI:10.3390/jmc9082497

Factor d'impacte (2020): 4,242

Quartil: Q 1

Article

Adaptation and Validation of the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form in Spanish Subjects

Dolores Martínez-González ^{1,†}, Montserrat Dòria ^{2,3,†}, Montserrat Martínez-Alonso ⁴,
Nuria Alcubierre ¹ , Joan Valls ⁴, José Verdú-Soriano ^{5,6} , Minerva Granado-Casas ^{1,2,*}  and
Didac Mauricio ^{1,7,8,9,*} 

¹ Lleida Institute for Biomedical Research Dr. Pifarré Foundation IRBLleida, University of Lleida, Rovira Roure, 80, 25198 Lleida, Spain; lmartinezlleida@gmail.com (D.M.-G.); nurialcubierre@gmail.com (N.A.)

² Department of Endocrinology and Nutrition, Health Sciences Research Institute and University Hospital Germans Trias i Pujol, Camí de les Escoles S/N, 08916 Badalona, Spain; montserratdoria@gmail.com

³ Diabetic Foot Unit, University Hospital Arnau de Vilanova, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

⁴ Systems Biology and Statistical Methods for Biomedical Research, IRBLleida, University of Lleida, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain; mmartinez@irblleida.cat (M.M.-A.); jvalls@irblleida.cat (J.V.)

⁵ Department of Community Nursing, Preventive Medicine and Public Health and History of Science, University of Alicante, Carretera de Sant Vicent del Raspeig s/n, 03080 Alicante, Spain; pepe.verdu@ua.es

⁶ Grupo Nacional de Estudio y Asesoramiento de Úlceras por Presión (GNEAUPP) Steering Committee, 26004 Logroño, Spain

⁷ Centre for Biomedical Research on Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, 08041 Barcelona, Spain

⁸ Department of Endocrinology & Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Quintí, 89, 08041 Barcelona, Spain

⁹ Faculty of Medicine, University of Vic (UVIC/UCC), 08500 Vic, Spain

* Correspondence: minervagranado@outlook.com (M.G.-C.); didacmauricio@gmail.com (D.M.)

† These authors contributed equally to this study.

Received: 18 June 2020; Accepted: 31 July 2020; Published: 3 August 2020;
Corrected: 10 October 2022



Abstract: Diabetic foot ulcer (DFU) is a chronic complication that negatively affects the quality of life (QoL) of diabetic patients. In Spain, there is no specifically designed and validated instrument to assess the QoL of patients with DFU. Our aim was to adapt the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF) questionnaire to a Spanish population and validate it. A prospective, observational design was used. The DFS-SF was administered by personal interview. The validated SF-36 and EQ-5D generic instruments were used as reference tools. The reliability, validity, and sensitivity to changes were assessed using standard statistical methods. A sample of 141 patients with DFU was recruited. The content validity was 3.46 on average (maximum score of 4). The internal consistency of the DFS-SF subscales showed a standardized Cronbach's α range between 0.720 and 0.948. The DFS-SF domains showed excellent reproducibility measures (intraclass correlation coefficient from 0.77–0.92). The criterion validity was good with significant correlations between each DFS-SF subscale and its corresponding SF-36 and EQ-5D subscales ($p < 0.001$). However, the questionnaire structure was not validated (comparative fit index = 0.844, root mean square error of approximation = 0.095, and standardized root mean square residual = 0.093). The instrument showed high sensitivity to ulcer changes over time ($p < 0.001$). The adapted and validated Spanish version of the DFS-SF questionnaire has good psychometric properties and shows good sensitivity to ulcer changes, although the construct validity was not optimal. The adapted questionnaire will be a useful tool specifically to assess the QoL in subjects with diabetic foot ulcers in the clinical and research settings in Spain.

Keywords: diabetic foot ulcer; type 2 diabetes; quality of life; psychometric validation; reliability; validity

1. Introduction

Diabetic foot ulcer (DFU) is a condition that has a significant impact on several aspects of everyday life [1,2]. This diabetic complication usually requires multidisciplinary approaches with often intensive and prolonged treatments, which may have a substantial impact on the quality of life (QoL) [1]. Furthermore, patients with DFU are at high-risk of cardiovascular diseases in comparison with patients without this condition due to a greater burden of the disease [2]; additionally, ulceration may lead to lower-limb amputation and is associated with an increased risk of all-cause mortality [3,4]. For these reasons, it is important to assess the QoL of these patients.

QoL is a patient-reported outcome (PRO) that has become an important physical and psychological well-being measure [1]. Some observational studies reported that DFU has a negative impact on the QoL of these patients [5–7]. Besides, a cross-sectional study observed that patients with DFU reported a higher perception of pain related to DFU, representing a significant clinical PRO [8]. The number and severity of foot ulcers are associated with a negative health-related QoL (HRQoL) in patients with DFU compared with those patients without this diabetic complication [9]. Moreover, physical functioning and emotional role are the most affected aspects of daily life, especially in terms of leisure activity and constraints due to the treatment received [9]. Finally, while the occurrence of a minor amputation is not associated with a poorer QoL compared with patients with active DFU [10,11], the ability to maintain mobility is related to an improved HRQoL in patients with a major amputation [10].

One major limitation of the available studies is the use of different outcome instruments to assess the relationship between QoL and DFU [10]. A systematic review of the potential measures of QoL in patients with diabetes-related foot disease showed that there is no one ideal PRO for QoL assessment, so that each instrument has its limitations [1]. The use of generic instruments could underestimate the impact of the DFU on the QoL in emotional and mental domains [10]. However, disease-specific tools such as the Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS) have shown high sensitivity to changes related to foot health or disease severity, with few confounders [1,12]. Moreover, this questionnaire offers greater information about the impact of ulcers on the QoL and is able to detect changes in DFU [1,13]. An abbreviated version of this instrument, the DFS-short form (DFS-SF), was originally designed and validated in English and afterwards adapted and validated in other languages such as Chinese, Greek, and Polish [13–16]. The available scientific evidence shows that the DFS-SF is an instrument with good psychometric properties and replicability in patients with DFU [1,13–16].

In Spain, there is no instrument specifically designed and validated to assess the impact of DFU in the QoL of diabetic patients. The aim of the study was to translate and assess the psychometric properties of the DFS-SF in a Spanish population.

2. Experimental Section

2.1. Sample and Settings

This was a prospective, observational study conducted in subjects with DFU referred from primary care and other hospital departments. Patients were treated at the Diabetic Foot Unit primarily by a podiatrist in the context of a multidisciplinary team. The DFS-SF instrument was prospectively administered at 7 days and 4, 12, and 26 weeks after the baseline assessment. The inclusion criteria were age >18 years and new-onset DFU located below the malleoli with up to 3-months duration. The exclusion criteria included cognitive deterioration, terminal illnesses, and hospitalization. A trained researcher (D.M.-G.) performed individual interviews with all of the patients and reviewed each of their clinical records carefully to collect the following clinical variables: Age; sex; educational level; smoking habit; type of diabetes, disease duration, and diabetes-specific therapy; the presence of hypertension and dyslipidemia if they were diagnosed with the disease or were receiving for medication for any of these conditions; the presence of cardiovascular diseases (i.e., cerebrovascular disease, peripheral artery disease, and ischemic heart disease); the diagnose of diabetic retinopathy; dialysis (including both hemodialysis and peritoneal dialysis); and the use of antiplatelet agents.

Glycated hemoglobin (HbA1c) was collected using the most recent value within the previous 6 months. Diabetic nephropathy was defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 60 mL/min and/or an albumin-to-creatinine urine ratio over 30 mg/g. The diagnosis of DFU was defined according to the consensus of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) [17]. A detailed foot examination was performed to determine the presence of previous lower-limb amputations (minor or major), deformities, or the diagnosis of Charcot foot disease and to assess the local ulcer characteristics [18–20]. Peripheral neuropathy was assessed using a biothesiometer (Me. Te. Da. Srl, IT) using standard procedures, as described previously [18]. Peripheral arterial disease was evaluated through the ankle-brachial index (ABI) value and classified as normal (between 0.91 and 1.30), moderate ischemia (between 0.41 and 0.90), severe ischemia (between 0 and 0.40), and non-compressible due to the presence of calcification (over 1.30) [21]. In those patients with an ABI value of 1.30 or greater, the pedal or posterior tibial pulse were explored; the diagnosis of peripheral arterial disease was defined by the presence of a non-palpable pulses. The ulcer was classified as neuropathic, ischemic and neuroischemic according to the consensus of the IWGDF [17]. Infected ulcers were clinically diagnosed by the presence of at least 2 signs or symptoms of inflammation (i.e., redness, warmth, induration, and pain/tenderness), or purulent secretions. Furthermore, systemic inflammatory findings (i.e., fever, leukocytosis, and C reactive protein) were also assessed to classify the severity of the infection [22]. All study participants signed a written informed consent form before inclusion in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Arnau de Vilanova.

2.2. Instruments

2.2.1. Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF)

The DFS-SF is a disease-specific questionnaire that assesses the impact of DFU on the QoL [13]. This instrument contains 29 items based on the following 6 subscales: leisure, physical health, dependence/daily life, negative emotions, worried about ulcers/feet, and bothered by ulcer care. The score of each subscale is calculated based on a scale from 0 (poorer QoL) to 100 (higher QoL). This was validated in reference to the original extended questionnaire DFS that contains 58 items and 11 domains [12].

2.2.2. 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)

The SF-36 is a generic instrument that assesses the health status of the patients [23]. It is composed of 36 items that are grouped into 8 subscales: physical functioning, physical role, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional role, and mental health. These subscales are weighted into physical and mental health summary scores. Each subscale is scored with a range from 0 to 100 points and is normalized using US norms; higher scores indicate a better health-related quality of life (HRQoL).

2.2.3. EuroQoL 5D Health Utility Index (EQ-5D)

EQ-5D is a generic questionnaire designed for use in different types of health states and diseases, as well as in the general populations of several countries [24]. This instrument includes 5 dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. Each item is divided into 3 levels: no problems, some problems, and extreme problems. A single numeric index of health status (EQ-5D index value) is defined by combining the 5 dimensions using UK weights. The questionnaire also includes a visual analogue scale (VAS) where participants are asked to indicate how they rate their current health status on a scale from 0 (minimum) to 100 points (maximum or the best imaginable health state).

2.3. Transcultural Adaptation of the DFS-SF

First, the English version was translated into Spanish by two independent translators who were experts in both languages. The 2 translated versions were later compared, and noted differences were discussed by a group of patients and a group of health-care professionals with expertise in diabetic foot disease. After this, the first Spanish version was approved and back-translated by a third English native speaker. Researchers then compared this back-translation and the original English questionnaire. The final Spanish version was assessed by the group of experts to determine its content validity using a Likert scale (File S1; available at https://www.irbllida.org/media/upload/arxiu/VARIS/File%20S1_cuestionario.pdf).

2.4. Sample Size

The measure of internal consistency was determined by accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test. We calculated that a sample of 124 patients would be required to designate a Cronbach's α coefficient ≥ 0.3 as statistically significant. Anticipating a maximum dropout rate of 15%, the final required sample size resulted in 143 subjects.

2.5. Data Analysis

Data were described by using mean and standard deviation for quantitative variables and absolute and relative frequencies for qualitative variables.

The reliability was measured through internal consistency and reproducibility assessment. The internal consistency was measured by Cronbach's α coefficient [25]. According to the standard protocol, the Cronbach value should be ≥ 0.70 . The reproducibility was estimated using the intraclass correlation coefficient (ICC) defined by a single rater two-way mixed-effects model for quantitative variables. Baseline and first follow-up visit (at 7 days after) ratings were compared, assuming no changes for unhealed ulcers.

The validity was measured through a criterion and construct validity assessment. The criterion validity was only determined according to the concurrent validity in reference to the generic questionnaires by measuring the Pearson's correlation coefficient of the scores of the DFS-SF subscales and comparing them with the ones of the corresponding SF-36 and EQ-5D subscales. Their values should be >0.3 , which is indicative of a moderate correlation. The construct validity was assessed through a confirmatory factor analysis of the DFS-SF to test the questionnaire structure. The comparative fit index (CFI), the root mean square error of approximation (RMSEA), and the standardized root mean square residual (SRMR) were estimated. Their values should be ≥ 0.95 , ≤ 0.06 , and ≤ 0.08 , respectively, as indicative of a good fit to the subscales structure.

The sensitivity to changes over time is defined as the ability of an instrument to measure a change in the state regardless of whether the change is relevant or meaningful to the decision-maker [26,27]. This was assessed through the smoothed trends from baseline until the last visit and, depending on the healing state of the ulcer, at the last available visit; changes between healed and non-healed patients were compared using the Mann-Whitney test. All analyses were performed with the R software with a significance level of 0.05 [28].

3. Results

The characteristics of the 141 participants are shown in Table 1. A high frequency of patients with neuropathy (92.9%) and macrovascular complications (89.4%) was observed. At the end of the study, 107 of the patients (75.8%) had experienced healing (Table S1).

Table 1. Clinical and sociodemographic characteristics of the study group at baseline.

Characteristics	Study Group (n = 141)
Age (years)	68.3 (13.3)
Male (sex)	95 (67.4)
Race (Caucasian)	140 (99.3)
Educational level	
Not even primary	57 (40.4)
Complete primary	47 (33.3)
Secondary high cycle	28 (19.9)
Graduate or higher	9 (6.4)
Employed	24 (17.0)
Smoking	
Never	63 (44.7)
Current or former	78 (55.4)
Type 2 diabetes	134 (95.0)
BMI (kg/m ²)	29.0 (4.9)
HbA1c (%)	7.5 (1.6)
Hypertension	116 (82.3)
Dyslipidemia	87 (61.7)
Microvascular complications	
Retinopathy	96 (68.1)
Nephropathy	51 (36.2)
Neuropathy	131 (92.9)
Cardiovascular disease ¹	126 (89.4)
Diabetes therapy	
OAD	41 (29.1)
OAD + insulin	57 (40.4)
Insulin	36 (25.5)
Diet	7 (5.0)
Antiplatelet agents	94 (66.7)
Dialysis	8 (5.7)
Ulcer type	
Neuropathic	87 (61.7)
Ischemic	9 (6.4)
Neuroischemic	45 (31.9)
Infected ulcer	83 (58.9)
Previous amputation	
Minor	41 (29.1)
Major	2 (1.4)
Charcot foot disease	9 (6.4)

Data are shown as mean (SD) for quantitative variables or n (%) for qualitative variables. ¹ Cardiovascular disease included cerebrovascular disease, peripheral artery disease and ischemic heart disease. BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; OAD, oral antidiabetic agents.

The content validity was assessed by seven experts who rendered an average score of 3.46 (86% of the maximum score of 4). The internal consistency of the DFS-SF subscales was good (Cronbach's α range = 0.720–0.948) (Table 2). The internal consistency of the subscales was not improved or marginally improved by item deletion. The DFS-SF domains showed reproducibility measures that ranged from good to excellent (ICC estimates = 0.77–0.92).

Table 2. Inter-item internal consistency and reproducibility of the Diabetes Foot Ulcer-Short Form (DFS-SF) subscales.

Dfs-Sf Subscales	Number of Items ¹	Range of Correlations ²	Average Inter-Item Correlation	Cronbach's Alpha	Reproducibility (ICC [95%CI])
Leisure	5	0.678–0.966	0.786	0.948	0.87 [0.82, 0.91]
Physical health	5	0.195–0.641	0.433	0.792 ³	0.78 [0.70, 0.84]
Worried about ulcers/feet	4	0.678–0.818	0.760	0.927	0.92 [0.89, 0.94]
Dependence/daily life	5	0.417–0.662	0.566	0.867	0.77 [0.68, 0.83]
Negative emotions	6	0.310–0.886	0.553	0.881 ⁴	0.84 [0.79, 0.89]
Bothered by ulcer care	4	0.304–0.537	0.391	0.720	0.77 [0.69, 0.83]

¹ Number of items per subscale. ² Inter-item Pearson's correlations. ³ Improved from 0.792 to 0.794 if the second item for this subscale is deleted. ⁴ Improved from 0.881 to 0.892 if the fifth item for this subscale is deleted. Reproducibility was estimated by assuming no changes between the baseline and first visit (at 7 days from baseline) for unhealed ulcers. ICC, intraclass correlation coefficients; CI, confidence interval.

The DFS-SF subscales were correlated with SF-36 and EQ-5D subscales (Table 3). The Leisure and Worried about ulcers/feet subscales were moderately correlated with Social functioning ($r > 0.32$, $p < 0.001$) of the SF-36. Physical health was moderately correlated with Physical functioning, Role, and Component summary as well as Bodily pain, Social functioning, and Vitality of the SF-36 and with the EQ-5D score ($r > 0.32$, $p < 0.001$). Dependence was largely correlated with the Physical functioning, Role physical, and Overall physical components ($r > 0.55$, $p < 0.001$); also, Dependence was moderately correlated with Social functioning, Vitality, and Bodily pain of the SF-36 ($r > 0.4$, $p < 0.001$) and with the EQ-5D index value ($r = 0.45$, $p < 0.001$). The Negative emotions subscale was largely correlated with Social functioning ($r > 0.52$, $p < 0.001$) and all other SF-36 domains, the EQ-5D score, and VAS. Bothered by ulcer care was moderately correlated with Physical functioning, Role, and Component summary as well as Vitality and Social functioning ($r > 0.33$, $p < 0.001$).

Table 3. Criterion validity of the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form by Pearson's correlation coefficients with SF-36 and EQ-5D overall and subscale scores.

Domains.	DFS-SF Subscales					
	Leisure	Physical Health	Dependence/Daily Life	Worried about Ulcers/Feet	Negative Emotions	Bothered by Ulcer Care
SF-36 subscales						
Physical functioning	0.052	0.473 **	0.737 **	0.220 *	0.398 **	0.370 **
Role physical	0.135	0.413 **	0.558 **	0.258 *	0.445 **	0.376 **
Bodily pain	0.116	0.438 **	0.403 **	0.224 *	0.395 **	0.277 *
General health	0.057	0.165	0.139	0.183 *	0.350 **	0.198 *
Vitality	0.126	0.327 **	0.418 **	0.245 *	0.383 **	0.345 **
Social functioning	0.358 **	0.401 **	0.453 **	0.321 **	0.526 **	0.336 **
Role emotional	0.140	0.271 **	0.221 *	0.187 *	0.365 **	0.288 *
Mental health	0.079	0.204 *	0.174 *	0.256 *	0.484 **	0.199 *
Overall physical component ¹	0.082	0.482 **	0.674 **	0.229 *	0.394 **	0.368 **
Overall mental component ²	0.178 *	0.195 *	0.110	0.248 *	0.449 **	0.235 *
EQ-5D subscales						
VAS	0.062	0.166 *	0.223 *	0.240 *	0.306 **	0.183 *
EQ-5D index value	0.039	0.445 **	0.454 **	0.204 *	0.324 **	0.184 *

^{1,2} Calculated according to the SF-36 subscales involved physical and mental roles. VAS, visual analog scale. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

The confirmatory factor analysis of the DFS-SF showed that the questionnaire structure was not validated (Figure 1). The full set of data corresponding to Figure 1 is provided in Table S2. CFI, RMSEA, and SRMR were 0.844, 0.095, and 0.093, respectively, showing a lack of good fit to the questionnaire structure. The exploratory factor analysis of 6 factors divided the Leisure subscale into 2 subscales

(questions p1a-p1b refer to hobbies and leisure activities vs. p5c-p1e that refer to holidays, weekends, and activities planning), and did not identify the Bothered by ulcer care subscale but joined all its items to the Dependence or Daily life subscale (Figure 2). The full set of data corresponding to Figure 2 is provided in Table S3.

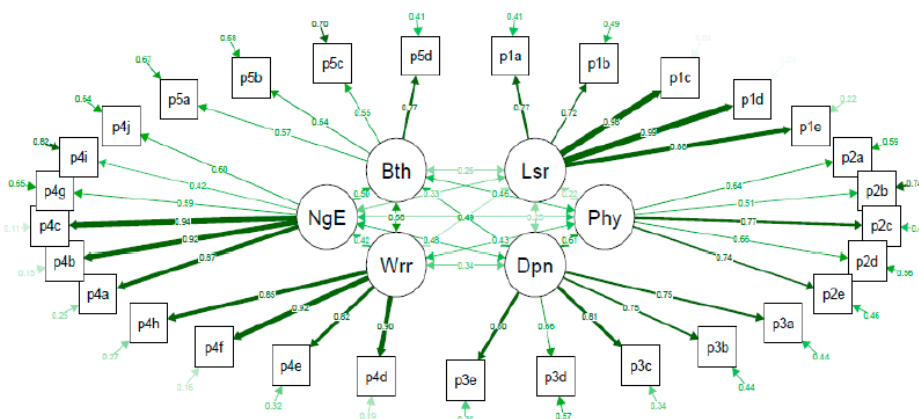


Figure 1. Confirmatory factor analysis of the different subscales of the Diabetes Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF). Bth, bothered by ulcer care; NgE, negative emotions; Wrr, worried about ulcers/feet; Lsr, leisure; Phy, physical health; Dpn, dependence/daily life. p1a–p5d are the items per subscale of the DFS-SF questionnaire. Each arrow between the questionnaire items and the subscale that they are measuring shows the standardized pattern coefficients for this relationship, where values closer to 1.0 (wider and darker) are indicative of better fit, and the circled arrow represented in each questionnaire item shows the residuals. The arrows connecting subscales show the pairwise correlation between them. Comparative fit index (CFI) = 0.844 (stands for comparative fit index and a value of ≥ 0.95 is indicative of good fit); root mean square error of approximation (RMSEA) = 0.096 (stands for the root mean square error of approximation and a value of ≤ 0.06 is indicative of acceptable model fit); standardized root mean square residual (SRMR) = 0.094 (stands for standardized root mean square residual and a value of ≤ 0.08 is indicative of an acceptable model).

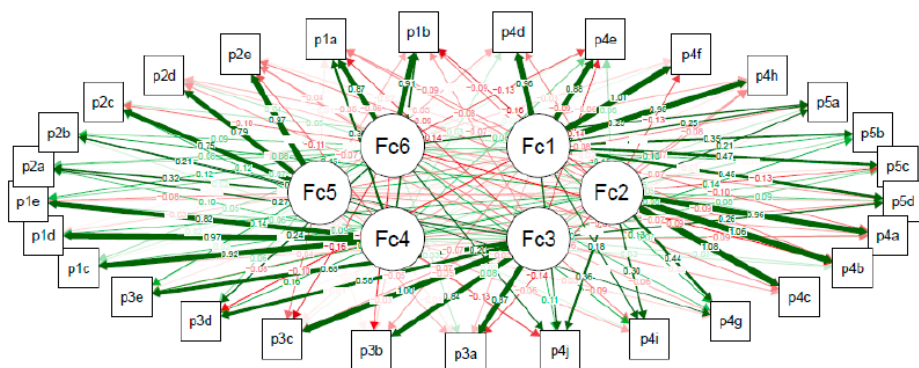


Figure 2. Exploratory factor analysis of the different subscales of the Diabetes Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF). Fc1–Fc6, Factor 1 to Factor 6 of the exploratory factor analysis. p1a–p5d are the items per subscale of the DFS-SF questionnaire. Maximum likelihood exploratory factor analysis fixing the total number of subscales in 6 with a promax rotation. Each arrow shows the loading of each questionnaire item to each subscale, where the width and color intensity of each arrow is proportional to each value. Loadings closer to 1.0 in absolute value are indicative of stronger relationships with subscales (red color is indicative of opposite relationship). The explained cumulative variance by the 6 factors was 65.5 %.

Additionally, this study reports good psychometric properties of the only diabetes-specific questionnaire of QoL used in Spanish patients with DFU. Furthermore, the prospective design allowed assessing the sensitivity to changes regarding the impact of DFU on the QoL.

5. Conclusions

In conclusion, the current version of the DFS-SF in Spanish has good psychometric properties despite the construct validity not being optimal. This questionnaire is a sensitive tool with good performance to capture ulcer changes over time. Finally, the Spanish version of the DFS-SF can be readily available for assessing the QoL in subjects with DFU in Spain. Further, this tool will be useful in clinical and research settings.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2497/s1>. File S1: Cuestionario Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF). Table S1: Frequency of healed ulcers, amputations, and deaths of the follow-up visits. Table S2: Confirmatory factor analysis of the different subscales of the Diabetes Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF). Table S3: Exploratory factor analysis of the different subscales of the Diabetes Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF).

Author Contributions: Conceptualization, D.M.-G., M.D., N.A., J.V., and D.M.; methodology, D.M.-G., M.D., N.A., J.V., and D.M.; validation, D.M.-G., M.D., and N.A.; formal analysis, M.M.-A.; writing—Original draft preparation, D.M.-G., M.M.-A., and M.G.-C.; writing—Review and editing, J.V.-S., M.G.-C., and D.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: CIBERDEM is an initiative from Instituto de Salud Carlos III (Plan Nacional de I + D + I and Fondo Europeo de Desarrollo Regional). M.G.-C. held a predoctoral fellowship from the Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, FPU15/03005. This project was developed within the framework of the Doctorate in the Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona.

Acknowledgments: We particularly acknowledge the patients from University Hospital Arnau de Vilanova of Lleida for their collaboration.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

- Hogg, F.R.A.; Peach, G.; Price, P.; Thompson, M.M.; Hinchliffe, R.J. Measures of health-related quality of life in diabetes-related foot disease: A systematic review. *Diabetologia* **2012**, *55*, 552–565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Brownrigg, J.R.W.; Davey, J.; Holt, P.J.; Davis, W.A.; Thompson, M.M.; Ray, K.K.; Hinchliffe, R.J. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetologia* **2012**, *55*, 2906–2912. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Prompers, L.; Schaper, N.; Apelqvist, J.; Edmonds, M.; Jude, E.; Mauricio, D.; Uccioli, L.; Urbancic, V.; Bakker, K.; Holstein, P.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Jupiter, D.C.; Thorud, J.C.; Buckley, C.J.; Shibuya, N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int. Wound J.* **2016**, *13*, 892–903. [[CrossRef](#)]
- Sekhar, M.S.; Thomas, R.R.; Unnikrishnan, M.K.; Vijayanarayana, K.; Rodrigues, G.S. Impact of diabetic foot ulcer on health-related quality of life: A cross-sectional study. *Semin. Vasc. Surg.* **2015**, *28*, 165–171. [[CrossRef](#)]
- Sämann, A.; Tajiyeva, O.; Müller, N.; Tschauner, T.; Hoyer, H.; Wolf, G.; Müller, U.A. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: A cross-sectional study. *Diabetes Med.* **2008**, *25*, 557–563. [[CrossRef](#)]
- Spanos, K.; Saleptsis, V.; Athanasoulas, A.; Karathanos, C.; Bargiota, A.; Chan, P.; Giannoukas, A.D. Factors Associated with Ulcer Healing and Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcer. *Angiology* **2017**, *68*, 242–250. [[CrossRef](#)]

8. Ribu, L.; Rustøen, T.; Birkeland, K.; Hanestad, B.R.; Paul, S.M.; Miaskowski, C. The Prevalence and Occurrence of Diabetic Foot Ulcer Pain and Its Impact on Health-Related Quality of Life. *J. Pain* **2006**, *7*, 290–299. [[CrossRef](#)]
9. Valensi, P.; Girod, I.; Baron, F.; Moreau-Defarges, T.; Guillon, P. Quality of life and clinical correlates in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* **2005**, *31*, 263–271. [[CrossRef](#)]
10. Wukich, D.K.; Raspovic, K.M. Assessing Health-Related Quality of Life in Patients With Diabetic Foot Disease: Why Is It Important and How Can We Improve? The 2017 Roger E. Pecoraro Award Lecture. *Diabetes Care* **2018**, *41*, 391–397. [[CrossRef](#)]
11. Boutoille, D.; Féraïlle, A.; Maulaz, D.; Krempf, M. Quality of life with diabetes-associated foot complications: Comparison between lower-limb amputation and chronic foot ulceration. *Foot Ankle Int.* **2008**, *29*, 1074–1078. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Abetz, L.; Sutton, M.; Brady, L.; McNulty, P.; Gagnon, D.D. The Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS): A quality of life instrument for use in clinical trials. *Pract. Diabetes Int.* **2002**, *19*, 167–175. [[CrossRef](#)]
13. Bann, C.M.; Fehnel, S.E.; Gagnon, D.D. Development and Validation of the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF). *Pharmacoeconomics* **2003**, *21*, 1277–1290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Hui, L.F.; Yee-Tak Fong, D.; Yam, M.; Yuk Ip, W. Translation and validation of the chinese diabetic foot ulcer scale - short form. *Patient* **2008**, *1*, 137–145. [[CrossRef](#)]
15. Kontodimopoulos, N.; Veniou, A.; Tentolouris, N.; Niakas, D. Validity and reliability of the greek version of the diabetic foot ulcer scale-short form (DFS-SF). *Hormones* **2016**, *15*, 394–403. [[CrossRef](#)]
16. Macioch, T.; Sobol, E.; Krakowiecki, A.; Mrozikiewicz-Rakowska, B.; Kasproicz, M.; Hermanowski, T. Health related quality of life in patients with diabetic foot ulceration - translation and Polish adaptation of Diabetic Foot Ulcer Scale short form. *Health Qual. Life Outcomes* **2017**, *15*, 1–8. [[CrossRef](#)]
17. Bakker, K.; Apelqvist, J.; Lipsky, B.A.; Van Netten, J.J.; Schaper, N.C. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: Development of an evidence-based global consensus. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* **2016**, *32*, 2–6. [[CrossRef](#)]
18. Dòria, M.; Rosado, V.; Pacheco, L.R.; Hernández, M.; Betriu, À.; Valls, J.; Franch-Nadal, J.; Fernández, E.; Mauricio, D. Prevalence of diabetic foot disease in patients with diabetes mellitus under renal replacement therapy in Lleida, Spain. *Biomed Res. Int.* **2016**, *2016*, 7217586. [[CrossRef](#)]
19. Alcubierre, N.; Rubinat, E.; Traveset, A.; Martinez-Alonso, M.; Hernandez, M.; Jurjo, C.; Mauricio, D. A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health Qual. Life Outcomes* **2014**, *12*, 131. [[CrossRef](#)]
20. Doria, M.; Viadé, J.; Palomera, E.; Pérez, R.; Lladó, M.; Costa, E.; Huguet, T.; Reverter, J.L.; Serra-Prat, M.; Franch-Nadal, J.; et al. Short-term foot complications in Charcot neuroarthropathy: A retrospective study in tertiary care centres in Spain treatment. *Endocrinol. Diabetes y Nutr.* **2018**, *65*, 479–485. [[CrossRef](#)]
21. Hinchliffe R., J.; Brownrigg, J.R.W.; Apelqvist, J.; Boyko, E.J.; Fitridge, R.; Mills, J.L.; Reekers, J.; Shearman, C.P.; Zierler, R.E.; Schaper, N.C.; et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2016**, *32*, 37–44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Lipsky, B.A.; Aragón-Sánchez, J.; Diggle, M.; Embil, J.; Kono, S.; Lavery, L.; Senneville, E.; Urbančič-Rovan, V.; Van Asten, S.; Peters, E.J.G.; et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2016**, *32*, 45–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Ware, J.; Snow, K.; Kosinski, M.; Gandek, B. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*; The Health Institute, New England Medical Center: Boston, MA, USA, 1993; pp. 1–29.
24. Ragnarson, G.; Apelqvist, J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *J. Diabetes Complicat.* **2000**, *14*, 235–241. [[CrossRef](#)]
25. Cronbach, L.J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* **1951**, *16*, 297–334. [[CrossRef](#)]
26. Liang, M.H.; Lew, R.A.; Stucki, G.; Fortin, P.R.; Daltroy, L. Measuring clinically important changes with patient-oriented questionnaires. *Med. Care* **2002**, *40*, 45–51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Liang, M.H. Longitudinal construct validity: Establishment of clinical meaning in patient evaluative instruments. *Med. Care* **2000**, *38*, 84–90. [[CrossRef](#)]

28. R Core Team R: A language and environment for statistical computing. Available online: <https://www.r-project.org> (accessed on 3 June 2020).
29. Ribu, L.; Birkeland, K.; Hanestad, B.R.; Moum, T.; Rustoen, T. A longitudinal study of patients with diabetes and foot ulcers and their health-related quality of life: Wound healing and quality-of-life changes. *J. Diabetes Complicat.* **2008**, *22*, 400–407. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).