

# Mortalidad de pacientes internados por pie diabético en un hospital de Costa Rica (2017-2019)

## Mortality of inpatients due to diabetic foot in a hospital in Costa Rica (2017-2019)

José María Rojas-Bonilla<sup>1</sup>; Yeimi Camacho-Álvarez<sup>2</sup>; Kattia Campos-Zamora<sup>3</sup>; Tania Román-González<sup>4</sup>; Rebeca Alvarado-Prado<sup>5</sup>; Juan José Romero-Zúñiga<sup>6</sup>

DOI: 10.19136/hs.a22n2.5293

Artículo Original

• Fecha de recibido: 21 de septiembre de 2022 • Fecha de aceptado: 20 de febrero de 2023 • Fecha de publicación: 28 de abril de 2023

Autor de correspondencia

José María Rojas Bonilla. Dirección postal: Clínica Pie Diabético, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social, C. P. 10103. San José, Costa Rica.  
Correo electrónico: josemarojas19@gmail.com

### Resumen

**Objetivo:** Identificar factores clínicos y sociodemográficos asociados a la mortalidad en los pacientes internados por pie diabético, en la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan de Dios de Costa Rica, del año 2017 al 2019.

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo con 238 pacientes, seguidos desde su internamiento hasta la muerte o al 31 de diciembre del 2021 aún vivos. Análisis descriptivo a variables sociodemográficas, clínicas y causas de muerte. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para todas las causas de muerte, y otro exclusivo para muerte por causa cardiovascular. Tiempos de supervivencia se analizan por curvas de Kaplan-Meier, con la prueba de log-Rank para comparar curvas.

**Resultados:** Mayoría de los fallecidos eran hombres, no contaban con pareja, residían en zona urbana o predominantemente urbana, de 15 años o más de ser diabéticos, hipertensos, con enfermedad arterial periférica, anemia, hemoglobina glicosilada inadecuada y obesidad. La tasa de mortalidad fue 23,53%, y la principal causa de muerte fue la enfermedad cardiovascular (35,70 %). Las variables asociadas con mortalidad por todas las causas, ajustadas por edad y sexo fueron: ausencia de pareja (HR: 13,09; IC 95 %: 4,04-42,31), obesidad (HR: 2,89; IC 95 %: 1,59-5,27), enfermedad arterial periférica (HR: 2,26; IC 95 %: 1,25-4,09), años de evolución de la diabetes mellitus  $\geq$  15 años (HR: 1,99; IC 95 %: 1,04-3,82). A su vez, para mortalidad cardiovascular fueron: obesidad (HR: 6,42; IC 95 %: 2,07-19,87), enfermedad arterial periférica (HR: 3,88; IC 95 %: 1,39-10,79) y cardiopatía (HR: 4,11; IC 95 %: 1,62-10,46).

**Conclusiones:** Años de evolución de la diabetes mellitus mayor o igual a 15 años, no contar con pareja; la obesidad y enfermedad arterial periférica se asoció a mortalidad por todas las causas. Respecto a muerte por enfermedad cardiovascular, las variables asociadas fueron obesidad, enfermedad arterial periférica y cardiopatía.

**Palabras claves:** Enfermedades cardiovasculares; Diabetes mellitus; Epidemiología; Análisis de supervivencia.

### Abstract

**Objective:** To identify clinical and sociodemographic factors associated with mortality in patients hospitalized for diabetic foot, in the Diabetic Foot Unit of the San Juan de Dios Hospital in Costa Rica, from 2017 to 2019.

**Materials and methods:** A retrospective cohort study with 238 patients, followed from hospitalization until death or until December 31, 2021, still alive. A descriptive analysis is made of the sociodemographic, clinical, and cause of death variables. A Cox proportional hazards model is run for all causes of death, and another exclusively for death from cardiovascular causes. Survival times are analyzed using Kaplan-Meier curves, with the log-rank test for comparison.

**Results:** Most of the deceased were men, did not have a partner, lived in urban or predominantly urban areas, were 15 years or older, diabetic, hypertensive, with peripheral arterial disease, anemia, inadequate glycosylated hemoglobin, and obesity. The mortality rate was 23,53%, and cardiovascular disease was the main cause of death (35,70%). The variables associated with all-cause mortality, adjusted for age and sex were: absence of a partner (HR: 13,09; 95% CI: 4,04-42,31), obesity (HR: 2,89; 95% CI: 1,59-5,27), peripheral arterial disease (HR: 2,26; CI 95%: 1,25-4,09), years of evolution of diabetes mellitus  $\geq$  15 years (HR: 1,99; CI 95 %: 1,04-3,82). In turn, for cardiovascular mortality were: obesity (HR: 6,42; 95% CI: 2,07-19,87), peripheral arterial disease (HR: 3,88; 95% CI: 1,39-10,79) and heart disease (HR: 4,11; 95% CI: 1,62-10,46).

**Conclusions:** Evolution of diabetes mellitus greater than or equal to 15 years, not having a partner, obesity and peripheral arterial disease were associated with all-cause mortality. Regarding death from cardiovascular disease, the associated variables were obesity, peripheral arterial disease, and heart disease.

**Keywords:** Cardiovascular diseases; Diabetes mellitus; Epidemiology; Survival analysis.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina y Cirugía. Unidad del Pie Diabético, Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Máster en Enfermería, Gerencia en Enfermería. Área de Salud Santa Bárbara. Caja Costarricense de Seguro Social. Heredia, Costa Rica.

<sup>3</sup> Máster en Enfermería, Salud Pública con Énfasis en Epidemiología. Área de Salud Santo Domingo. Caja Costarricense de Seguro Social. Heredia, Costa Rica.

<sup>4</sup> Licenciada en Medicina Veterinaria. Corporación Pipasa SRL.

<sup>5</sup> Máster en Epidemiología. Facultad de Medicina Universidad de Costa Rica.

<sup>6</sup> Doctor en Epidemiología. Programa de Investigación en Medicina Poblacional. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional. Costa Rica.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica de alta prevalencia. El número de personas con DM a nivel mundial es de 537 millones en 2021 (prevalencia 10,5%), y el total de personas que murieron por esa enfermedad, y sus complicaciones, fue de 6,7 millones. Para el año 2045 la población con DM aumentaría a 783 millones. La creciente prevalencia de la DM y aumentos asociados en la morbilidad y la mortalidad son de gran preocupación mundial<sup>1</sup>. En Costa Rica, por su parte, se estimó para el 2021, que el 10% de la población tenía diagnóstico de DM<sup>2</sup>.

El pie diabético (PD) es la causa más común de complicaciones y hospitalizaciones en pacientes con DM<sup>3</sup>. Se define como PD: “infección, ulceración o destrucción de los tejidos del pie de una persona con diabetes mellitus diagnosticada actual o previamente, generalmente acompañada de neuropatía y/o enfermedad arterial periférica en la extremidad inferior”<sup>4</sup>. Los problemas del PD son comunes en todo el mundo y tienen importantes consecuencias económicas para los pacientes, sus familias y la sociedad<sup>5</sup>. La prevalencia mundial de los pacientes con DM y PD es del 6,3%<sup>6</sup>, siendo la complicación que genera más discapacidad ya que es responsable del 85% de las amputaciones no traumáticas<sup>7</sup>.

La mortalidad en pacientes con PD ha reportado un aumento de más del doble, en comparación con los pacientes diabéticos sin historia de PD<sup>8</sup>. Este riesgo es atribuible en parte a una mayor carga por enfermedad cardiovascular (ECV), siendo la principal causa de muerte<sup>9,10</sup>; además, otros factores que se han asociado con una alta mortalidad entre los pacientes con antecedente de PD son edad, sexo masculino, tabaquismo, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal, entre otras<sup>11</sup>.

En Costa Rica la atención de los pacientes en la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan es un modelo único y especializado en atención de pacientes con PD. A nivel país, a pesar de que la tasa de mortalidad en personas con diabetes es alta, y se evidencia el riesgo que representa el PD, no hay investigación en Costa Rica que haya estudiado la frecuencia de mortalidad en pacientes con PD, así como los factores que la afectan. En vista de lo anterior, el objetivo de este estudio es identificar factores clínicos y sociodemográficos asociados a la mortalidad en los pacientes internados del 2017 al 2019 por pie diabético, en el Salón de la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan de Dios de Costa Rica.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo. Se incluyó el total de pacientes diabéticos internados en la Unidad de Pie Diabético (UPD) del Hospital

San Juan de Dios (HSJD), de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) de Costa Rica, en los años 2017, 2018 y 2019. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de PD, con 18 años o más cumplidos, ambos sexos, internado en la unidad en los años de estudio y tener infección por PD; por otro lado, los criterios de exclusión fueron: haber registrado varios internamientos en el periodo de estudio para no duplicar la información del tiempo de seguimiento, así como las variables de interés asociadas a ese caso, pacientes cuyos números de asegurados o temporales no se les pudo dar seguimiento, pacientes que no aparecieron en el sistema de consultas civiles del Tribunal Supremo de Elecciones (TSE) o en el Expediente Digital Único en Salud (EDUS) de la CCSS, presencia de comorbilidades con un incremento de mortalidad a corto tiempo (cáncer en etapa terminal, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular aguda), pacientes con enfermedad cardiovascular como segunda causa de muerte. Esto último con el fin de mantener en el estudio solamente usuarios que la presenten como primera causa.

Se recurrió a la base de datos de la UPD-HSJD, diseñada para el seguimiento de los pacientes ingresados. Asimismo, se utilizó la clasificación de distritos según grado de urbanización publicado por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en el 2018. Finalmente, se utilizó, el EDUS y el TSE para obtener la causa de muerte.

La variable dependiente fue la muerte (dicotómica) y las variables independientes están constituidas por variables sociodemográficas y clínicas. Las variables fueron categorizadas de la siguiente forma: (I) Edad: al no cumplir con el criterio de monotonía se categorizó de acuerdo con la mediana en menor a 60 años y 60 años y más (II) Sexo: hombre y mujer. (III) Ausencia de pareja Sí: persona soltera, viuda o divorciada No: persona casada/unión libre. (IV) Escolaridad: ninguna, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, universitaria incompleta, universitaria completa. (V) Residencia: urbano/predominantemente urbano y rural/predominantemente rural. (VI) Aseguramiento: asegurado y no asegurado. (VII) Años de evolución de la diabetes: menos de 15 años y 15 años o más. (VIII) Clasificación de infección de Infectious Diseases Society of America (IDSA): moderada y severa. (IX) Hemoglobina glicosilada: adecuada y no adecuada, de acuerdo con la edad. (X) Tasa de filtración glomerular:  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (normal a leve disminución) y  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (moderada disminución a falla renal). (XI) Obesidad ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). El resto de las variables fueron analizadas en su forma dicotómica (Sí/No): alcohol, antecedente de consumo de alcohol, cardiopatía, retinopatía, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, úlcera previa, amputación menor previa, amputación mayor previa, tabaquismo activo, antecedente tabaquismo, uso de insulina

prescrita, enfermedad arterial periférica (EAP), osteomielitis, hospitalización previa, anemia, hipoalbuminemia, amputación menor y amputación mayor.

Se calcularon frecuencias absolutas y porcentuales en el caso de variables categóricas. Para las variables cuantitativas continuas se realizó pruebas de normalidad (Shapiro Francia); las variables con distribución normal se les calculó la media y la desviación estándar (DE); por su parte, aquellas con una distribución no paramétrica se les calculó la mediana y el rango intercuartílico. Se realizaron pruebas de hipótesis, donde se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Las variables cuantitativas normalmente distribuidas se analizaron mediante la prueba t de Student para dos muestras independientes, y las no distribuidas normalmente se compararon utilizando la prueba de Wilcoxon para dos muestras independientes. Se utilizó el estadístico Chi cuadrado de Pearson y la prueba de Irwin-Fisher para evaluar la posible asociación de las variables cualitativas con la variable dependiente. Mediante el programa de acceso abierto EpiTools<sup>12</sup> se calcularon las proporciones e intervalos de confianza (IC). Además, se realizó un análisis estratificado entre variables que podrían presentar interacción o confusión como insumo para el análisis multivariado y la selección de las variables candidatas.

Para el análisis de supervivencia la variable dependiente corresponde al tiempo de seguimiento de los pacientes, desde la aparición de la úlcera hasta la muerte (no censurados) o finalización del estudio (31 de diciembre de 2021) (censurados). Se realizó un análisis principal para todas las causas de muerte y un análisis complementario para muerte cardiovascular exclusivamente, ambas con la misma base de datos. Se utilizó el método de Kaplan Meier y la prueba de Log-Rank para evaluar la diferencia entre las curvas ( $p < 0,05$ ). La regresión de riesgos proporcionales de Cox fue utilizada para la construcción de los modelos multivariados. Se calculó la razón de riesgos (HR) con su respectivo intervalo de confianza al 95 % para las variables de exposición. Se siguió un esquema de modelaje paso a paso hacia adelante en que se incluyeron las variables de interés teórico y aquellas que cumplieran con el criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p < 0,25$ ) en el análisis bivariado.

En el primer modelo para mortalidad por todas las causas se incluyeron las variables: años de evolución de la diabetes, cardiopatía, HTA, EAP, hospitalización previa, anemia, tasa de filtración glomerular (TFG), hipoalbuminemia, obesidad, ausencia de pareja, edad y sexo.

El segundo modelo, exclusivo para mortalidad cardiovascular, incluyó las variables: cardiopatía, HTA, EAP, TFG, ausencia de pareja, amputación mayor, años de evolución de la diabetes, edad y sexo.

Ambos modelos se analizaron a través del supuesto de riesgos proporcionales de Cox. El análisis estadístico fue realizado con StataIC 13.

## Resultados

Durante el período de estudio fueron internados 244 pacientes en la UPD-HSJD; de ellos, seis fueron excluidos por tener reingresos durante los años del estudio ( $n=2$ ), repetición en la base de datos ( $n=2$ ) y que presentaron la enfermedad cardiovascular como segunda causa de muerte ( $n=2$ ); así, un total de 238 pacientes fueron incluidos en el análisis final, con un período de seguimiento de 5,2 años.

Según las características sociodemográficas de los pacientes internados por PD, con respecto a la mortalidad, del total de fallecidos la mayoría eran personas que no contaban con pareja, con residencia en zona urbana/predominantemente urbana y hombres; no obstante, las mujeres quienes representaban un número menor en la población en estudio tuvieron mayor proporción de defunciones. La mediana de la edad fue de 60 años (53-67). Con respecto a las características clínicas de los pacientes fallecidos, mayormente tenían 15 años o más de ser diabéticos, al momento del internamiento se encontraban con una clasificación de IDSA de moderada y severa, y presentaban osteomielitis. La mayoría de los pacientes fallecidos eran hipertensos, presentaban enfermedad arterial periférica, anemia, hemoglobina glicosilada inadecuada y obesidad (Tabla 1).

La tasa de mortalidad en pacientes con pie diabético fue de 23,53%, siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa, seguida por enfermedad renal y enfermedad por SARS-CoV-2 (Tabla 2).

En el análisis estratificado no se presentaron interacciones entre variables. Por su parte, las variables obesidad, HTA, EAP y TFG presentaron confusión con la variable cardiopatía.

Las curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas muestran diferencias significativas en las variables ausencia de pareja, obesidad, años de evolución de DM  $\geq 15$  años y EAP (Figura 1).

En la Tabla 3 se muestran las variables seleccionadas para el análisis bivariado y multivariado por regresión de riesgos proporcionales de Cox para todas las causas de muerte. En el análisis multivariado ajustado por edad y sexo, las variables predictoras de mortalidad fueron la ausencia de pareja (HR: 13,09; IC 95 %: 4,04-42,31;  $p = 0,000$ ), la obesidad (HR: 2,89; IC 95 %: 1,59-5,27;  $p = 0,001$ ), la EAP (HR: 2,26; IC 95 %: 1,25-4,09;  $p = 0,007$ ) y los años de evolución de la DM  $\geq 15$  años (HR: 1,99; IC 95 %: 1,04-3,82;  $p = 0,039$ ).

**Tabla 1.** Costa Rica: Características clínicas y sociodemográficas según mortalidad de los pacientes hospitalizados por pie diabético del 2017 al 2019 en el Salón de la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan de Dios (n=238; 100%).

Variables	Categorías	Total	Mortalidad + (n= 56; 23.53 %)		Intervalo de confianza (IC) 95 %		Valor de p
			n	%	LI	LS	
<i>Características sociodemográficas</i>							
Edad	< 60 años	110	19	7,98	11,35	25,41	0,035 <sup>1</sup>
	≥60 años	128	37	15,55	21,76	37,28	
Sexo	Hombre	167	35	20,96	15,47	27,75	0,152 <sup>1</sup>
	Mujer	71	21	29,58	20,23	41,02	
Ausencia de pareja	Sí	134	53	39,55	31,68	48,01	0,000 <sup>1</sup>
	No	104	3	2,88	0,99	8,14	
Escolaridad	Ninguna	15	7	46,67	24,81	69,98	0,178 <sup>2</sup>
	Primaria incompleta	61	17	27,87	18,19	40,17	
	Primaria completa	93	23	24,73	17,08	34,38	
	Secundaria incompleta	36	5	13,89	6,08	28,66	
	Secundaria completa	19	3	15,79	5,52	37,57	
	Universidad incompleta	3	0	0,00	0,00	56,15	
Residencia	Universidad completa	11	1	9,09	1,62	37,74	
	Urbano/predominante urbano	193	47	24,35	18,84	30,87	0,535 <sup>1</sup>
	Rural/predominante rural	45	9	20,00	10,90	33,82	
Aseguramiento	Asegurado	231	54	23,38	18,38	29,24	0,669 <sup>2</sup>
	No asegurado	7	2	28,57	8,22	64,11	
<i>Características clínicas</i>							
Evolución de la Úlcera (días, mediana, rango intercuartílico)			20 (7, 60)				0,827
Años de evolución Diabetes Mellitus	< 15 años	105	13	12,38	7,38	20,04	0,000 <sup>1</sup>
	≥ 15 años	133	43	32,33	24,97	40,68	
Alcohol	Sí	40	7	17,50	8,75	31,95	0,324 <sup>1</sup>
	No	198	49	24,75	19,26	31,20	
Antecedente de consumo de alcohol	Sí	51	14	27,45	17,11	40,95	0,456 <sup>1</sup>
	No	187	42	22,46	17,07	28,96	
Cardiopatía	Sí	37	14	37,84	24,06	53,90	0,026 <sup>1</sup>
	No	201	42	20,90	15,85	27,04	
Retinopatía	Sí	60	19	31,67	21,31	44,23	0,086 <sup>1</sup>
	No	178	37	20,79	15,47	27,33	
Hipertensión Arterial	Sí	183	52	28,42	22,38	35,34	0,001 <sup>1</sup>
	No	55	4	7,27	2,86	17,26	
Dislipidemia	Sí	85	21	24,71	16,76	34,83	0,750 <sup>1</sup>
	No	153	35	22,88	16,93	30,15	
Úlcera previa	Sí	19	6	31,58	15,36	53,99	0,402 <sup>2</sup>
	No	219	50	22,83	17,77	28,83	
Amputación menor previa	Sí	74	18	24,32	15,98	35,21	0,846 <sup>1</sup>
	No	164	38	23,17	17,37	30,20	
Amputación mayor previa	Sí	13	5	38,46	17,71	64,48	0,192 <sup>2</sup>
	No	225	51	22,67	17,68	28,87	
Tabaquismo activo	Sí	11	2	18,18	5,14	47,70	1,000 <sup>2</sup>
	No	227	54	23,79	18,71	29,73	
Antecedente Tabaquismo	Sí	90	16	17,78	11,25	26,94	0,103 <sup>1</sup>
	No	148	40	27,03	20,52	34,70	
Insulina prescrita	Sí	185	48	25,95	20,16	32,71	0,101 <sup>1</sup>
	No	53	8	15,09	7,85	27,05	
Enfermedad Arterial Periférica	Sí	98	39	39,80	30,67	49,70	0,000 <sup>1</sup>
	No	140	17	12,14	7,72	18,59	

Continuará...

## Continuación

Variables	Categorías	Total	Mortalidad + (n= 56; 23,53 %)		Intervalo de confianza (IC) 95 %		Valor de p
			n	%	LI	LS	
Clasificación IDSA**	Moderada	127	22	17,32	11,73	24,84	0,016 <sup>1</sup>
	Severa	111	34	30,63	22,82	39,73	
Osteomielitis	Sí	220	50	22,73	17,69	28,71	0,384 <sup>2</sup>
	No	18	6	33,33	16,28	56,25	
Hospitalización previa	Sí	79	25	31,65	22,45	42,55	0,037 <sup>1</sup>
	No	159	31	19,50	14,09	26,34	
Anemia	Sí	183	49	26,78	20,89	33,62	0,031 <sup>1</sup>
	No	55	7	12,73	6,30	24,02	
Hemoglobina glicosilada	Adecuada	60	15	25,00	15,78	37,23	0,756 <sup>1</sup>
	Inadecuada	178	41	23,03	17,46	29,75	
Tasa filtración glomerular	≥60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	147	23	15,65	10,66	22,38	0,000 <sup>1</sup>
	<60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	91	33	36,26	27,13	46,51	
Hipoalbuminemia*	Sí	182	48	26,37	20,51	33,22	0,023 <sup>1</sup>
	No	41	4	9,76	3,86	22,55	
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/ m <sup>2</sup> )	Sí	115	41	35,65	27,49	44,74	0,000 <sup>1</sup>
	No	123	15	12,20	7,53	19,15	
Amputación menor	Sí	142	31	21,83	15,83	29,32	0,452 <sup>1</sup>
	No	96	25	26,04	18,31	35,62	
Amputación mayor	Sí	47	15	31,91	20,40	46,17	0,130 <sup>1</sup>
	No	191	41	21,47	16,24	27,82	

Fuente: Elaboración propia

\*15 valores perdidos;

\*\*Infectious Diseases Society of America

<sup>1</sup> Prueba de chi-cuadrado de Pearson

<sup>2</sup> Prueba exacta de Fisher

LI: Límite inferior

LS: Límite superior

IMC: Índice de masa corporal

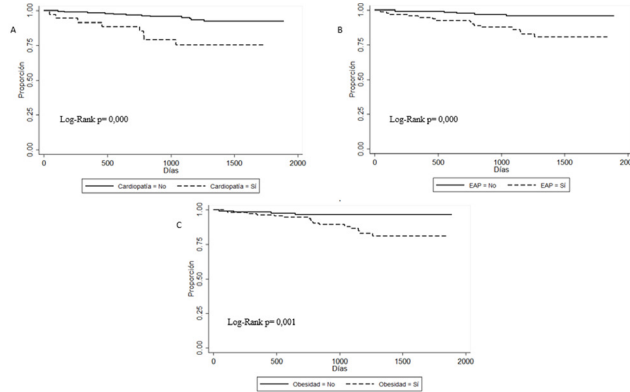
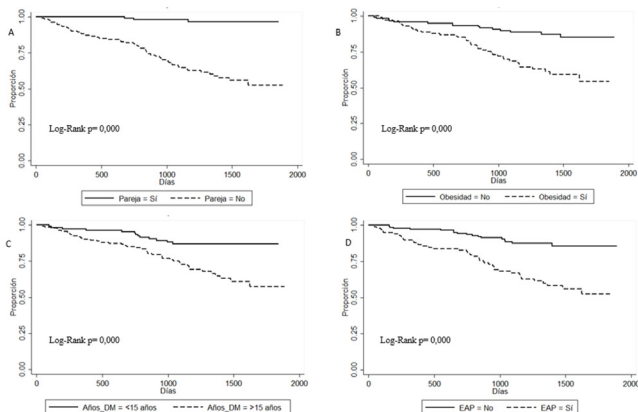
**Tabla 2.** Causas de mortalidad en pacientes hospitalizados por pie diabético del 2017 al 2019 en el Salón de la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan de Dios, Costa Rica, (n= 56; 23,53 %). Seguimiento hasta el 31 de diciembre 2021.

Causa de muerte	n	%
Enfermedad cardiovascular	20	35,70
Enfermedad renal	8	14,29
Enfermedad SARS-CoV-2	8	14,29
Enfermedad respiratoria	6	10,71
Falla multiorgánica o sepsis por otras causas	6	10,71
Sepsis asociada a pie diabético	3	5,36
Enfermedad gastrointestinal	3	5,36
Cáncer	1	1,79
Encefalopatía metabólica por hipoglicemia	1	1,79

Fuente: Elaboración propia

**Figura 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier, Mortalidad en pacientes con pie diabético. A. Supervivencia por ausencia de pareja. B. Supervivencia por el antecedente de obesidad. C. Supervivencia por los años de evolución de la DM. D. Supervivencia por el antecedente de EAP.

**Figura 2.** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier, Mortalidad Cardiovascular. A: Supervivencia por el antecedente de cardiopatía. B. Supervivencia por el antecedente de EAP. C. Supervivencia por el antecedente de obesidad.



Fuente: Elaboración propia

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 3.** Análisis bivariado y multivariado por regresión de Cox de factores de riesgo de mortalidad de los pacientes hospitalizados por pie diabético en el Salón de la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan de Dios del 2017 al 2019, para todas las causas de muerte.

Variables	Análisis Bivariado			Análisis Multivariado (Modelo 1)		
	Razón de riesgos	IC al 95 %	Valor de p	Razón de riesgos	IC al 95 %	Valor de p
Sexo (Mujer)	1,53	0,88-2,62	0,128	1,18	0,68-2,03	0,562
Edad (≥60 años)	1,82	1,05-3,18	0,033	1,18	0,66-2,10	0,584
Ausencia de pareja	16,35	5,11-52,32	0,000	13,09	4,04-42,31	0,000
Obesidad	3,46	1,91-6,25	0,000	2,89	1,59-5,27	0,001
Enfermedad Arterial Periférica	3,68	2,08-6,50	0,000	2,26	1,25-4,09	0,007
Años de evolución de la Diabetes Mellitus (≥ 15 años)	2,97	1,59-5,52	0,001	1,99	1,04-3,82	0,039
Tasa Filtración Glomerular (Moderada a falla renal)	2,73	1,60-4,65	0,000			
Cardiopatía	2,11	1,15-3,87	0,015			
Hipertensión Arterial	4,34	1,57-11,99	0,005			
Hipoalbuminemia	2,97	1,07-8,23	0,037			
Anemia	2,12	0,96-4,68	0,063			
Amputación Mayor	1,52	0,84-2,75	0,162			

Fuente: Elaboración propia

Análisis bivariado y multivariado por regresión de Cox, se incluyen variables por criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p < 0,25$ ) e interés teórico. Modelo 1: método paso a paso ajustado por edad y sexo, se analizó a través del supuesto de riesgos proporcionales de Cox ( $p = 0,644$ ).





**Tabla 4.** Análisis bivariado y multivariado por regresión de Cox de factores de riesgo de mortalidad de los pacientes hospitalizados por pie diabético en el Salón de la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan de Dios del 2017 al 2019, para causa de muerte cardiovascular.

Variables	Análisis Bivariado			Análisis Multivariado (Modelo 1)		
	Razón de riesgos	IC al 95 %	Valor de p	Razón de riesgos	IC al 95 %	Valor de p
Sexo (Mujer)	1,32	0,53-3,33	0,545	1,11	0,44-2,80	0,831
Edad ( $\geq 60$ años)	2,81	1,02-7,73	0,046	1,93	0,69-5,39	0,209
Obesidad	4,94	1,65-14,79	0,004	6,42	2,07-19,87	0,001
Enfermedad Arterial Periférica	4,76	1,73-13,11	0,003	3,88	1,39-10,79	0,009
Años de evolución de la Diabetes Mellitus ( $\geq 15$ años)	2,64	0,96-7,28	0,060			
Tasa Filtración Glomerular (Moderada a falla renal)	4,37	1,68-11,38	0,003			
Cardiopatía	4,20	1,71-10,28	0,002	4,11	1,62-10,46	0,003
Hipertensión Arterial	6,25	0,84-46,67	0,074			
Amputación Mayor	2,79	1,14-6,83	0,025			

Fuente: Elaboración propia

Análisis bivariado y multivariado por regresión de Cox, se incluyen variables por criterio de Hosmer-Lemeshow ( $p < 0,25$ ) e interés teórico. Modelo: método paso a paso ajustado por edad y sexo, se analizó a través del supuesto de riesgos proporcionales de Cox ( $p = 0,311$ ).

La figura 2 muestra curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por muerte cardiovascular según obesidad, enfermedad arterial periférica y cardiopatía.

En el análisis multivariado ajustado por edad y sexo, las variables predictoras de mortalidad cardiovascular fueron obesidad (HR: 6,42; IC 95 %: 2,07-19,87;  $p = 0,001$ ), EAP (HR: 3,88; IC 95 %: 1,39-10,79;  $p = 0,009$ ) y cardiopatía (HR: 4,11; IC 95 %: 1,62-10,46;  $p = 0,003$ ) (Tabla 4).

## Discusión

La tasa de mortalidad en pacientes con pie diabético de nuestro estudio, en los cinco años de seguimiento (23,53%), es muy similar a la reportada por otros estudios con el mismo período de seguimiento. Jeyaraman *et al.*<sup>13</sup>, reportaron una tasa de mortalidad de 24,60 %. Dillon *et al.*<sup>14</sup> en una revisión sistemática, determinaron que la mortalidad a cinco años de pacientes diabéticos con amputación parcial del pie, fue de un 40,00 %. Por su parte, Walsh *et al.* (2016)<sup>15</sup>, indican que la presencia de úlceras del pie diabético está fuertemente asociada con un mayor riesgo de muerte, en su estudio, reportan que el 42,20 % de las personas con úlceras en los pies murieron en los cinco años siguientes a la aparición de la úlcera. De igual forma, Sohn *et al.*<sup>16</sup>, reportan una mortalidad de 37,00 % durante el seguimiento.

En el presente estudio, la principal causa de muerte fue ECV (35,60%), hallazgo ya previamente descrito<sup>17</sup>. Un estudio realizado por Iso<sup>18</sup>, afirma que la ECV es una complicación de la DM, lo que explica que sea la principal causa de muerte en pacientes con DM.

Las segundas causas de muerte fueron la enfermedad renal y la COVID-19 (14,30 %). Jeyaraman *et al.*<sup>13</sup>, encontraron que la enfermedad renal crónica representó el 24,60 % del total de muertes ocurridas en su población de estudio. Corona *et al.*<sup>19</sup> the real impact of COVID-19 in the European Union (EU), en un metaanálisis, encontraron entre los pacientes fallecidos por la COVID-19 que la DM era el mejor predictor en la mortalidad.

La duración prolongada de la DM se asocia con el riesgo de mortalidad<sup>20,21</sup>, Li *et al.*<sup>22</sup> afirman que el mayor riesgo de muerte se encontraba en los pacientes con 15 años o más de evolución de la DM, concordando con nuestro estudio. Herrington *et al.*<sup>23</sup>, determinaron que los años de evolución de la DM en combinación con un inadecuado control glicémico aumenta la tasa de mortalidad en enfermedades vasculares, renales e infecciosas en pacientes con DM. La duración de la DM es un marcador de exposición acumulada a la hiperglicemia crónica, que contribuye a los efectos adversos de la enfermedad<sup>22</sup>.

Estudios previamente han analizado este aspecto, estableciendo que los pacientes casados tienen un factor protector para el desarrollo del PD<sup>24,25</sup> y la soltería es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con historia de PD<sup>16</sup>, en nuestro estudio se demuestra una menor sobrevivencia de los pacientes con ausencia de pareja (solteros, divorciados y viudos) en mortalidad por todas las causas.

Kposova *et al.*<sup>26</sup>, hallaron que ser hombre divorciado o separado se relaciona significativamente con la mortalidad por DM. Escolar-Pujolar *et al.*<sup>27</sup> analizaron las muertes por

DM por nivel educativo y estado civil, entre sus resultados, detallan que mujeres viudas, hombres solteros y personas de ambos sexos divorciadas tenían mayor riesgo de mortalidad. La relación entre no contar con pareja y la mortalidad se ha explicado ante una posible desventaja en cuanto a pobre red de apoyo familiar y social, desordenado estilo de vida, inconveniente autocuidado<sup>27,28</sup>.

La obesidad se ha descrito como un factor de riesgo importante para PD<sup>29,30</sup>, sin embargo, para mortalidad en pacientes con antecedente de PD ha sido discutido como controversial, e incluso documentándolo como factor protector<sup>31,32,33</sup>. Múltiples estudios sobre mortalidad en DM reafirman esta evidencia, mayormente en pacientes adultos mayores<sup>34</sup>.

La obesidad como factor protector de mortalidad denominada como la paradoja de la obesidad ha sido muy discutida. Entre las hipótesis están una mejor movilización de células progenitoras, disminución de la producción de tromboxano, mejor estado nutricional y porcentaje muscular en adultos mayores; sin embargo, es altamente cuestionado por tomar como parámetro el IMC y dejar del lado otros aspectos como porcentaje de grasa corporal, estado nutricional, valoración cardiorrespiratoria, u otros factores que afectan los riesgos para la salud y la mortalidad del paciente<sup>35</sup>.

Hay estudios que contradicen esta paradoja al igual que el nuestro, en el cual pacientes con obesidad tuvieron una menor sobrevida, tanto para mortalidad por todas las causas, como en mortalidad por causa cardiovascular. Tobias *et al.*<sup>36</sup>, en un estudio sobre IMC y mortalidad en pacientes con DM, describen un riesgo más bajo en mortalidad con un IMC de 22,5 al 24,9 y no hubo evidencia de un efecto protector de la obesidad sobre la mortalidad por todas las causas. Por otro lado, Eeg-Olofsson *et al.*<sup>37</sup>, indicaron que pacientes con sobrepeso y obesidad tenían un riesgo aumentado de cardiopatía coronaria y mortalidad.

En nuestra cohorte, la enfermedad arterial periférica es un factor explicativo de mortalidad, tanto por todas las causas como para muerte cardiovascular. Se ha relacionado previamente con mortalidad en pacientes con DM<sup>38,39</sup>, específicamente, respecto al PD, ha demostrado ser un factor predictor de mortalidad<sup>40</sup>. Mader *et al.*<sup>41</sup> indican tasas anuales de mortalidad del 6% en pacientes con PD y enfermedad arterial periférica, Morbach *et al.*<sup>42</sup>, así mismo, afirman que disminuye la sobrevida a largo plazo de estos pacientes.

Es bien conocido que la DM y la enfermedad arterial periférica conducen a una mayor morbilidad y mortalidad, así como un curso más acelerado de la enfermedad<sup>43</sup>, su coexistencia genera un entorno proinflamatorio y protrombótico asociado

a eventos cardiovasculares desfavorables para la vida del paciente, que debe considerarse por alto riesgo de un desenlace fatal<sup>39</sup>, siendo por tanto predictor de muerte cardiovascular en pacientes con DM<sup>44,45</sup>. Winkley *et al.*<sup>46</sup>, encontraron que las personas con enfermedad arterial periférica tenían tres veces más riesgo de muerte y en más del 50.00 % de los casos fue de causa cardiovascular. Kamil *et al.*<sup>47</sup>, indican que los pacientes con DM y enfermedad arterial periférica tienen un riesgo aumentado de presentar enfermedad de las arterias coronarias.

En nuestra investigación el antecedente de cardiopatía es un factor predictivo en mortalidad por causa de muerte cardiovascular. Se ha descrito que la presencia de ECV y de PD concomitante, reducen la sobrevida a cinco años<sup>48</sup> y diez años en los pacientes<sup>49,50</sup>. Se ha descrito asimismo, que la enfermedad arterial coronaria y el infarto agudo de miocardio son los principales contribuyentes de mortalidad en general en los pacientes con DM<sup>51</sup>.

Dentro de las limitaciones están: las causas de muerte que se obtuvieron del acta de defunción fueron clasificadas por el clínico, adicionalmente, la información para tiempo de evolución de la DM y la fecha del inicio de la úlcera fue autorreferida por los pacientes.

## Conclusión

El presente estudio logró identificar factores asociados con la mortalidad de pacientes con antecedente de PD, para un seguimiento de cinco años. En cuanto a mortalidad por todas las causas se asociaron años de evolución de la DM mayor o igual a 15 años, no contar con pareja, la obesidad y la EAP. Respecto a la muerte por enfermedad cardiovascular, las variables asociadas a esta fueron la obesidad, enfermedad arterial periférica y la cardiopatía. Si se intervienen los factores modificables como la obesidad y los de riesgo cardiovascular, se podría mejorar la sobrevida y la calidad de vida de estos pacientes.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital de San Juan de Dios y por el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) referencia CEC-HSJD-17-2021. Al ser un estudio observacional de carácter retrospectivo, con datos anonimizados para resguardar la confiabilidad de los usuarios, no fue necesario realizar el consentimiento informado de los pacientes.



## Contribución de los autores

Conceptualización y diseño, J.M.R.B, Y.C.A., K.C.Z., T.R.G., R.A.P., J.J.R.Z.; Metodología, J.M.R.B, K.C.Z., Y.C.A., T.R.G.; Adquisición de datos y Software, J.M.R.B, Y.C.A., K.C.Z.; Análisis e interpretación de datos, J.M.R.B, Y.C.A., K.C.Z., T.R.G.; Investigador Principal, J.M.R.B., Investigación, J.M.R.B, Y.C.A., K.C.Z., T.R.G., R.A.P., J.J.R.Z., Redacción del manuscrito— Preparación del borrador original, J.M.R.B, Y.C.A., K.C.Z., T.R.G.; Redacción revisión y edición del manuscrito, J.M.R.B, Y.C.A., K.C.Z., T.R.G. R.A.P, J.J.R.Z; Visualización, J.M.R.B, Y.C.A., K.C.Z., T.R.G.; Supervisión, R.A.P., J.J.R.Z.; Adquisición de fondos, J.M.R.B, Y.C.A., K.C.Z., T.R.G.

## Agradecimientos

Se agradece a la Unidad de Pie Diabético del Hospital San Juan de Dios y a la Maestría de Epidemiología aplicada a los Sistema de Salud de la Universidad Nacional de Costa Rica, por el apoyo brindado en el desarrollo de la presente investigación.

## Referencias

- Lynar SA, Robinson CH, Boutlis CS, Commons RJ. Risk factors for mortality in patients with diabetic foot infections: a prospective cohort study. *Internal Medicine Journal*. 2019; 49(7):867-73. Doi: 10.1111/imj.14184
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Tenth Edition [Internet]. [citado 1 de junio de 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
- Lee C. Rogers DPM. Preventing Amputation In Patients With Diabetes. *Podiatry Today* [Internet]. 2008 [citado 11 de julio de 2022]; 21(3). Disponible en: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/podiatry/article/8355>
- Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020; 36(S1):e3268. Doi: 10.1002/dmrr.3268
- Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005; 366(9498):1719-24. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)67698-2
- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med*. 2017; 49(2):106-16. Doi: 10.1080/07853890.2016.1231932
- Mavrogenis AF, Megaloikononimos PD, Antoniadou T, Igoumenou VG, Panagopoulos GN, Dimopoulos L, et al. Current concepts for the evaluation and management of diabetic foot ulcers. *EFORT Open Rev*. 2018; 3(9):513-25. Doi: 10.1302/2058-5241.3.180010
- Chammas NK, Hill RLR, Edmonds ME. Increased Mortality in Diabetic Foot Ulcer Patients: The Significance of Ulcer Type. *J Diabetes Res*. 2016; 2016:2879809. Doi: 10.1155/2016/2879809
- Brownrigg JRW, Davey J, Holt PJ, Davis WA, Thompson MM, Ray KK, 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. Doi: 10.1007/s00125-012-2673-3
- Robbins JM, Strauss G, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration? *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008; 98(6):489-93. Doi: 10.7547/0980489
- Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, 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(5):892-903. Doi: 10.1111/iwj.12404
- Sargento, ESG. Epitools - Home [Internet]. 2018 [citado 2 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://epitools.ausvet.com.au/>
- Jeyaraman K, Berhane T, Hamilton M, Chandra AP, 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 Endocrine Disorders*. 2019; 19(1):1. Doi: 10.1186/s12902-018-0327-2
- Dillon MP, Quigley M, Fatone S. Outcomes of dysvascular partial foot amputation and how these compare to transtibial amputation: a systematic review for the development of shared decision-making resources. *Syst Rev*. 2017; 6(1):54. Doi: 10.1186/s13643-017-0433-7
- Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabetic Medicine*. 2016; 33(11):1493-8. Doi: 10.1111/dme.13054
- Sohn M-W, Lee TA, Stuck RM, Frykberg RG, Budiman-Mak E. Mortality risk of Charcot arthropathy compared with that of diabetic foot ulcer and diabetes alone. *Diabetes Care*. 2009; 32(5):816-21. Doi: 10.2337/dc08-1695



17. Rubio JA, Jiménez S, Lázaro-Martínez JL. Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers: Causes, Risk Factors, and Their Association with Evolution and Severity of Ulcer. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(9):3009. Doi: 10.3390/jcm9093009
18. Iso H. A Japanese health success story: trends in cardiovascular diseases, their risk factors, and the contribution of public health and personalized approaches. *EPMA J*. 2011; 2(1):49-57. Doi: 10.1007/s13167-011-0067-0
19. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev EndocrMetabDisord*. 2021; 22(2):275-96. Doi: 10.1007/s11154-021-09630-8
20. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Ibrahim HM, Al-Sharqawi AH, AlQumaidi H, AlNaqeb D, et al. All-cause mortality and its risk factors among type 1 and type 2 diabetes mellitus in a country facing diabetes epidemic. *DiabetesRes Clin Pract*. 2016; 118:130-9. Doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.012
21. Amadou C, Carlier A, Amouyal C, Bourron O, Aubert C, Couture T, et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009-2010 was lower than expected. *Diabetes Metab*. 2020; 46(3):230-5. Doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.010
22. Li F-R, Yang H-L, Zhou R, Zheng J-Z, Chen G-C, Zou M-C, et al. Diabetes duration and glycaemic control as predictors of cardiovascular disease and mortality. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021; 23(6):1361-70. Doi: 10.1111/dom.14348
23. Herrington WG, Alegre-Díaz J, Wade R, Gnatiuc L, Ramirez-Reyes R, Hill M, et al. Effect of diabetes duration and glycaemic control on 14-year cause-specific mortality in Mexican adults: a blood-based prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018; 6(6):455-63. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30050-0
24. Tola A, Regassa LD, Ayele Y. Prevalence and associated factors of diabetic foot ulcers among type 2 diabetic patients attending chronic follow-up clinics at governmental hospitals of Harari Region, Eastern Ethiopia: A 5-year (2013-2017) retrospective study. *SAGE Open Med*. 2021; 9:2050312120987385. Doi: 10.1177/2050312120987385
25. Tsai M-C, Chuang H-L, Huang C-Y, Lee S-H, Liao W-C, Lee M-C, et al. Exploring the Relationship of Health Beliefs and Self-Care Behaviors Related to Diabetic Foot Ulcers of Type II Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(13):7207. Doi: 10.3390/ijerph18137207
26. Kposowa AJ, Aly Ezzat D, Breault K. Diabetes Mellitus and Marital Status: Evidence from the National Longitudinal Mortality Study on the Effect of Marital Dissolution and the Death of a Spouse. *Int J Gen Med*. 2021; 14:1881-8. Doi: 10.2147/IJGM.S307436
27. Escolar-Pujolar A, Córdoba Doña JA, GoicoleaJulían I, Rodríguez GJ, Santos Sánchez V, Mayoral Sánchez E, et al. The effect of marital status on social and gender inequalities in diabetes mortality in Andalusia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018; 65(1):21-9. Doi: 10.1016/j.endinu.2017.10.006
28. De Oliveira CM, Viater Tureck L, Alvares D, Liu C, Horimoto ARVR, Balcells M, et al. Relationship between marital status and incidence of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian rural population: The Baependi Heart Study. *PLoS One*. 2020; 15(8):e0236869. Doi: 10.1371/journal.pone.0236869
29. Mariam TG, Alemayehu A, Tesfaye E, Mequannt W, Temesgen K, Yetwale F, et al. Prevalence of Diabetic Foot Ulcer and Associated Factors among Adult Diabetic Patients Who Attend the Diabetic Follow-Up Clinic at the University of Gondar Referral Hospital, North West Ethiopia, 2016: Institutional-Based Cross-Sectional Study. *J Diabetes Res*. 2017; 2017:2879249. Doi: 10.1155/2017/2879249
30. Pinzur M, Freeland R, Juknelis D. The association between body mass index and foot disorders in diabetic patients. *Foot Ankle Int*. 2005; 26(5):375-7. Doi: 10.1177/107110070502600506
31. Al-Rubeaan K, Almashouq MK, Youssef AM, Al-Qumaidi H, Al Derwish M, Ouizi S, et al. All-cause mortality among diabetic foot patients and related risk factors in Saudi Arabia. *PLoS One*. 2017; 12(11):e0188097. Doi: 10.1371/journal.pone.0188097
32. Lin C-W, Hsu BR-S, Tsai J-S, Yang H-M, Lin J-R, Lin C-H, et al. Effect of limb preservation status and body mass index on the survival of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(1):180-5. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.09.011

33. Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V, Liuzzo G, Guidone C, De Caterina AR, et al. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity. *Am J Med.* 2010; 123(8):727-34. Doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.016
34. Gao F, Wang ZJ, Shen H, Yang SW, Nie B, Zhou YJ. Impact of obesity on mortality in patients with diabetes: Meta-analysis of 20 studies including 250,016 patients. *J Diabetes Investig.* 2018; 9(1):44-54. Doi: 10.1111/jdi.12677
35. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care.* 2013; 36 Suppl 2:S276-281. Doi: 10.2337/dcS13-2023
36. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, Willett WC, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 370(3):233-44. Doi: 10.1056/NEJMoa1304501
37. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia.* 2009; 52(1):65-73. Doi: 10.1007/s00125-008-1190-x
38. Kamalesh M, Shen J. Diabetes and peripheral arterial disease in men: trends in prevalence, mortality, and effect of concomitant coronary disease. *Clin Cardiol.* 2009; 32(8):442-6. Doi: 10.1002/clc.20564
39. Vrsalovic M, Vucur K, VrsalovicPresecki A, Fabijanic D, Milosevic M. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017; 40(5):287-91. Doi: 10.1002/clc.22657
40. Sen P, Demirdal T. Evaluation of mortality risk factors in diabetic foot infections. *International Wound Journal.* 2020; 17(4):880-9. Doi: 10.1111/iwj.13343
41. Mader J, Haas W, Aberer F, Boulgaropoulos B, Baumann PM, Pandis M, et al. Patients with healed diabetic foot ulcer represent a cohort at highest risk for future fatal events. *Scientific Reports.* 2019; 9(1). Doi: 10.1038/s41598-019-46961-8
42. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke G-T, 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):2021-7. Doi: 10.2337/dc12-0200
43. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015; 6(7):961-9. Doi: 10.4239/wjdv6.i7.961
44. BundóVidiella M, Pérez Pérez C, Montero Alia JJ, Cobos Solórzano MD, AubàLlambrich J, Cabezas Peña C. [Peripheral artery disease of the lower limbs and morbidity/mortality in type 2 diabetics]. *Aten Primaria.* 2006; 38(3):139-44. Doi: 10.1157/13090972
45. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Peripheral Arterial Disease and Risk of Cardiac Death in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2006; 29(3):575-80. Doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1567
46. Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds ME, Ismail K. Risk factors associated with adverse outcomes in a population-based prospective cohort study of people with their first diabetic foot ulcer. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2007; 21(6):341-9. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.09.004
47. Kamil S, Sehested TSG, Carlson N, Houliand K, Lassen JF, N Bang C, et al. Diabetes and risk of peripheral artery disease in patients undergoing first-time coronary angiography between 2000 and 2012 - a nationwide study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19(1):234. Doi: 10.1186/s12872-019-1213-1
48. Lin C-H, Armstrong DG, Liu P-H, Lin C-W, Huang C-H, Huang Y-Y. Survival of Patients Following First Diagnosis of Diabetic Foot Complications: A Nationwide 15-Year Longitudinal Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:801324. Doi: 10.3389/fendo.2021.801324
49. Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Østbye T, Graue M, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care.* 2009; 32(12):2193-9. Doi: 10.2337/dc09-0651
50. Gazzaruso C, Gallotti P, Pujia A, Montalcini T, Giustina A, Coppola A. Predictors of healing, ulcer recurrence and persistence, amputation and mortality in type 2 diabetic patients with diabetic foot: a 10-year retrospective cohort study. *Endocrine.* 2021; 71(1):59-68. Doi: 10.1007/s12020-020-02431-0
51. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017.

