ISSN: 1859-1779

Nghiên cứu Y học
Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh;27(2):99-109
https://doi.org/10.32895/hcjm.m.2024.02.13

Tỉ lệ và các yếu tố liên quan đoạn chi dưới ở bệnh nhân đái tháo đường có loét chân

Huỳnh Tấn Đạt[1,*], Nguyễn Thy Khuê[1]

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến đoạn chi dưới ở bệnh nhân đái tháo đường, phối hợp càng nhiều yếu tố nguy cơ thì khả năng đoạn chi càng tăng. Nghiên cứu muốn xác định tỉ lệ đoạn chi và các yếu tố liên quan đến đoạn chi dưới ở bệnh nhân bị loét nhiễm trùng chân, đánh giá yếu tố liên quan nào quan trọng liên quan đến đoạn chi và kết cục của loét chân trong thời gian theo dõi 24 tháng.

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu ở bệnh nhân bị đái tháo đường nhập viện vì loét chân ở khoa Nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy được đưa vào nghiên cứu từ tháng 2 năm 2012 đến tháng 4 năm 2013, được điều trị nội khoa tích cực và hội chẩn liên chuyên khoa để đánh giá vết loét đưa ra chỉ định đoạn chi phù hợp. Bệnh nhân được theo dõi kết cục tái loét và tử vong trong 24 tháng theo dõi.

Kết quả: Nghiên cứu có 202 bệnh nhân bị loét nhiễm trùng chân, độ tuổi trung bình 62,9 ± 10,8 tuổi, thời gian phát hiện loét đến nhập viện 35,4 ± 9,1 ngày, thời gian điều trị tuyến dưới 14,2 ± 4,6 ngày, tình trạng suy dinh dưỡng với BMI 21,9 ± 3,4 kg/m^2, albumin máu 3,39 ± 0,62 g/dL, sắt huyết thanh trung vị 6,4 (3,2-9,3) µmol/L và hemoglobin trung bình 10,3 ± 1,8 g/dL thấp hơn giá trị bình thường. Tỉ lệ đoạn chi 46,5% chủ yếu đoạn chi ở ngón chiếm 73,4%. Các yếu tố có liên quan với đoạn chi: hẹp mạch (ABI <0,9) làm tăng nguy cơ đoạn chi với OR=2,74 (95% KTC 1,09-6,90), độ sâu vết loét 3 với OR=15,18 (95% KTC 6,16-37,43), vết loét nhiễm trùng kết hợp với độ sâu 3 làm tăng nguy cơ đoạn chi với OR=22,18 (95% KTC 8,11-60,65) và nhiễm trùng kết hợp độ sâu 3 và hẹp mạch tăng nguy cơ lên nguy cơ đoạn chi với OR=45,31 (95% KTC 13,17 - 155,97), độ rộng vết loét >5cm2 với OR=3,04 (95% KTC 1,06-8,68) và tăng CRP mỗi 10mg/L với OR=1,05 (95% KTC 1,01-1,09). Trong 24 tháng theo dõi: tỉ lệ không lành vết loét 9,6%, tỉ lệ tái loét ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 19% và 34,8%, tỉ lệ tử vong 24 tháng là 21,6%.

Kết luận: Tỉ lệ đoạn chi cao ở bệnh nhân bị loét chân nhiễm trùng chủ yếu do kết hợp 3 yếu tố nhiễm trùng, độ sâu vết loét và hẹp động mạch chi dưới. Tỉ lệ tái loét và tử vong cao trong 24 tháng theo dõi. Cần phát hiện sớm loét chân, điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ loét chân và đoạn chi có thể cải thiện kết cục loét chân.

Từ khóa: loét nhiễm trùng chân; đoạn chi dưới; tái loét; tử vong.

Ngày nhận bài: 18-05-2024 / Ngày chấp nhận đăng bài: 03-07-2024 / Ngày đăng bài: 05-07-2024
*Tác giả liên hệ: Huỳnh Tấn Đạt. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam. E-mail: huynhtandat@ump.edu.vn.
© 2024 Bản quyền thuộc về Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.

Abstract

THE PREVALENCE OF LOWER EXTREMITY AMPUTATION AND ASSOCIATED FACTORS IN DIABETIC PATIENTS WITH FOOT ULCERS

Huynh Tan Đat, Nguyen Thy Khue

Objectives: Diabetes can be caused by a wide range of risk factors. The more risk factors patients expose to, the higher chance of limb amputation is. The study aimed to describe the rate of limb amputation among in-patients with infected foot ulcers in Cho Ray hospital for treatment, and explore factors related to amputation and the outcome of foot ulcers during a 24-month follow-up period.

Methods: A prospective cohort design was applied. Research included diabetes patients hospitalized for foot ulcer in Department of Endocrinology, Cho Ray Hospital from February 2012 to April 2013, indicated for intensive treatment and multidisciplinary diagnosis to assess ulcer severity for limp amputation indication. Patients were followed up for relapsed ulcer or mortality in 24-month period after treatment.

Results: The study included 202 patients with infected foot ulcers. The average age of research population was 62.9 ± 10.8 years old, time from ulcer detection to hospitalization was 35.4 ± 9.1 days, time of other hospital treatment was 14.2 ± 4.6 days. Malnutrition patients exhibited a lower BMI average of 21.9 ± 3.4 kg/m^2. The average concentration of blood albumin was 3.39 ± 0.62 g/dL, and of haemoglobin was 10.3 ± 1.8 g/dL. Median of iron concentration in serum was 6.4 (3.2-9.3) µmol/L. All investigated indicators were lower than their respective normal values. The limb amputation rate was 46.5%, of which toe amputation took up the highest proportion (73.4%). Factors associated with amputation were ABI<0.9 (OR=2.74, 95%CI: 1.09-6.90), depth-3 ulcer (OR=15.18, 95%CI: 6.16-37.43), infection with depth-3 ulcer (OR=22.18, 95%CI 8.11-60.65) and infection with depth-3 ulcer and peripheral arterial disease (OR=45.31, 95% CI 13.17 – 155.97), over-5cm2-width ulcer (OR =3.04, 95% CI 1.06-8.68) and CRP for each 10mg/dL (OR= 1.05, 95%CI: 1.01-1.09). After 24 months of follow-up, the cumulative rate of non-healing ulcer was 9.6%, of ulcer recurrence at month 12th and month 24th were 19.0% and 34.8%, respectively, and mortality rate was 21.6%.

Conclusions: The high amputation rate in hospitalized diabetes patients with infected foot ulcers was mainly associated with the combination of three factors: infection, ulcer depth, and peripheral arterial diseases. The rate of ulcer recurrence and mortality were high during 24 months of follow-up. Early detection of foot ulcers and aggressive treatment of risk factors for foot ulcers and amputation can improve outcomes of foot ulcers.

Keywords: infected foot ulcer; amputation; re-ulcer; mortality.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỉ lệ bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 ngày càng tăng trên thế giới, kèm theo gia tăng tỉ lệ các biến chứng mạn tính của ĐTĐ trong đó có biến chứng trên bàn chân như loét chân, tái loét và cắt cụt chi góp phần làm giảm tuổi thọ và tăng tỉ lệ tử vong.

Có nhiều yếu tố thúc đẩy làm tăng nguy cơ đoạn chi đã được nhận biết: nhiễm trùng, bệnh động mạch chi dưới (BĐMCD), bệnh thần kinh ngoại biên (BCTKNB), độ sâu vết loét, diện tích vết loét, kiểm soát đường huyết (ĐH), thời gian mắc bệnh ĐTĐ, suy thận mạn... Các yếu tố nguy cơ đoạn chi này có thể riêng rẽ hoặc kết hợp với nhau, kết hợp càng nhiều yếu tố thì tỉ lệ đoạn chi càng cao. Kết hợp 3 yếu tố liên quan đoạn chi thường gặp: nhiễm trùng, độ sâu vết loét và tắc mạch chi dưới có thể tăng nguy cơ bị đoạn chi gấp 90 lần so với vết loét có độ sâu ít hơn, chỉ nhiễm trùng hoặc chỉ tắc mạch [1].

Hiện tại ở Việt Nam việc chăm sóc bàn chân của bệnh nhân ĐTĐ còn kém, phát hiện loét chân thường muộn, chăm sóc vết loét không đúng cách và đi khám muộn dẫn đến vết loét dễ bị nhiễm trùng và lan rộng. Chúng tôi chưa ghi nhận

https://doi.org/10.32895/hcjm.m.2024.02.13

nghiên cứu (NC) ở Việt nam đánh giá các yếu tố nguy cơ và kết hợp các yếu tố này ảnh hưởng đến việc lành vết loét và đoạn chi cũng như theo dõi kết cục của loét chân sau khi xuất viện 24 tháng.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hiểu biết hơn về tỉ lệ đoạn chi, mức đoạn chi, các yếu tố chính ảnh hưởng đến tiên lượng đoạn chi, kết cục tái loét và tử vong sau xuất viện. Qua đó có thái độ xử trí tốt hơn với các yếu tố nguy cơ đoạn chi trong hoàn cảnh Việt Nam, góp phần cải thiện tỉ lệ đoạn chi dưới và nâng cao chất lượng điều trị bàn chân ĐTĐ.

2. ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân trên 18 tuổi đã được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 nhập viện vì loét nhiễm trùng chân ở khoa Nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy (BVCR) trong khoảng thời gian từ tháng 2 năm 2012 đến tháng 4/2013. Sau đó chúng tôi tiếp tục theo dõi ngoại trú đến tháng 4/2015 cho đủ thời gian 24 tháng.

Tiêu chí loại trừ

Bệnh nhân bị loét và nhiễm trùng chân nặng có chỉ định đoạn chi cấp cứu không thể khám và đánh giá trước phẫu thuật.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu

Bệnh nhân được phân làm 2 nhóm: nhóm loét bàn chân bị đoạn chi ở bất kỳ mức nào và nhóm loét bàn chân không bị đoạn chi là nhóm so sánh nhằm tính yếu tố nguy cơ trong xác định cỡ mẫu. NC khảo sát 2 yếu tố nguy cơ chính cho đoạn chi là hẹp mạch và nhiễm trùng trong đó hẹp mạch có tỉ lệ đoạn chi ít hơn nhiễm trùng nên chọn cỡ mẫu theo hẹp mạch với công thức [2,3]:

$N = (1+r)^2 C/ r (lnOR)^2 p(1-p)$. Trong đó:

r=25% là tỉ số cỡ mẫu giữa 2 nhóm đoạn chi và không đoạn chi [1],

p=40% là tỉ lệ lưu hành của hẹp mạch [3].

OR=3 là nguy cơ đoạn chi của nhóm hẹp mạch [4].

Ước lượng cỡ mẫu là 170. Bệnh nhân sau xuất viện dự đoán mất dấu khoảng 10-20% nên cỡ mẫu ước tính khoảng 200 bệnh nhân.

2.2.3. Phương pháp tiến hành

Bệnh nhân đồng ý tham gia NC được điều trị tích cực ở bệnh viện theo các mục tiêu đưa ra: kiểm soát ĐH tích cực, chọn lựa kháng sinh theo kinh nghiệm đổi kháng sinh theo kháng sinh đồ khi không đáp ứng, chăm sóc vết loét hàng ngày.

Vết loét không đáp ứng với điều trị nội khoa sau 48- 72 giờ sẽ được hội chẩn liên chuyên khoa để xét chỉ định can thiệp ngoại khoa hoặc đoạn chi.

Sau khi xuất viện bệnh nhân được theo dõi tối thiểu 24 tháng. Phương pháp theo dõi: tái khám định kỳ mỗi 1 đến 3 tháng hoặc liên lạc qua điện thoại trực tiếp bệnh nhân hoặc người thân nếu bệnh nhân tái khám ở địa phương không có điều kiện lên tái khám trực tiếp.

2.2.4. Định nghĩa các biến số chính

Chẩn đoán nhiễm trùng và độ nặng của nhiễm trùng vết loét dựa vào hướng dẫn của IWGDF/IDSA [5,6].

Chẩn đoán hẹp tắc mạch dựa vào đo chỉ số ABI (Ankle Branchial Index), với ABI <0,9 được chẩn đoán hẹp mạch; cách đo ABI và phân độ mức độ hẹp mạch dựa vào hướng dẫn ESC 2017 [7].

Độ sâu vết loét được đánh giá theo phân loại WifI [8].

Đoạn chi thấp bao gồm: cắt ngón, cắt ngón và xương bàn ngón, cắt nửa bàn chân ở khớp Lisfranc (khớp xương bàn-cổ chân), cắt nửa bàn chân ở khớp Chopart (khớp sên - thuyền và gót - hộp).

Đoạn chi cao: cắt ở cẳng chân hoặc cắt ở đùi.

Tử vong: ghi nhận các ca tử vong trong dân số NC đến 24 tháng.

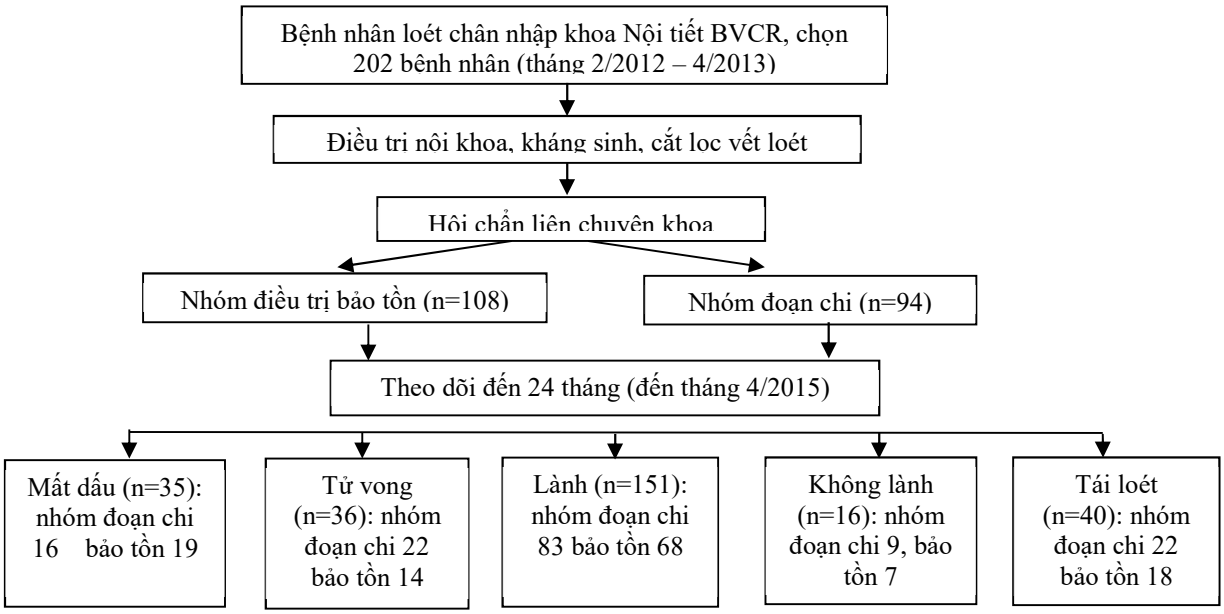
Tỉ lệ tái loét được tính sau khi đã loại trừ những trường hợp mất dấu, những trường hợp tử vong và những trường hợp vết loét không lành ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng.

2.2.5. Phương pháp thống kê

Chúng tôi sử dụng phép kiểm T test, Chi bình phương hoặc Fisher exact test tùy thuộc vào đặc điểm biến số.

Xác định giá trị tỉ số nguy cơ OR và 95% độ tin cậy để đánh giá sự liên hệ của mỗi yếu tố nguy cơ đối với đoạn chi trong phân tích đơn biến và hồi qui đa biến logistic.

Phân tích tử vong: tính tỉ số rủi ro (HR) qua phân tích đơn biến (hồi qui Cox) và đa biến để xác định các yếu tố nguy cơ đối với tử vong.



Hình 1. Lưu đồ nghiên cứu

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu về lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng chính của dân số NC (n=202)

Đặc điểm lâm sàng	Tần số (tỉ lệ)	Đặc điểm cận lâm sàng	Tần số (tỉ lệ)
Giới nữ (%)	134 (66,3%)	ĐH nhập viện (mg/dL)	245 (154-316)
Tuổi (năm)	62,9 ± 10,8	HbA1c (%)	10,4 ± 2,5
BMI (kg/m^2)	21,9 ± 3,4	HbA1c <7%	12 (5,9%)
BMI < 18,5	31 (15,4%)	Creatinin (mg/dL)	1,14 ± 0,87
Hút thuốc lá	51 (25,3%)	eGFR (ml/phút/1,73m^2)	70,2 ± 25,9
Thời gian ĐTĐ (năm)	8 (3-12)	eGFR <60	68 (33,7%)
THA	152 (75,3%)	A/C niệu >30 (mg/g)	145 (82,4%)
Bệnh mạch vành	30 (14,9%)	Albumin máu (g/dL)	3,39 ± 0,62
Bệnh tim mạch	35 (17,3%)	Fe (µmol/L)	6,4 (3,2-9,3)
Bệnh võng mạc (n=189)	94 (49,8%)	Hb (g/dL)	10,3 ± 1,8

(Trung bình ± SD)

3.2. Tỉ lệ đoạn chi

Bảng 2. Tỉ lệ đoạn chi và mức đoạn chi trong dân số NC (n=202)

	Số ca (tỉ lệ %)	
Đoạn chi	94 (46,5%)	
Bảo tồn	108 (53,5%)	
Phân bố mức đoạn chi		N = 94 (%)
Đoạn ở ngón	69 (34,1%)	73,4%
Đoạn ở bàn	8 (4,0%)	8,5%
Đoạn ở cẳng chân	15 (7,4%)	16%
Đoạn ở đùi	2 (1%)	2,1%

Tỉ lệ đoạn chi trong NC là 46,5%, trong đó đoạn chi ở

https://doi.org/10.32895/hcjm.m.2024.02.13

ngón chiếm ưu thế 73,4%, ở bàn 8,5%, ở cẳng chân 16% và ở đùi 2,1% (Bảng 2).

3.3. Đặc điểm vết loét ở nhóm điều trị bảo tồn và nhóm đoạn chi

Bảng 3. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của vết loét ở 2 nhóm bảo tồn và đoạn chi (n=202)

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng		Tần số (tỉ lệ)
Nhiễm trùng	Nhẹ	17 (8,4%)
	Trung bình	101 (50,0%)
	Nặng	84 (41,6%)
Độ sâu	Độ 1	6 (3,0%)
	Độ 2	69 (34,1%)
	Độ 3	127 (62,9%)
ABI <0,9		44 (21,8%)
Diện tích trung vị vết loét (cm^2)		9 (6-25)
Phân độ Wanger 4		87 (43,1%)
Viêm xương		55 (27,2%)

Trước khi nhập BVCR thời gian trung bình từ lúc phát hiện vết loét đến khi nhập viện 35,4 ± 9,1 ngày và thời gian trung bình điều trị ở tuyến dưới là 14,2 ± 4,6 ngày. Các đặc điểm chính của vết loét ở 2 nhóm điều trị bảo tồn và đoạn chi được trình bày trong Bảng 3.

3.4. So sánh các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 2 nhóm bảo tồn và đoạn chi

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 2 nhóm bảo tồn và đoạn chi (n=202)

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng		Bảo tồn (n=108)	Đoạn chi (n=94)	p
Tuổi		61,7±1,4	64,2±0,1	0,07**
Giới nữ		78 (72,2%)	56 (59,6%)	0,05*
BMI (kg/m^2)		22,3±3,6	21,4±3,2	0,17**
Hút thuốc lá		21 (31,9%)	30 (14,9%)	0,12*
Nhiễm trùng	Nhẹ	9 (8,3%)	8 (8,5%)	0,03*
	Trung bình	63 (58,4%)	38 (40,4%)	
	Nặng	36 (33,3%)	48 (51,1%)	
Độ sâu	Độ 1	6 (5,6%)	0 (0,0%)	<0,001*
	Độ 2	61 (56,4%)	8 (8,5%)	
	Độ 3	41 (38,0%)	86 (91,5%)	
ABI < 0,9		15 (13,9%)	29 (30,9%)	0,002**
Diện tích vết loét (cm^2)		6 (4-15)	15 (8-49)	<0,001*
Phân độ Wanger 4		6 (5,6%)	81 (86,2%)	<0,001*
Viêm xương		28 (25,9%)	27 (28,7%)	0,23*
HbA1c (%)		10,3±2,4	10,6 ± 2,7	0,39**
eGFR (ml/phút/1,73m^2)		66,4±23,6	74,6±27,8	0,05**
CRP nhập viện (mg/L)		88,1 ± 10	167,2 ± 46,9	<0,001**
Bạch cầu (tế bào/mm^3)		13844,4 ± 8431,1	16292,8 ± 7901	0,007**
Albumin máu (g/dL)		3,47 ± 0,49	3,29 ± 0,73	0,002**

*Fisher; **T test

Bảng 4 cho thấy nhóm đoạn chi có mức độ nhiễm trùng nặng, các chỉ dấu của nhiễm trùng (Bạch cầu máu, CRP) cao, có tổn thương bàn chân (độ sâu, diện tích vết loét, Wagner 4) và hẹp mạch (ABI <0,9) nặng hơn có ý nghĩa so với nhóm điều trị bảo tồn.

3.5. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan đoạn chi

Kết quả phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan đến đoạn chi được trình bày trong Bảng 5 trong đó phân tích đa biến cho thấy chỉ còn 4 biến tiên lượng đoạn chi có ý nghĩa: độ sâu, diện tích vết loét, hẹp mạch và CRP.

Trong Bảng 5, chúng tôi phân tích đánh giá nguy cơ đoạn chi trên nền tất cả vết loét bị nhiễm trùng, lấy không hẹp mạch và độ sâu 1-2 làm qui chiếu cho thấy nhiễm trùng kết hợp với độ sâu hoặc kết hợp vừa độ sâu, vừa hẹp mạch làm tăng nguy cơ đoạn chi gấp nhiều lần.

Bảng 5. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan đoạn chi (n=202)

Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
Yếu tố liên quan	OR (95% KTC)	Yếu tố liên quan	OR (95% KTC)
Tuổi	1,02 (0,99 - 1,04)	Hút thuốc lá	1,58 (0,66- 3,79)
Giới nữ	0,57 (0,57 - 1,7)	Albumin máu (tăng 1g/dL)	0,99 (0,53 -1,86)
Hút thuốc lá	1,94 (1,02 -2,39)	CRP (tăng mỗi 10mg/L)	1,05 (1,01 -1,09)
HbA1c (tăng 1%)	1,04 (0,93 -1,16)	Neutrophil (tăng mỗi 1000)	1,00 (0,93 -1,08)
Albumin máu (tăng 1g/dL)	0,60 (0,36 -0,99)	Diện tích >5cm^2	3,04 (1,06 -8,68)
eGFR (giảm 5ml/phút)	1,07 (1,01 -1,12)	Nhiễm trùng nặng	0,56 (0,21 -1,51)
CRP (tăng mỗi 10mg/L)	1,05 (1,02 -1,07)	eGFR (giảm 5ml/phút)	1,01 (0,93 -1,09)
Neutrophil (tăng mỗi 1000)	1,06 (1,02 -1,11)	ABI < 0,9	2,74 (1,09 -6,90)
ABI<0,9	3,0 (1,47 -6,1)	Độ sâu (độ 3 so với độ 1-2)	15,18 (6,16- 37,43)
Độ sâu (độ 3 so với độ 1-2)	18,28 (8,03-41,62)	Phân tích hẹp mạch, độ sâu trong tiên lượng đoạn chi	
Diện tích (>5cm^2 so <5cm^2)	4,72 (2,13- 10,46)	Hẹp mạch- độ sâu 1-2	5,23 (1,02 - 26,72)
Nhiễm trùng nặng so trung bình-nhẹ	2,09 (1,18 - 3,68)	Không hẹp mạch -độ sâu 3	22,18 (8,11- 60,65)
Viêm xương	0,77 (0,39 - 1,55)	Hẹp mạch – độ sâu 3	45,31(13,17-155,9)

3.6. Tiến triển vết loét và tỉ lệ tái loét

Trong thời gian theo dõi 24 tháng, số lượng mất dấu là 35 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 17,3%. Tỉ lệ không lành vết loét là 9,6%. Tỉ lệ tái loét ở thời điểm 12 tháng là 19% và ở thời điểm 24 tháng là 34,8%.

3.7. Tỉ lệ tử vong và các yếu tố liên quan

Tổng cộng có 36 trường hợp tử vong trong thời gian theo dõi với tỉ lệ tử vong là 21,6%, trong đó nhóm đoạn chi có tỉ lệ tử vong cao hơn gần gấp đôi so với nhóm điều trị bảo tồn (28,2% so với 15,7%) với p=0,05.

3.8. Nguyên nhân tử vong và các yếu tố liên quan tử vong

Nguyên nhân tử vong thường gặp nhất là nhồi máu cơ tim cấp với 14 trường hợp (38,9%). Nhiễm trùng huyết (chủ yếu từ vết loét chưa lành) có 8 trường hợp (22,2%), không có trường hợp nào tử vong do nhiễm trùng huyết trong thời gian nằm viện lấy mẫu NC. 6 trường hợp đột tử ở nhà không rõ lí do. 1 trường hợp tử vong do hôn mê tăng ĐH, 1 trường hợp tử vong do hôn mê hạ ĐH.

Bảng 6. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 2 nhóm tử vong và không tử vong (n=202)

Các yếu tố liên quan tử vong	Tử vong (n=36)	Không tử vong (n=166)	p
Cân nặng (kg)	51,0 ± 0,6	54,7 ± 0,3	0,02*
BMI	20,4 ± 3,3	22,2 ± 3,4	0,002*
Albumin máu (g/dL)	3,15 ± 0,46	3,43 ± 0,64	0,02*
Tiền căn mạch vành	9 (25,0%)	12 (7,2%)	0,01**
Đau cách hồi	8 (22,2%)	15 (9,0%)	0,039**

*Fisher; **T test

https://doi.org/10.32895/hcjm.m.2024.02.13

Bảng 7. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan tử vong (n=202)

Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
Yếu tố liên quan	HR (95% KTC)	Yếu tố liên quan	HR (95% KTC)
Cân nặng (tăng 1kg)	0,95 (0,92 - 0,99)	BMI (tăng 1 kg/m2)	0,86 (0,75 - 0,97)
BMI (tăng 1 kg/m^2)	0,82 (0,73 - 0,93)	Bệnh tim mạch	2,71 (1,18 - 6,23)
Bệnh tim mạch	2,78 (1,37 - 5,62)	Albumin máu (tăng 1 g/dL)	0,61 (0,31 - 1,21)
Hút thuốc lá	1,68 (0,83 - 3,40)	Hẹp mạch	1,56 (0,69 - 3,52)
Albumin máu (tăng 1 g/dL)	0,49 (0,26 - 0,92)	Diện tích vết loét (1cm^2)	1,00 (0,99 - 1,01)
ABI <0,9	2,90 (1,47 - 5,76)	Đoạn chi	1,53 (0,73 - 3,24)
Diện tích vết loét (1cm^2)	1,01 (1,00 - 1,02)	(Trung bình ± SD, p: * T test, ** Chi bình phương)	
Đoạn chi	2,24 (1,11 - 4,52)		
Độ sâu 3 (so độ sâu 1-2)	1,29 (0,88 - 1,89)		
GFR <60 (ml/phút)	1,24 (0,62 - 2,47)		

Chúng tôi đã đưa nhiều yếu tố liên quan tử vong (tuổi, giới, THA, hút thuốc lá, thời gian bị ĐTĐ, HbA1c…) để tìm sự khác biệt giữa nhóm tử vong và không tử vong và chỉ trình bày yếu tố khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tử vong và không tử vong là cân nặng, BMI, Albumin máu, tiền căn mạch vành và đau cách hồi (Bảng 6 và Bảng 7).

Kết quả phân tích đơn biến (hồi qui Cox) (chỉ trình bày các yếu tố liên quan quan trọng) và phân tích đa biến đối với các yếu tố nguy cơ tử vong được trình bày trong *Bảng 7*. Kết quả phân tích đa biến cho thấy BMI là yếu tố bảo vệ đối với tử vong và bệnh tim mạch làm tăng nguy cơ tử vong có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

NC có 202 trường hợp loét nhiễm trùng chân nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng độ nặng của loét và nhiễm trùng cần nhập viện để điều trị, làm tăng tỉ lệ đoạn chi và tăng tỉ lệ tái loét và tử vong sau khi xuất viện. Các yếu tố đó bao gồm tình trạng suy dinh dưỡng biểu hiện qua chỉ số BMI thấp trung bình 21,9 kg/m^2, trong đó bệnh nhân gầy với BMI <18,5 chiếm tỉ lệ 15,4% (Bảng 1), thấp hơn so với dân số ĐTĐ không loét chân ở trong nước thường có tỉ lệ quá cân và béo phì trên 50% và thấp hơn rất nhiều so với dân số loét chân ở người da trắng với BMI trung bình khoảng 30 [9,10]. BMI thấp trong NC có thể do bệnh nhân bị loét chân kéo dài kèm theo nhiễm trùng mức độ trung bình và nặng làm cho bệnh nhân ăn uống kém hơn gây sụt cân. Tình trạng suy dinh dưỡng còn thể hiện qua albumin máu, sắt huyết thanh, hemoglobin máu của bệnh nhân lúc nhập viện thấp hơn giá trị bình thường. Tình trạng suy dinh dưỡng này ảnh hưởng đến quá trình lành vết loét và tăng tỉ lệ đoạn chi.

Ngoài ra kiểm soát ĐH ở bệnh nhân ĐTĐ trong NC rất kém với HbA1c trung bình 10,4%, chỉ có 5,9% bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị theo khuyến cáo <7% (Bảng 1). Kiểm soát ĐH kém cũng tương tự trong các NC loét chân trong nước và quốc tế với HbA1c từ 9 đến 11% [9,11]. Kiểm soát ĐH kém làm giảm sức đề kháng vết loét dễ bị nhiễm trùng nặng và tăng nguy cơ đoạn chi. Ngoài ra trong NC bệnh nhân có BĐMCD với ABI <0,9 chiếm tỉ lệ 21,3%, tỉ lệ không nhiều nhưng cũng góp phần làm tăng tỉ lệ đoạn chi và tử vong cho bệnh nhân loét chân ĐTĐ khi phối hợp với các yếu tố nguy khác đặc biệt mức độ tổn thương bàn chân nặng và mức độ nhiễm trùng nặng.

4.1. Tỉ lệ đoạn chi và các yếu tố liên quan

Tỉ lệ đoạn chi trong NC của chúng tôi chiếm 46,5% (Bảng 2) cao tương tự như trong NC cùng địa điểm NC năm 1998 và năm 2005 cao hơn nhiều so với NC thực hiện ở bệnh viện (BV) Nguyễn Tri Phương năm 2012 là 27,8% [11-13]. BVCR là BV tuyến trung ương nhận những ca bị nhiễm trùng nặng đa số từ tuyến tỉnh chuyển lên nên tổn thương bàn

chân thường rất nặng về độ sâu, độ rộng và mức độ nhiễm trùng. Trong NC bệnh nhân có phân độ Wagner 4 chiếm tỉ lệ 43,1% với phân độ này có chỉ định đoạn chi ít nhất là ở ngón. Ngoài ra vết loét có đặc điểm nặng: độ sâu 3 chiếm tỉ lệ 62,9%, kích thước vết loét rộng trung vị 9 cm^2, mức độ nhiễm trùng nặng chiếm 41,6% nên góp phần tăng tỉ lệ đoạn chi (Bảng 3).

So sánh tỉ lệ đoạn chi với 1 số NC nước ngoài cho thấy tỉ lệ đoạn chi trong NC của chúng tôi cao hơn hoặc có kết quả tương tự. NC của Richard JL cho thấy tỉ lệ đoạn chi trong nhiễm trùng chân là 35% bao gồm cả viêm xương, NC của Anaya DA tỉ lệ đoạn chi là 26% đối với nhiễm trùng mô mềm, không viêm xương [2,9]. Tuy nhiên trong NC của Wukich DK ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng chân mức độ trung bình và nặng cho thấy tỉ lệ đoạn chi lên đến 51% [14], nếu tách riêng nhóm nhiễm trùng nặng tỉ lệ đoạn chi là 55%.

Trong NC của chúng tôi đa số là đoạn chi ở ngón chiếm 73,4% các trường hợp đoạn chi. Phân độ Wagner trong NC của chúng tôi cũng cho thấy sự phù hợp trong việc chọn lựa mức đoạn chi: Wagner độ 4 chiếm 43,1% (Bảng 3) và trong nhóm đoạn chi phân độ này chiếm đến 86,2% (Bảng 4). So sánh với các NC trong nước ở cùng địa điểm NC kết quả cho thấy ở BVCR năm 1998 tỉ lệ đoạn ở bàn chân và cẳng chân chiếm 80% và năm 2005 tỉ lệ đoạn chi ở ngón chỉ 32% và ở cẳng chân 56% mặc dù phân độ Wagner trong NC này không có ca nào độ 4 chỉ có độ 1, 2 và 3 [12,13]. Trong NC của chúng tôi bệnh nhân được hội chẩn cẩn thận, chăm sóc và theo dõi chặt chẽ theo qui trình NC nên chọn vị trí đoạn chi ở mức thấp nhất nhưng đảm bảo lành vết loét. Tỉ lệ đoạn ngón chiếm tỉ lệ nhiều nhất trong NC của chúng tôi có kết quả tương tự với các NC ở các nước phát triển đoạn chi ở ngón chiếm tỉ lệ 75,7% trong NC ở Mỹ, 81% ở Pháp [1,9]. Việc chọn mức đoạn chi ở ngón có tỉ lệ cao nhất trong các NC này cho thấy mức độ tổn thương bàn chân có thể không nặng và có khuynh hướng bảo tồn chức năng vận động tối đa cho bệnh nhân.

Có nhiều yếu tố liên quan đến đoạn chi được ghi nhận trong các NC bao gồm tuổi, giới nam, hút thuốc lá, kiểm soát ĐH, albumin máu, chức năng thận, độ sâu, độ rộng vết loét, tắc hẹp mạch và nhiễm trùng. Chúng tôi đưa các yếu tố này vào phân tích đơn biến và đa biến chỉ còn 4 biến tiên lượng đoạn chi có ý nghĩa: độ sâu, diện tích vết loét, hẹp mạch và CRP. Mặc dù theo y văn HbA1c là yếu tố nguy cơ độc lập cho loét chân và đoạn chi nhưng trong NC của chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ giữa HbA1c và nguy cơ đoạn chi có thể do 2 nhóm bệnh nhân đoạn chi và điều trị bảo tồn đều có kiểm soát ĐH kém như nhau với HbA1c không khác biệt có ý nghĩa thống kê và đều được kiểm soát ĐH trong lúc nằm viện gần như đạt mục tiêu trước khi phẫu thuật đoạn chi. Trong NC của chúng tôi, tỉ lệ loét chân bị nhiễm trùng chủ yếu mức trung bình (50%) và nặng (41,6%) cao hơn rất nhiều so với các NC ở Châu Âu và Bắc Mỹ [15,16]. Các NC cho thấy nhiễm trùng mức độ nặng sẽ làm tăng tỉ lệ đoạn chi gấp 2 đến 4 lần so với nhiễm trùng mức độ trung bình và nhẹ [15,16]. Trong NC của chúng tôi nhiễm trùng nặng liên quan không có ý nghĩa trong phân tích đa biến có thể do các yếu tố khác quan trọng hơn. Nhiễm trùng cần phối hợp với độ sâu, diện tích vết loét và hẹp tắc mạch để tăng tỉ lệ đoạn chi [1]. Diện tích vết loét rộng sẽ chậm lành và có tỉ lệ đoạn chi cao hơn. Kích thước vết loét lúc nhập viện trong NC của chúng tôi có trung vị 9 (6-25) cm^2 và nhóm đoạn chi có kích thước lớn hơn so với nhóm điều trị bảo tồn (15 cm^2 so với 6 cm2), vết loét >5 cm^2 làm tăng nguy cơ đoạn chi với OR=3,04 (p=0,03) trong phân tích đa biến (Bảng 5). Trong NC Prompers L chỉ 10,8% có kích thước >5 cm^2 và kết quả cũng cho thấy kích thước vết loét lớn hơn có nguy cơ đoạn chi cao hơn có ý nghĩa trong phân tích đa biến [17]. Vết loét trong NC của chúng tôi lớn hơn rất nhiều so với NC trên có thể do bệnh nhân trong NC của chúng tôi bị loét chân nặng hơn, phát hiện muộn, chăm sóc và điều trị kém hiệu quả ở tuyến trước nên vết loét bị nhiễm trùng tổn thương mô lan rộng. Độ sâu vết loét và hẹp mạch chi dưới là 2 yếu tố nguy cơ độc lập quan trọng cho đoạn chi và có tương tác hiệp đồng làm tăng nguy cơ đoạn chi lên gấp nhiều lần. Đa số bệnh nhân trong NC của chúng tôi có loét sâu độ 3 chiếm 62,3% làm tăng tỉ lệ đoạn chi. NC của Van Battum P cho thấy độ sâu vết loét tiên đoán đoạn chi mức thấp mạnh nhất với OR=6,08 (4,1-9,0) so với các yếu tố khác như nhiễm trùng, hẹp mạch [18].

Kết hợp 2 yếu tố độ sâu và hẹp mạch làm tăng nguy cơ đoạn chi trên vết loét nhiễm trùng. Trong NC của chúng tôi, cả 2 yếu tố này đều liên quan đến đoạn chi trong cả phân tích đơn biến và đa biến trong đó độ sâu liên quan mạnh hơn. Chỉ cần có hẹp mạch, vết loét không sâu (độ 1-2) sẽ tăng nguy cơ đoạn chi lên gấp 5 lần (OR=5,23) và khi vết loét có độ sâu 3 không hẹp mạch sẽ tăng nguy cơ đoạn chi với OR=22,18, khi kết hợp độ sâu 3 với hẹp mạch thì nguy cơ này tăng lên

https://doi.org/10.32895/hcjm.m.2024.02.13

đến 45 lần với OR=45,31 (Bảng 5). NC của Prompers L cho thấy khi vết loét bị hẹp mạch không kèm theo nhiễm trùng không xét đến độ sâu thì nguy cơ vết loét không lành với OR=1,63, nhưng khi vết loét hẹp mạch kết hợp với nhiễm trùng thì nguy cơ này tăng lên với OR=2,82 [17]. NC của Amstrong DG dựa vào phân loại Texas cho thấy càng tăng độ sâu và càng tăng giai đoạn (nhiễm trùng, hẹp mạch hoặc nhiễm trùng + hẹp mạch) thì tỉ lệ đoạn chi càng tăng [1], đặc biệt khi nhiễm trùng kết hợp với độ sâu 3 và hẹp mạch thì tăng nguy cơ đoạn chi ở mức ½ bàn chân trở lên gấp 90 lần (OR=89,6) so với độ sâu và giai đoạn thấp hơn. Các NC cho thấy kết quả chung là vết loét bị nhiễm trùng khi kết hợp với độ sâu hoặc hẹp mạch đều tăng nguy cơ đoạn chi, đặc biệt vết loét kết hợp cả 3 yếu tố nhiễm trùng, độ sâu và hẹp mạch sẽ tăng nguy cơ đoạn chi lên gấp nhiều lần. Do đó để làm giảm nguy cơ đoạn chi cần phải tác động tích cực vào 3 yếu tố này: cần phát hiện sớm vết loét nhiễm trùng và điều trị nhiễm trùng hiệu quả với chọn kháng sinh ban đầu dựa vào kinh nghiệm và kết quả cấy mủ, kháng sinh đồ, cắt lọc và dẫn lưu vết loét hợp lí sẽ góp phần làm giảm tỉ lệ nhiễm trùng nặng và hạn chế độ sâu vết loét; điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch trong đó có BĐMCD: ĐH, huyết áp, rối loạn lipid máu, tránh hoặc ngưng hút thuốc lá...

Mức nhiễm trùng nặng trong NC của chúng tôi cũng cho thấy qua kết quả của CRP với CRP trung bình lúc nhập viện là 126,2 mg/L nhóm đoạn chi có CRP cao hơn 1 cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị bảo tồn và liên quan có ý nghĩa thống kê với đoạn chi trong phân tích đơn biến và đa biến. Pickwell K cho thấy CRP là 1 trong những yếu tố tiên đoán độc lập cho đoạn chi và phụ thuộc vào nồng độ [16]. Trong NC của chúng tôi tăng 10mg/L CRP sẽ làm tăng 5% nguy cơ đoạn chi (p=0,01), có thể dùng chỉ số này để theo dõi diễn tiến đáp ứng điều trị và ở mức độ nào đó có thể tiên lượng cho đoạn chi.

4.2. Tỉ lệ tái loét

Tỉ lệ tái loét trong 12 tháng đầu là 19,0% và sau 2 năm là 34,8%. Kết quả tái loét trong NC của chúng tôi thấp hơn so với các NC khác: tỉ lệ tái loét sau 2 năm trong NC của Connor H là 43%, của Chanteleau E là 59% [19,20]. Đa số bệnh nhân của chúng tôi sau xuất viện gần như không vận động nhiều hoặc đi bằng xe lăn nên khả năng tái loét thấp hơn các NC khác.

4.3. Tỉ lệ tử vong và các yếu tố liên quan

Trong 24 tháng theo dõi, tỉ lệ tử vong 17,8%, trong đó nhóm đoạn chi có tỉ lệ tử vong cao hơn gần gấp đôi so với nhóm điều trị bảo tồn (23,4% so với 13%, p=0,05) với nguyên nhân hàng đầu là tử vong tim mạch. Tỉ lệ tử vong trong NC của chúng tôi tương tự kết quả NC của Eneroth M có tỉ lệ tử vong trong 2 năm đối với loét chân ở bệnh nhân ĐTĐ là 16% [21]. Tỉ lệ tử vong sau đoạn chi thay đổi tùy thuộc vào thời gian theo dõi: tỉ lệ tử vong 32,8% sau 1 năm, 47,2% sau 2 năm và 69,1% sau 5 năm và nguyên nhân hàng đầu là do tim mạch trong NC của Schofield CJ [22].

Các yếu tố liên quan tử vong: phân tích đơn biến và đa biến cho thấy chỉ có BMI và bệnh tim mạch liên quan có ý nghĩa với tử vong: tăng 1kg/m^2 BMI sẽ làm giảm nguy cơ tử vong 18%, như vậy đây là yếu tố bảo vệ làm giảm nguy cơ tử vong đối với những bệnh nhân có BMI thấp. Kết quả này khác với các NC ở Châu Âu và Mỹ cho thấy béo phì làm tăng nguy cơ tử vong do tim mạch và đa số bệnh nhân có BMI cao ở mức quá cân hoặc béo phì, không đề cập đến cân nặng thấp làm tăng nguy cơ tử vong. Các NC khác cũng cho thấy tỉ lệ tử vong tăng sau đoạn chi, đặc biệt là sau đoạn chi cao và nguyên nhân hàng đầu của tử vong là các bệnh kèm theo, trong đó có bệnh tim mạch [4,23].

4.4. Hạn chế

Nghiên cứu thực hiện ở BCVR là tuyến cuối nên nhận các bệnh nhân nặng từ tuyến tỉnh chuyển lên vì vậy độ nặng loét chân và tỉ lệ đoạn chi sẽ không đại diện cho cộng đồng chung ĐTĐ. Chỉ định đoạn chi trong loét chân cũng còn chưa được thống nhất giữa các bác sĩ nội khoa và ngoại khoa trong nước và trên thế giới nên tỉ lệ đoạn chi có thể sẽ khác nhau giữa các bệnh viện trong nước và các NC nước ngoài.

NC thực hiện cùng địa điểm cho thấy tình hình điều trị loét chân ĐTĐ sau hơn 10 năm không cải thiện, tỉ lệ đoạn chi không giảm, đa số bị nhiễm trùng nặng và vết loét nặng nên khó điều trị bảo tồn. Vì vậy cần tăng cường giáo dục bệnh nhân phát hiện sớm loét chân và nhập viện điều trị kịp thời. Trong NC chúng tôi, đa số đoạn chi ở ngón tương tự như xu hướng trên thế giới. Do đó cần điều trị nội khoa tích cực, phối hợp hội chẩn đa chuyên khoa có chất lượng sẽ giúp giảm tỉ lệ đoạn chi và cải thiện mức đoạn chi với đoạn chi mức thấp để duy trì chức năng vận động cho bệnh nhân.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 202 bệnh nhân nhập viện vì loét chân với các điểm chung là phát hiện vết loét muộn, nhập viện điều trị trễ và tình trạng suy dinh dưỡng, được theo dõi trong 24 tháng, chúng tôi rút ra những kết luận tỉ lệ đoạn chi trong NC là 46,5%, trong đó chủ yếu đoạn chi ở ngón (73,4%) và ghi nhận các yếu tố liên quan có ý nghĩa với đoạn chi: nhiễm trùng kết hợp với độ sâu 3 làm tăng nguy cơ đoạn chi gấp khoảng 22 lần và nhiễm trùng kết hợp độ sâu 3 và hẹp mạch tăng nguy cơ lên nguy cơ đoạn chi gấp khoảng 45 lần. Các yếu tố khác làm tăng nguy cơ đoạn chi có ý nghĩa thống kê là độ rộng vết loét >5cm^2 và CRP cao. Theo dõi 24 tháng tỉ lệ tái loét là 34,8% với thời gian trung vị tái loét là 52 tuần và tỉ lệ tử vong là 21,6% nguyên nhân chủ yếu do bệnh tim mạch (nhồi máu cơ tim cấp).

Nguồn tài trợ

Nghiên cứu này không nhận tài trợ.

Xung đột lợi ích

Không có xung đột lợi ích tiềm ẩn nào liên quan đến bài viết này được báo cáo.

ORCID

Huỳnh Tấn Đạt

https://orcid.org/0000-0001-6070-5107

Đóng góp của các tác giả

Ý tưởng nghiên cứu: Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Thy Khuê.

Đề cương và phương pháp nghiên cứu: Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Thy Khuê.

Thu thập dữ liệu: Huỳnh Tấn Đạt.

Phân tích dữ liệu: Mã Tùng Phát.

Viết bản thảo đầu tiên: Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Thy Khuê.

Góp ý bản thảo và đồng ý cho đăng bài: Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Thy Khuê.

Cung cấp dữ liệu và thông tin nghiên cứu

Tác giả liên hệ sẽ cung cấp dữ liệu nếu có yêu cầu từ Ban biên tập.

Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 279/ĐHYD-HĐ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care. 1998 May;21(5):855-859.

2. Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. Arch Surg. 2005 Feb;140(2):151-157.

3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggesi 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 Jan;50(1):18-25.

4. Williams DT, Price P, Harding KG. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology: response to Moulik, Mtonga, and Gill. Diabetes Care. 2003 Nov;26(11):3199-3200.

5. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Urbančič-Rovan V, Jeffcoate WJ. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28 Suppl 1:163-178.

6. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687.

7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease

https://doi.org/10.32895/hcjm.m.2024.02.13

of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816.

8. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIfI). J Vasc Surg. 2014 Jan;59(1):220-234.e1-2.

9. Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. Diabetes Metab. 2011 Jun;37(3):208-215.

10. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care. 2006 Jun;29(6):1288-1293.

11. Lê Tuyết Hoa. Những thay đổi về dân số loét bàn chân đái tháo đường tại BV Nguyễn Tri Phương. Y học Thành Phố Hồ Chí Minh. 2014;18(6):87-90.

12. Nguyễn Thy Khuê (1998). Nhận xét về một số trường hợp nhiễm trùng trên bệnh nhân đái tháo đường tại khoa nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy. Y học Thành Phố Hồ Chí Minh. 1998;2(1):13-20.

13. Lê Tuyết Hoa, Nguyễn Thy Khuê. Yếu tố nguy cơ đoạn chi trên bệnh nhân đái tháo đường loét bàn chân. Y học Thực hành. 2005;507-508:742-750.

14. Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. Foot Ankle Int. 2013 Mar;34(3):351-358.

15. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? Diabetes Care. 2007 Feb;30(2):270-274.

16. Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, Holstein P. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. Diabetes Care. 2015;38(5):852-7.

17. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, 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 May;51(5):747-55.

18. van Battum P, Schaper N, Prompers L, Apelqvist J, Jude E, Piaggesi A, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. Diabet Med. 2011 Feb;28(2):199-205.

19. Connor H, Mahdi OZ. Repetitive ulceration in neuropathic patients. Diabetes Metab Res Rev. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S23-8.

20. Chantelau E, Kushner T, Spraul M. How effective is cushioned therapeutic footwear in protecting diabetic feet? A clinical study. Diabet Med. 1990 May;7(4):355-359.

21. Eneroth M, Apelqvist J, Stenström A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. Foot Ankle Int. 1997 Nov;18(11):716-722.

22. Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, MacAlpine RR, Morris AD, Leese GP. Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes. Diabetes Care. 2006;29(10):2252-6.

23. Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff 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 Oct;35(10):2021-2027.