

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

Д-р Ани Стефанова Тодорова

**ДИАБЕТНО СЪПАЛО – ПРЕВЕНЦИЯ И СПЕЦИФИЧНИ
ДИАГНОСТИЧНИ МАРКЕРИ**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор“**

Научен ръководител: Проф. д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн

София, 2022

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

Д-р Ани Стефанова Тодорова

**ДИАБЕТНО СЪПАЛО – ПРЕВЕНЦИЯ И СПЕЦИФИЧНИ
ДИАГНОСТИЧНИ МАРКЕРИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор“

Научен ръководител: Проф. д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн

Научно жури:

Проф. д-р Мария Орбецова, дм

Доц. д-р Мила Бояджиева, дм

Доц. д-р Катя Тодорова, дм

Доц. д-р Атанаска Еленкова, дм

Доц. д-р Ралица Робева, дм

София, 2022

Дисертационният труд съдържа 191 стандартни машинописни страници и е онагледен с 36 таблици и 97 фигури. Библиографската справка съдържа 274 литературни източника.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по ендокринология, МФ, Медицински Университет – София на заседание, проведен на 12.04.2022 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 07.07.2022 г. от 11 часа в учебната зала на Катедра по ендокринология, МУ-София, в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, ул. Здраве № 2, етаж 11.

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет – София.

Съдържание:

Използвани съкращения	5
Въведение.....	6
Цел и задачи	8
Материал и методи	9
Резултати.....	16
Обсъждане.....	42
Основни изводи.....	51
Приноси	56
Публикации във връзка с дисертацията	59
Участия в научни прояви във връзка с дисертацията ...	60
Научни проекти във връзка с дисертацията	61

Използвани съкращения

ЗДТ1 – Захарен диабет тип 1

ЗДТ2 – Захарен диабет тип 2

ДПНП – диабетна полиневропатия

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ПСБ – периферна съдова болест

РК – рискова катефория

РК 0 – рискова категория 0

РК 1 – рискова категория 1

РК 2 – рискова категория 2

РК 3 – рискова категория 3

ADA (American Diabetes Association) - Американска Диабетна Асоциация

IDF (International Diabetes Federation) - Международна Диабетна Федерация

IDSA (Infectious Diseases Society of America) - Американското дружество по инфекциозни заболявания

IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) - Международна Работна Група за Диабетно Стъпало

Въведение

Захарният диабет представлява глобален проблем. Дrastичното и непрекъснато нарастване на заболяемостта от захарен диабет се обуславя от епидемията от затлъстяване, свързана със съвременния начин на живот – ниска физическа активност, свръхкалорийно хранене и хроничен стрес. Увеличаването на заболяемостта от захарен диабет неизбежно води и до увеличаване на честотата на усложненията му. Захарният диабет засяга всяка част от тялото и нерядко това включва долните крайници. Едно от най-тежките и инвалидизиращи усложнения на захарния диабет е диабетното стъпало. То е свързано със сериозен дискомфорт, риск от инвалидизация за пациентите, влошава качеството им на живот, дава своето отражение върху близките им и не на последно място представлява сериозен проблем за здравната система в икономически аспект. Диабетното стъпало се разглежда като социално значим проблем.

Съвременната медицина фокусира все по-голямо внимание върху методите на превенция на дадено заболяване или усложнение, а не само върху лечението му. Диабетното стъпало е до голяма степен „предсказуема“ и предотвратима лезия, ето защо познаването на основните и второстепенни рискови фактори, насоченото им търсене и своевременно лечение и противодействие, биха могли да предотвратят появата на язва и евентуална ампутация. В основата на ефективната превенция е скринингът за преулцеративни лезии и основни рискови фактори, както и своевременното проследяване. Разработени са редица ефективни стратегии за превенция, включващи определяне на рисковата категория, в която попада даден пациент, контрол на установените рискови фактори, както и проследяване през определен интервал според тежестта на рисковата категория. От основно значение е индивидуализираният

подход в зависимост от медицинските и социални фактори, съпътстващи всеки пациент в риск. Ползите от подобни подходи за превенция са доказали своята ефективност, но въпреки това, те не се прилагат рутинно от клиницистите и пациентите. Превенцията се подценява дори при високорискови пациенти, които вече са преживели ампутация. Доброто познаване на вече известните и търсенето на нови, надеждни рискови фактори, би удължило периода без язва и би подобрило прогнозата при пациентите със захарен диабет и диабетно стъпало. Що се отнася до лечението, то трябва да е комплексно, многофакторно, продължително, и изисква мултидисциплинарен екипен подход. Необходими са обединените усилия на ендокринолози, хирурзи, ортопеди, специалисти по образна диагностика, общопрактикуващи лекари, съдови хирурзи, медицински сестри, социални работници, и не на последно място, съучастие от страна на пациента и неговото семейство.

Известно е, че хората с диабетно стъпало са изложени на редица рискове, свързани с хранителните и двигателните особености, и с риска от инфекции, при захарен диабет. Все по-усилено се работи в насока на въвеждане на иновативни диагностични и прогностични методи при диабетно стъпало. С развитието на съвременната лабораторна диагностика в клиничната практика се въвеждат съвременни лабораторни маркери, които да улеснят диагностичния процес и да допълнят лечението на тези пациенти.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящата работа е да се направи оценка на риска от диабетно стъпало в представителна извадка на българска популация пациенти със захарен диабет, да се изследва предиктивната и диагностична стойност на някои демографски, биометрични, лабораторни и клинични показатели за развитието и категоризацията на диабетно стъпало, както и да се оценят някои специфични диагностични инфламаторни маркери и витамин Д статуса при лица с диабетно стъпало.

За изпълнението на поставената цел си поставихме следните задачи:

- 1.** Да се въведе и осъществи скрининг за оценка на риска от диабетно стъпало, съгласно критериите на IWGDF, като част от комплексния подход за превенция на диабетно стъпало при пациенти със захарен диабет в един специализиран център, да се определи честотата на различните рискови категории за развитие на диабетно стъпало според критериите на IWGDF в представителна извадка българска популация пациенти със захарен диабет.
- 2.** Да се сравни рисковата стратификация за развитие на диабетно стъпало според класификациите на IWGDF от 2015 и 2019 г.
- 3.** Да се анализира ролята на някои демографски, антропометрични и лабораторни показатели в отделните рискови категории за развитие на диабетно стъпало.
- 4.** Да се анализира предиктивната стойност на някои допълнителни рискови фактори за развитие на диабетно стъпало в изследваната популация и да се

определят високорискови субпопулации за развитие на диабетно стъпало сред пациентите със захарен диабет.

5. Да се определи честотата на диабетно стъпало в представителна българска популация пациенти със захарен диабет.

6. Да се анализира връзката между наличието на диабетно стъпало и други хронични усложнения на захарния диабет.

7. Да се проследи и анализира еволюцията на лезията при пациенти с диабетно стъпало.

8. Да се оцени 25(ОН)D статуса и да се сравни нивото на 25(ОН)D в три групи пациенти със захарен диабет - с язва на стъпалото, с диабетна полиневропатия и без хронични усложнения, както и да се определи диагностичната стойност на 25(ОН)D за наличие на инфекция или ПСБ при диабетно стъпало.

9. Да се оцени диагностичната стойност на различни инфламаторни маркери (рутинни и специфични) при различни по степен инфекции на диабетно стъпало.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

МАТЕРИАЛ

Изследвани са общо 1696 лица, 838 жени и 858 мъже, на средна възраст 59.0 (49.0-67.0) години и среден ИТМ 30.0 (25.3 – 34.1) kg/m²:

- 1575 лица със захарен диабет, без лезии по стъпалата, 768 мъже и 807 жени, на средна възраст 59.0 (48.0-67.0) години и средна давност на захарен диабет 13.0(7.0-20.0) години, включени в скрининг за оценка на

риска за диабетно стъпало. 1067 лица са оценени според класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF (2015) и 508 лица са оценени според класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF (2019). Участниците в скрининга са подбрани от хоспитализираните в Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология към МУ-София за периода март 2017 – май 2021 г. В изследването не участват лица без захарен диабет, бременни жени, както и лица с остри усложнения на захарния диабет.

- 121 лица със захарен диабет с язва/и на стъпалата, 90 мъже и 31 жени, на средна възраст 61.1 ± 10.1 години и средна давност на захарен диабет 15.84 ± 9.7 години, набрани сред хоспитализираните в Клиника по диабетология, както и насочвани от амбулаторната практика.

Витамин Д статусът - 25(OH)D, е оценен при 256 лица, включващи 87 лица от групата с диабетно стъпало, и 169 участници в скрининга за оценка на риска от диабетно стъпало, от които 106 със захарен диабет и диабетна полиневропатия и 63 със захарен диабет без усложнения. Приети бяха следните изключващи критерии - суплементация с витамин Д, гломерулна филтрация (eGFR) $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, бременност и диабетна кетоацидоза.

Диагностичната стойност на различни инфламаторни маркери при инфекции на диабетно стъпало е анализирана при 119 пациенти. 76 от които от групата с язви на стъпалата и 43 пациенти със захарен диабет, без лезии по стъпалата, подбрани по възраст, пол и тип захарен диабет сред участниците в скрининга. Пациентите с язви на стъпалата са разделени на две подгрупи в зависимост от наличието на клинични белези на активна инфекция – 41 пациенти с диабетно стъпало с активна инфекция и 35 с язва на стъпало без клинични белези на

инфекция. Тежестта на инфекцията е определена според международно утвърдени критерии, като 22 лица са с лека инфекция (степен 2) и 19 лица са със средно тежка инфекция (Степен 3). Приети бяха следните изключващи критерии - налично инфекциозно заболяване, антибиотично лечение в момента на изследването, анамнеза за хирургична интервенция през предходния един месец, имуносупресивна терапия, автоимунно заболяване, диабетна кетоацидоза, новодиагностициран захарен диабет, бременност.

МЕТОДИ

За изпълнението на целите и задачите са използвани следните методи:

1. Анкетен метод

- анамнеза за давност на захарния диабет, лечение и усложнения
- анамнеза за минали и съпътстващи заболявания
- анамнеза за вредни навици (тютюнопушене)
- анамнеза за язва/и или ампутации в миналото
- при лицата с диабетно стъпало - анамнеза за давност, причина за поява на язвата, лечение до момента

2. Антропометрични методи

- измерване на ръст, телесно тегло, обиколката на талия и изчисляване на ИТМ по формулата: $\text{ИТМ } \text{kg/m}^2 = \text{телесно тегло (kg)}/\text{ръст (m)}^2$

3. Физикални методи

- оценка на периферни пулсации на a. dorsalis pedis и a. tibialis posterior

- насочено търсене на деформации по типа на hallux valgus, pes cavus, pes arcus, „пръсти на граблива птица“, пръст „чукче“
- за лицата с язва на стъпалото - оценка на язвата според класификацията на University of Texas
- за лицата с язва на стъпалото - търсене на клинични белези на инфекция (хиперемия, оток, болка, секреция, неприятна миризма, разлика в температурата на стъпалата) и оценка на тежестта на инфекцията според системата на IDSA/IWGDF

4. Инструментални изследвания

- оценка на сетивността за допир и натиск на стъпалата със Semmes-Weinstein 10 g монофиламент
- измерване на индекс глезен - ръка (ABI), изчислен по формулата: $ABI = \text{систолично артериално налягане на а. dorsalis pedis} / \text{систолично артериално налягане на а. radialis}$ - при невъзможност за палпация на периферни артерии
- тест с пенетрация на стерилен инструмент за оценка дълбочината на лезията и вероятността от остеомиелит - при лицата с язва на стъпалото

5. Лабораторни изследвания

Биохимичните показатели са изследвани в Клинична лаборатория на Катедра по Ендокринология към МУ-София с аналитична система Cobas Integra 411.

- *глюкоза* – по хексокиназен ензимен метод
- *HbA_{1c}* – по имунотурбидиметричен метод

- *серумни липиди: общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол и HDL холестерол* - по ензимен колориметричен метод
- *креатинин* – по ензимен колориметричен метод
- *25-OH-D total* - по електрохемилюминисцентен метод
- *C-реактивен протеин* – по имунотурбидиметричен метод
- *прокалцитонин* – по електрохемилюминисцентен метод
- *пълна кръвна картина* – с хематологичен анализатор Medonic
- *CVE* – метод на Westergren

Индиректно определени показатели

- *Гломерулна филтрация* - изчислена с СКD-EPI формула
- *Отношение албумин/креатинин* – по ензимен колориметричен метод.

6. Използвани класификации и дефиниции

Рисковите категории са определени според класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF от 2015 г. и обновената от 2019 г. (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Система за стратификация на риска според IWGDF от 2015 г..

Рискова категория	Характеристики	Честота на проследяване
0	Без ДПНП	Веднъж годишно
1	ДПНП	Веднъж на всеки 6 месеца
2	ДПНП с ПСБ и/или деформация на стъпалото	Веднъж на всеки 3-6 месеца
3	ДПНП и анамнеза за язва на стъпалото в миналото или ампутация	Веднъж на всеки 1-3 месеца

ДПНП – диабетна полиневропатия; ПСБ – периферна съдова болест;

Таблица 2. Система за стратификация на риска според IWGDF от 2019 г..

Рискова категория	Риск от развитие на язва	Характеристики	Честота на проследяване
0	Много нисък	Без ЗС Без ПСБ	Веднъж годишно
1	Нисък	ЗС или ПСБ	Веднъж на всеки 6-12 месеца
2	Среден	ЗС + ПСБ или ЗС + Деформации на стъпалото или ПСБ + Деформации на стъпалото	Веднъж на всеки 3-6 месеца
3	Висок	ЗС или ПСБ и един или повече от следните фактори <ul style="list-style-type: none"> • анамнеза за язва • ампутация на долен крайник (малка или голяма) терминален стадий на бъбречно заболяване	Веднъж на всеки 1-3 месеца

ЗС – загуба на сетивност; ПСБ – периферна съдова болест;

За оценка характеристиките на лезията при диабетно стъпало за групата с язва на стъпалото е използвана е Класификация за диабетно стъпало на University of Texas, която е двуизмерна, степенуваща лезиите в зависимост от дълбочината им и стадираща ги в зависимост от наличието или липсата на инфекция и исхемия.

За оценка наличието и тежестта на инфекцията при лицата с лезии по стъпалата е използвана обединената система за определяне наличието и тежестта на инфекция при диабетно стъпало на IDSA/IWGDF, която определя 4 степени на инфекция – от неинфектирани, до тежка (системна) инфекция, в

зависимост от наличието на основните и някои допълнителни клинични белези на инфекция.

7. Статистически анализ

Статистическа обработка на данните е извършена със статистически пакет SPSS V. 19.0. За установяване нормалността на разпределението е използван теста на Kolmogorov – Smirnov. За сравнение на постоянни променливи е използван One-way ANOVA тест с Post Hoc анализ използващ Bonferroni корекция. Данните, които са с разпределение различно от нормално, са анализирани с Mann-Whitney U-тест и Kruskal-Wallis K-test. При сравнение между две независими извадки е използван параметричен T-тест при анализ на данни с нормално разпределение. За изследване на взаимовръзките между две променливи е използван корелационен анализ с параметричен и непараметричен коефициент на линейна корелация. Построени са ROC криви и е изчислена площта под кривата, за да се определят чувствителност, специфичност и граничните стойности на някои показатели. Направен е регресионен анализ.

За ниво на значимост бе прието $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

1. Анализ на кохортите без лезии по стъпалата, оценени по класификациите за оценка на риска от 2015 г. и 2019 г.

В Таблица 3 и 4 са представени основните характеристики на участниците в различните рискови категории на IWGDF от 2015 и 2019 г.

Таблица 3. Основни характеристики на участниците в различни рискови категории на IWGDF (2015).

Група (РК)	Брой лица	Мъже	Жени	Възраст (години)	Давност на захарен диабет (години)	ИТМ (kg/m ²)
РК 0	205	98	107	45.0(33.5-58.5)	4.0(1.0-9.0)	28.4(24.3-33.10)
РК 1	487	233	254	58.0(48.0-66.0)	13.0(9.0-20.0)	30.1(25.5-34.0)
РК 2	291	131	160	65.0(58.0-71.0)	15.0(10.0-20.0)	30.6(26.8-35.3)
РК 3	84	51	33	61.0(53.2-67.7)	18.0(13.0-25.0)	29.0(26.1-33.9)

Таблица 4. Основни характеристики на участниците в различни рискови категории на IWGDF (2019).

Група (РК)	Брой лица	Мъже	Жени	Възраст (години)	Давност на захарен диабет (години)	ИТМ (kg/m ²)
РК 0	312	140	172	57.5(45-66)	11.0(6-17)	29.6±6.9
РК 1	63	31	32	63(55-69)	16.0(10-22)	31.2±7.3
РК 2	69	38	31	65(58.5-71.5)	19.0(12-24)	29.2±5.4
РК 3	64	46	18	62(52.7-69.7)	18.5(11-27)	29.4±5.8

На Фигури 1 и 2 е представено процентното разпределение на рисковите категории за диабетно стъпало според IWGDF (2015) и IWGDF (2019), а на Фигура 3 – сравнение между двете класификации.

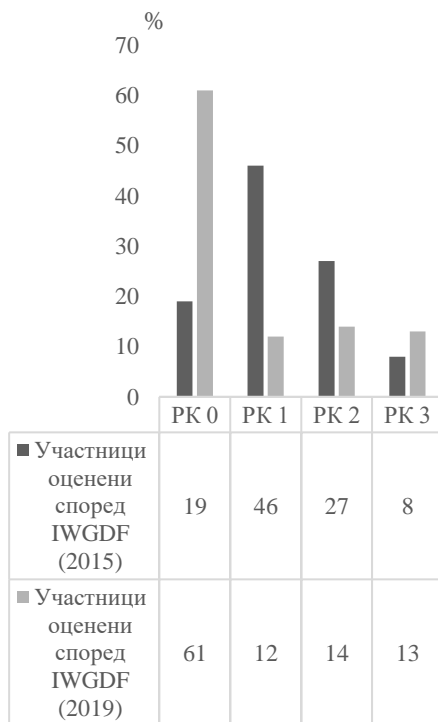
Фигура 1. Процентно разпределение на участниците в различните рискови категории според IWGDF (2015).



Фигура 2. Процентно разпределение на участниците в различните рискови категории според IWGDF (2019).

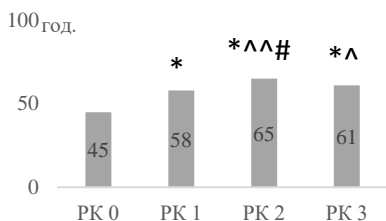


Фигура 3. Процентно разпределение на участниците в различни рискови категории според класификациите за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF (2015 и 2019 г.).



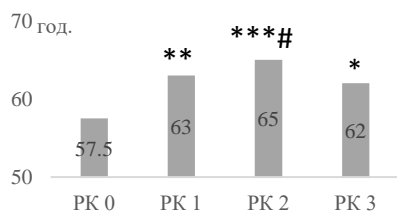
На Фигури 4 и 5 е представен сравнителен анализ на средната възраст в различните рискови категории, а на Фигура 6 - сравнение между равностойни рискови категории на двете класификации.

Фигура 4. Средна възраст на участниците в различна рискова категория според IWGDF (2015).



* $p < 0.0001$ спрямо PK 0; $\wedge p = 0.027$ спрямо PK1; $\wedge\wedge p < 0.0001$ спрямо PK 1; # $p = 0.001$ спрямо PK3;

Фигура 5. Средна възраст на участниците в различна рискова категория според IWGDF (2019).



* $p = 0.004$ спрямо PK 0; ** $p = 0.001$ спрямо PK 0; *** $p < 0.0001$ спрямо PK 0; # $p = 0.038$ спрямо PK 3;

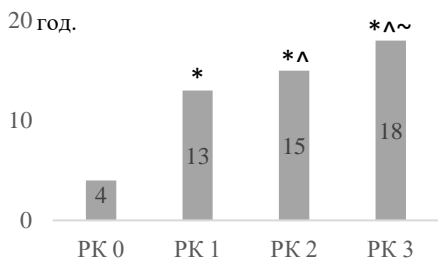
Фигура 6. Средна възраст в равностойни рискови категории между двете класификации.



* $p < 0.0001$ между рискови категории 0; $\wedge p = 0.002$ между рискови категории 1;

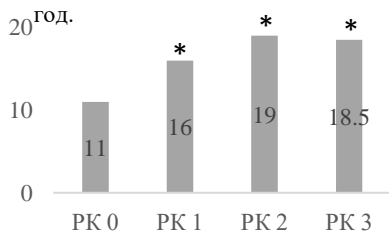
На Фигури 7 и 8 е представен анализ на давността на захарен диабет между рисковите категории, а на Фигура 9 е представен анализ на равностойни рискови категории между двете класификации.

Фигура 7. Давност на захарен диабет в различните рискови категории според IWGDF (2015).



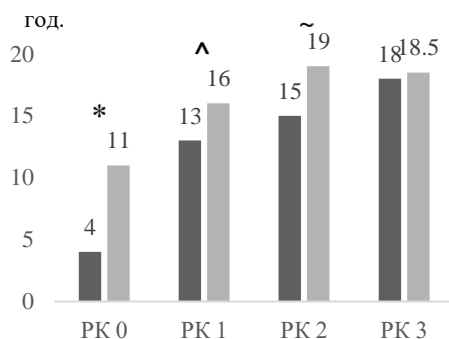
* $p < 0.0001$ спрямо PK 0; ^ $p < 0.0001$ спрямо PK 1; ~ $p = 0.026$ спрямо PK 2;

Фигура 8. Давност на захарен диабет в различните рискови категории според IWGDF (2019).



* $p < 0.0001$ спрямо PK 0;

Фигура 9. Давност на захарния диабет в равностойни рискови категории на двете класификации.



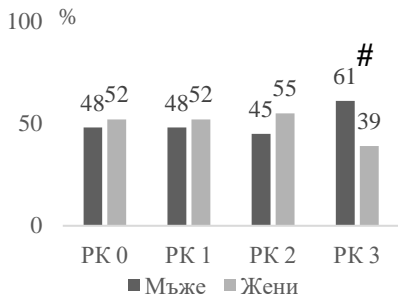
■ Средна давност на захарния диабет при участниците оценени според IWGDF (2015)

■ Средна давност на захарния диабет при участниците оценени според IWGDF (2019)

* $p < 0.0001$ между рискови категории 0; ^ $p = 0.006$ между рискови категории 1; ~ $p = 0.034$ между рискови категории 2;

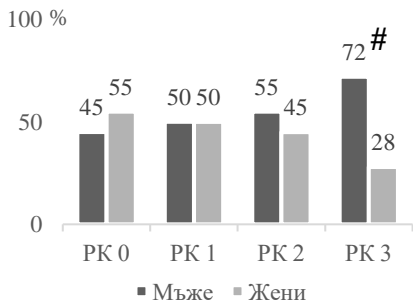
На Фигури 10 и 11 е представено процентното разпределение по пол в различните рискови категории, а на Фигура 12 е представено сравнение на равностойни рискови категории между двете класификации.

Фигура 10. Съотношение по пол в различните рискови категории, оценени според IWGDF (2015).



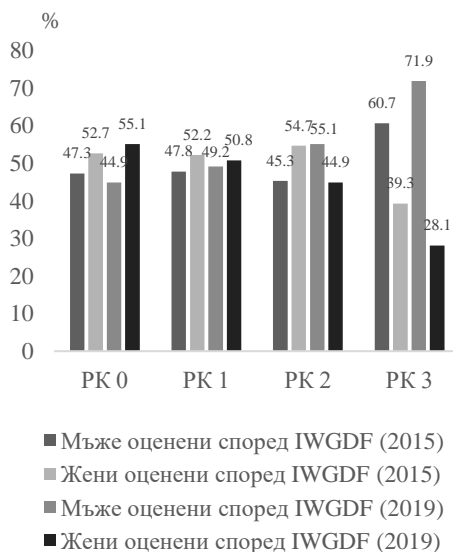
#p = 0.001 между PK 3

Фигура 11. Съотношение по пол в рисковите категории оценени според IWGDF (2019).



#p=0.001 между PK 3

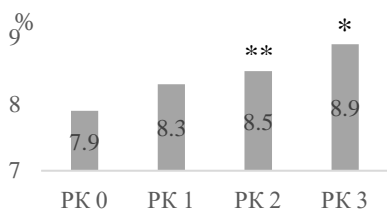
Фигура 12. Сравнение по пол в равностойни рискови категории между двете класификации.



p > 0.05 между равностойни рискови категории на двете класификации.

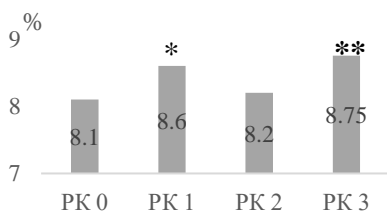
На Фигури 13 и 14 е представено сравнение на HbA1c между различните рискови категории, а на Фигура 15 е представено сравнение на равностойни рискови категории между двете класификации.

Фигура 13. HbA1c между различните рискови категории, оценени според IWGDF (2015).



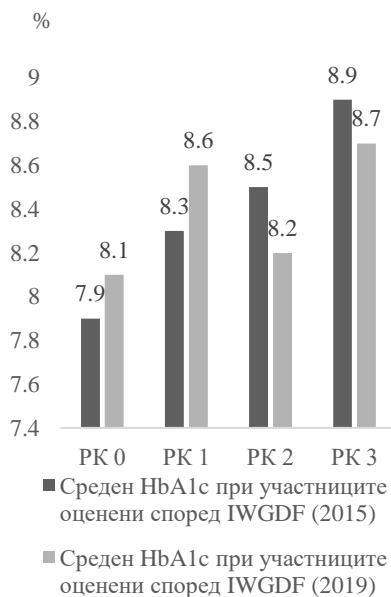
* $p = 0.016$ спрямо PK 0; *** $p = 0.005$ спрямо PK 0

Фигура 14. HbA1c между различните рискови категории, оценени според IWGDF(2019).



* $p = 0.024$ – спрямо PK 0; ** $p = 0.015$ спрямо PK 0;

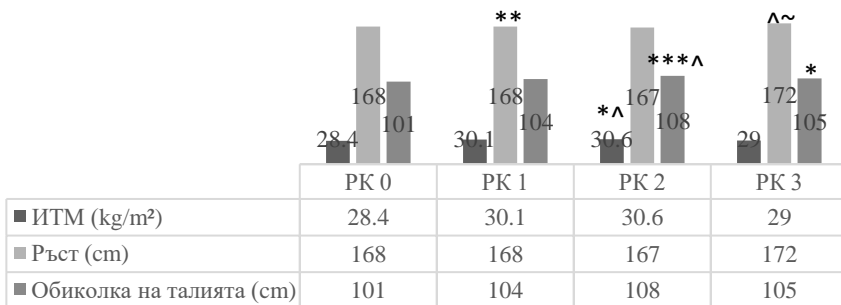
Фигура 15. Средни стойности на HbA1c в различните рискови категории и сравнение между двете класификации.



$p > 0.05$ между равностойни рискови категории на двете класификации

На Фигури 16 и 17 е представено сравнение на антропометрични показатели между различните рискови категории

Фигура 16. Антропометрични показатели в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).

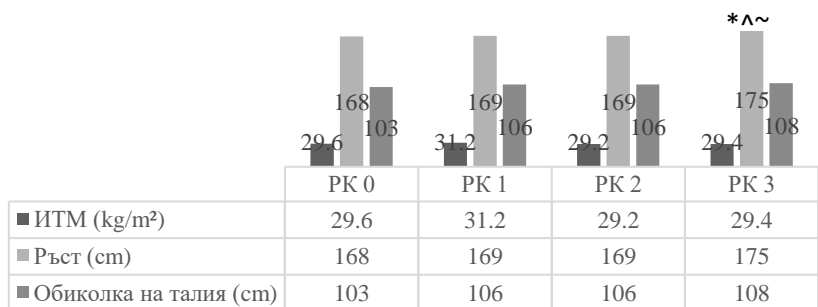


ИТМ: *p < 0.0001 спрямо РК 0; ^p = 0.007 спрямо РК 1;

Ръст: ^p = 0.016 спрямо РК 1, ~p = 0.004 спрямо РК 2;

Обиколка на талия: * p = 0.003 спрямо РК 0; **p = 0.014 спрямо РК 0; ***p < 0.0001 спрямо РК 0; ^p < 0.0001 спрямо РК 1;

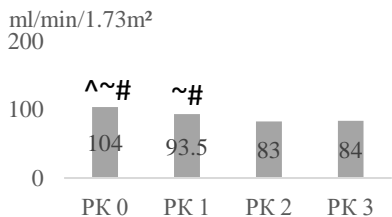
Фигура 17. Антропометрични показатели в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



Ръст: *p < 0.0001 спрямо РК 0; ^p = 0.032 спрямо РК 1; ~p = 0.023 спрямо РК 2;

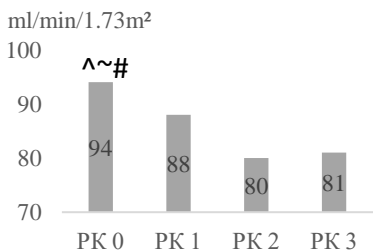
На фигури 18 и 19 е представено сравнение на гломерулна филтрация между различните рискови категории, а на фигура 20 - сравнение на равностойни рискови категории между двете класификации.

Фигура 18. Гломерулна филтрация в различни рискови категории, оценени според IWGDF (2015).



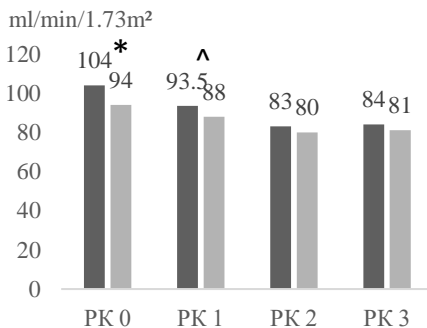
$\wedge p < 0.0001$ спрямо PK 1; $\sim p < 0.0001$ спрямо PK 2; $\# p < 0.0001$ спрямо PK 3;

Фигура 19. Гломерулна филтрация в различни рискови категории, оценени според IWGDF (2019).



$\wedge p = 0.002$ спрямо PK 1; $\sim p < 0.0001$ спрямо PK 2; $\# p < 0.0001$ спрямо PK 3;

Фигура 20. Гломерулна филтрация между равностойни рискови категории от двете класификации

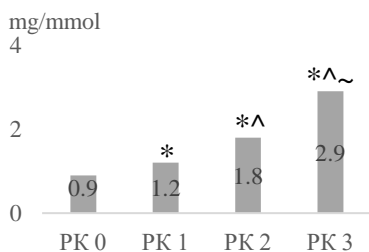


- Средна стойност на гломерулна филтрация на участниците оценени по IWGDF (2015)
- Средна стойност на гломерулна филтрация на участниците оценени по IWGDF (2019)

* $p < 0.001$ между рискови категории 1; $\wedge p = 0.002$ между рискови категории 1;

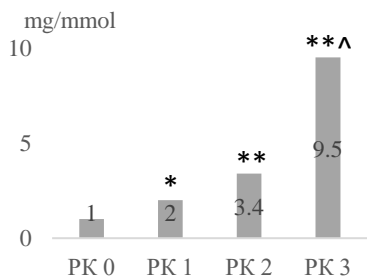
На фигури 21 и 22 е представено отношението албумин/креатинин между различните рискови категории, а на фигура 23 - сравнение на равностойни рискови категории между двете класификации.

Фигура 21. Отношение албумин/креатинин в различните рискови категории според IWGDF (2015).



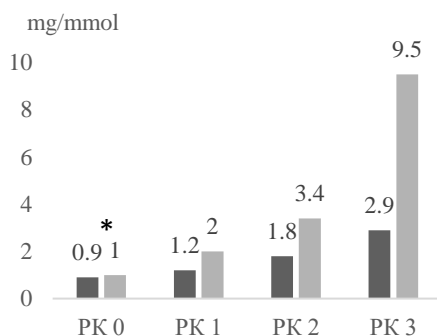
* $p < 0.0001$ спрямо PK 0; ^ $p < 0.0001$ спрямо PK 1; ~ $p = 0.009$ спрямо PK 2;

Фигура 22. Отношение албумин/креатинин в различните рискови категории според IWGDF (2019).



* $p = 0.014$ спрямо PK 0; ** $p < 0.0001$ спрямо PK 0; ^ $p = 0.008$ спрямо PK 1;

Фигура 23. Отношение албумин/креатинин на равностойни рискови категории между двете класификации

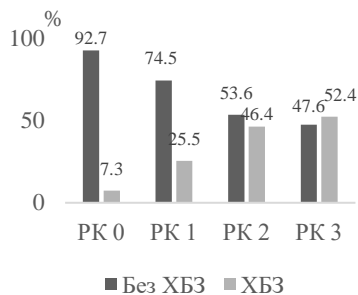


- Средна стойност на отношение албумин/креатинин на участниците оценени по IWGDF (2015)
- Средна стойност на отношение албумин/креатинин на участниците оценени по IWGDF (2019)

* $p = 0.003$ между рискови категории 1;

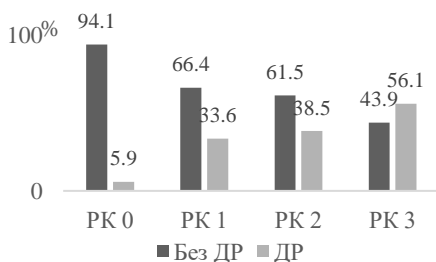
На фигури 24 и 25 е представена честотата на хронично бъбречно заболяване сред лицата в различните рискови категории, а на фигури 26 и 27 - честота на диабетна ретинопатия в различните рискови категории на двете класификации

Фигура 24. Честота на ХБЗ (степен 1-5) в различните рискови категории според IWGDF (2015).



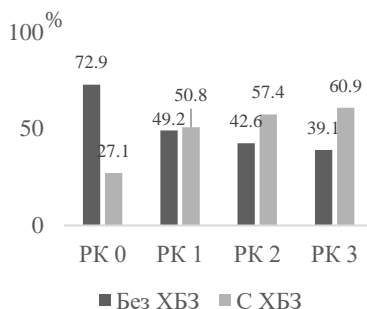
$p < 0.0001$ между различните рискови категории

Фигура 26. Честота на диабетна ретинопатия в различите рискови категории според IWGDF (2015).



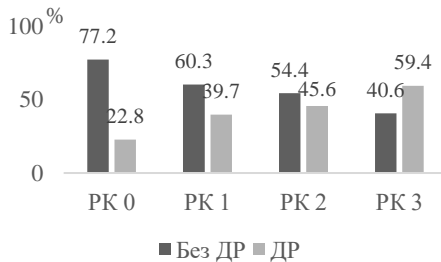
$p < 0.0001$ между различните рискови категории

Фигура 25. Честота на ХБЗ (степен 1-5) в различните рискови категории според IWGDF (2019).



$p < 0.0001$ между различните рискови категории

Фигура 27. Честота на диабетна ретинопатия в различните рискови категории според IWGDF (2019).



$p < 0.0001$ между различните рискови категории

На фигури 28 и 29 е представена честотата на преживяна язва, а на фигури 30 и 31 - честотата на ампутация на долен крайник сред участниците в рискови категории 3 на двете класификации.

Фигура 28. Честота на преживяна язва на стъпалата в РК 3 според IWGDF (2015).



Фигура 29. Честота на преживяна язва на стъпалата в РК 3 според IWGDF (2019).



Фигура 30. Честота на преживяна ампутация в РК 3 според IWGDF (2015).



Фигура 31. Честота на преживяна ампутация в РК 3 според IWGDF (2019).



На фигура 32 е представена честотата на терминален стадий ХБЗ в рискова категория 3.

Фигура 32. Процентно разпределение на честотата на терминален стадий на хронично бъбречно заболяване в рискова категория 3 според IWGDF (2019).



2. Фактори, асоцииращи се с повишен риск от диабетно стъпало в класификацията за оценка на риска на IWGDF (2019)

На таблица 5 са представени фактори, корелиращи с повишен риск от диабетно стъпало.

Таблица 5. Корелация между различни фактори и наличие на някоя рискова категория, различна от 0.

Фактор	Коефициент на корелация (r)	p
Възраст	0.24	p < 0.0001
Давност на захарен диабет	0.33	p < 0.0001
НbA1c	0.13	p = 0.004
Ръст	0.13	p = 0.003
HDL	- 0.16	p < 0.0001
Триглицериди	0.09	p = 0.041

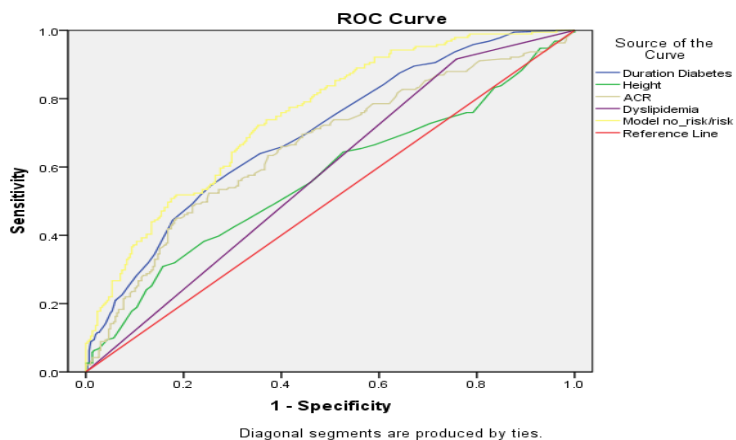
Гломерулна филтрация	- 0.29	p < 0.0001
Отношение албумин/креатинин	0.29	p < 0.0001
Обиколка на талия	0.11	p = 0.050
Дислипидемия	0.22	p < 0.0001
Тютюнопушене	0.14	p = 0.001
Ретинопатия	0.28	p < 0.0001

На таблица 6 са представени факторите, очертали се като независими предиктори за попадане на лице в рисковата категория за диабетно стъпало, различна от 0, а на фигура 33 е представена площта под кривата за съответните фактори и комбиниран модел от тях.

Таблица 6. Фактори, увеличаващи риска от попадане в някоя рисковата категория за развитие на диабетно стъпало.

Фактор	Cut-off	Увеличение на риска (в пъти)	Доверителен интервал	p	Процент увеличение на риска
Давност на захарен диабет	12.5 години	2.3	[95%CI: 1.481-3.557]	p < 0.0001	18 %
Ръст	1.70 m	2.9	[95%CI: 1.249-6.767]	p = 0.041	24 %
Отношение албумин/креатинин	1.56 mg/mmol	1.3	[95%CI: 1.094-1.567]	p = 0.003	27 %
Наличие на дислипидемия		0.3	[95%CI: 0.101-0.869]	p = 0.027	29 %

Фигура 33. ROC крива на параметрите, предиктори за попадане на лице в някоя от рисковите категории, различна от 0 - давност на захарен диабет, ръст, отношение албумин/ креатинин и дислипидемия, самостоятелно, както и в комбинация.



На таблица 7 са представени чувствителността, специфичността и граничните стойности на независимите предиктори за попадане на лице в риск от диабетно стъпало, както и на комбинираният им модел.

Таблица 7. Чувствителност, специфичност и площ под кривата сред факторите установени като предиктори за попадане на лице в риск

Параметър	Площ под кривата	Доверителен интервал	p	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Cut-off
Давност на захарен диабет	0.698	[95% CI: 0.651-0.745]	p<0.0001	69 %	56%	12.5 години

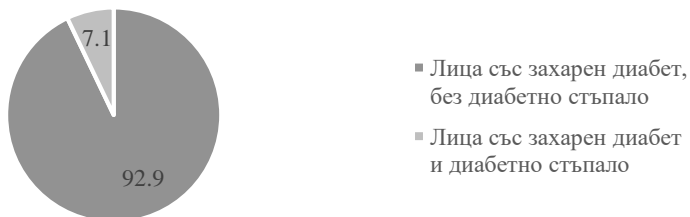
Ръст	0.566	[95%CI: 0.512-0.619]	p = 0.014	55 %	53 %	1.70 м
Отношение албумин/креатинин	0.659	[95%CI: 0.609-0.709]	p<0.0001	66 %	60%	1.56 mg/m mol
Наличие на дислипиде мия	0.579	[95%CI: 0.528-0.794]	p = 0.003			
Комбинация от параметрите	0.751	[95%CI: 0.708-0.794]	p<0.0001			

3. Дескриптивни и сравнителни характеристики на групата с язва/и на стъпалата спрямо участниците без лезии

На фигура 34 е представена честотата на лица с вече развита язва на стъпалото в изследваната популация (представителна извадка българска популация със захарен диабет).

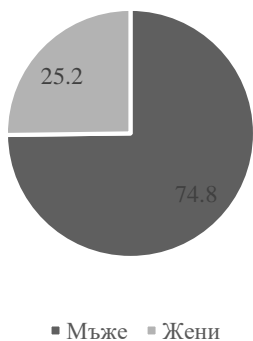
Фигура 34. Честота на лицата с вече развита язва на стъпалото в изследваната популация (представителна извадка българска популация със захарен диабет).

Честота на диабетно стъпало в представителна извадка българска популация със захарен диабет

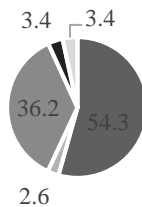


На фигура 35 е представено процентното разпределение по пол сред кохортата с диабетно стъпало, а фигура 36 са - типовете лезии на стъпалата.

Фигура 35. Процентно съотношение по пол в групата с язва на стъпалото



Фигура 36. Честота на типовете лезии



- Невропатна язва
- Исхемична язва
- Невро-исхемична язва
- "Суха" гангрена
- "Влажна" гангрена

Оценка на характеристиките на лезиите и честотата на категориите, според класификацията на Тексаския Университет, е представена на фигура 37.

Фигура 37. Процентно разпределение на лезиите по различни степени според Класификацията на Тексаския Университет.



0B – преулцеративна лезия с инфекция; 0C – преулцеративна лезия с исхемия; 0D – преулцеративна лезия с инфекция и исхемия; 1A – повърхностна лезия без инфекция или исхемия; 1B – повърхностна лезия с инфекция; 1C – повърхностна лезия с исхемия; 1D – повърхностна лезия с инфекция и исхемия; 2A – лезия пенетрираща до мускул, сухожилие или капсула, без инфекция или исхемия; 2B - лезия пенетрираща до мускул, сухожилие или капсула, с инфекция; 2C - лезия пенетрираща до мускул, сухожилие или капсула, с исхемия; 2D - лезия пенетрираща до мускул, сухожилие или капсула, с инфекция и исхемия; 3A – лезия пенетрираща до кост или става, без инфекция или исхемия; 3B - лезия пенетрираща до кост или става, с инфекция; 3C - лезия пенетрираща до кост или става, с исхемия; 3D - лезия пенетрираща до кост или става, с инфекция и исхемия;

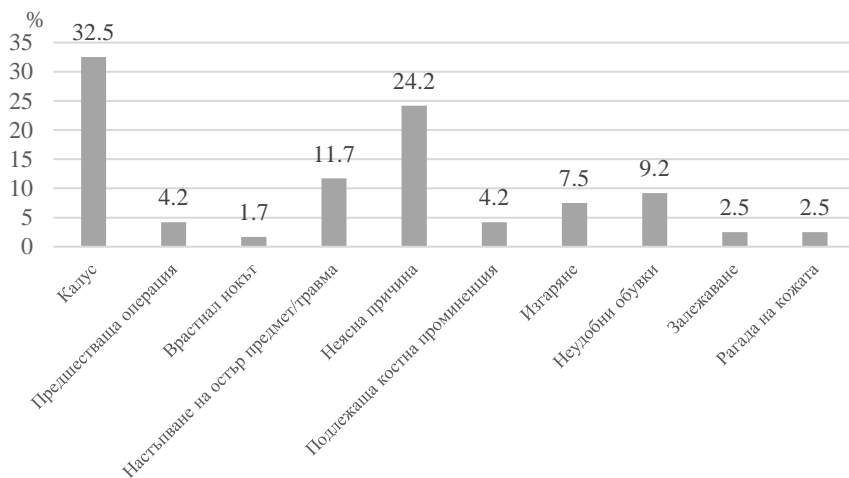
На фигура 38 е представена честота на различни локализации на лезиите сред лицата с диабетно стъпало, а на фигура 39 - факторите, посочени като причина за поява на лезията.

Фигура 38. Честота на различни локализации на лезиите на стъпалата в изследваната кохорта.



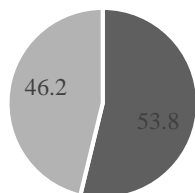
МТ кост – метатарзална кост;

Фигура 39. Процентно разпределение на факторите посочени като причина за появата на лезията.



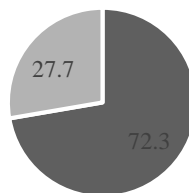
Честотите на преживяна язва, ампутация в миналото, диабетна ретинопатия и ПСБ, сред лицата с диабетно стъпало, са представени на фигури 40, 41, 42, 43.

Фигура 40. Честота на преживяна язва в миналото.



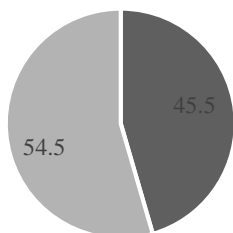
- Без язва в миналото
- Язва в миналото

Фигура 41. Честота на преживяна ампутация.



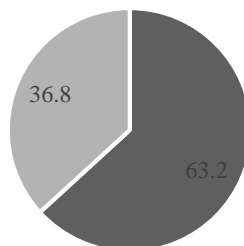
- Без преживяна ампутация
- Преживяна ампутация

Фигура 42. Честота на диабетна ретинопатия.



- Без ДР
- С ДР

Фигура 43. Честота на ПСБ.

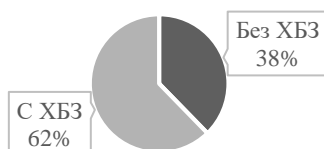


- Без ПСБ
- С ПСБ

Честотата на хронично бъбречно заболяване сред участниците с диабетно стъпало е представена на фигура 44.

Фигура 44. Честота на хронично бъбречно заболяване (степен 1-5) сред участниците с язва/и по стъпалата.

Хронично бъбречно заболяване



Показатели, отразяващи бъбречната функция на лицата с диабетно стъпало и сравнението им с показателите на лицата без лезии по стъпалата са представени на Таблица 8.

Таблица 8. Средни стойности на основни лабораторни маркери отразяващи бъбречна функция сред участниците с язва/и по стъпалата и сравнение с тези без лезии.

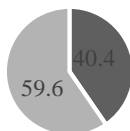
	ДС	Без ДС	р
eGFR - СКД-ЕПІ (ml/min/1.73m ²)	88.0(64.0-99.0)	92.0(72.0-104.0)	р = 0.007
Отношение албумин/креатинин (mg/mmol)	5.1(1.7-23.9)	1.3(0.7-4.5)	р < 0.0001
Креатинин (umol/l)	73(60.0-90.0)	80.0(65.0-103.0)	р = 0.008

ДС – диабетно стъпало; Данните са представени с медиана и 25-ти и 75-ти перцентил;

На фигури 45, 46 и 47 са представени честотите на заздравяване на лезии, реулцерация и ампутация на изследваната кохорта за интервал от проследяване от 1 до 3 години.

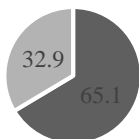
Фигура 45. Честота на заздравили лезии при участниците с лезии по стъпалата.

Заздравили лезии



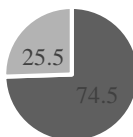
Фигура 46. Честота на реулцерация при участниците с лезии по стъпалата.

Реулцерация



Фигура 47. Честота на преживяна ампутация на долен крайник.

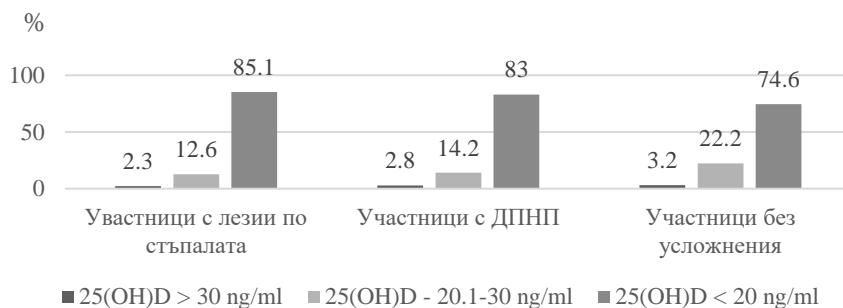
Последвала ампутация



4. Оценка на витамин Д статуса при пациенти с и без диабетно стъпало

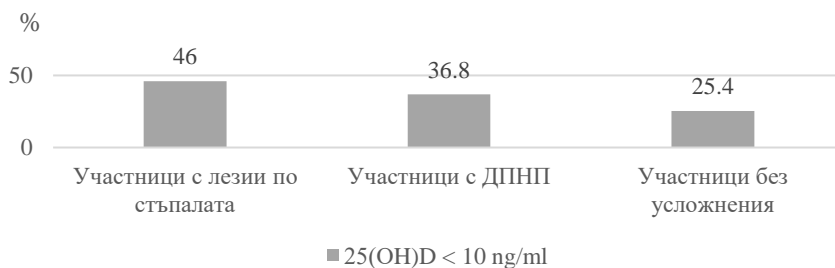
На фигура 48 е представено процентно разпределение на участниците в категориите с нормално ниво, недостатъчност и дефицит на 25(OH)D.

Фигура 48. Разпределение на участниците в зависимост от нивото на достатъчност на 25(OH)D.



На фигура 49 е представено процентното разпределение на лицата с тежък дефицит на 25(OH)D в различните групи.

Фигура 49. Процентно разпределение по групи на участниците с тежък дефицит на 25(OH)D (<10 ng/ml).



Сравнение на средните стойности на серумни 25(OH)D и калций на изследваните групи е представено на Таблица 9.

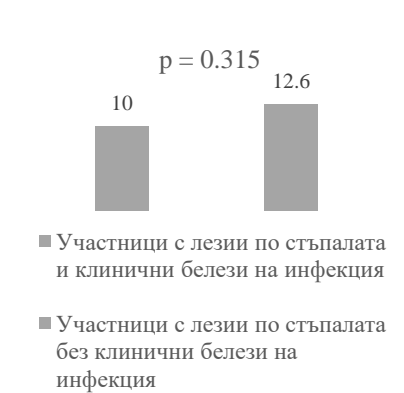
Таблица 9. Средни стойности на серумен 25(OH)D и серумен калций на изследваните групи и сравнение между тях.

Параметър	Участници със ЗД и лезии по стъпалата	Участници със ЗД и ДПП	Участници със ЗД без усложнения	p
25(OH)D (ng/ml)	12.0(8.5-16.8)**	12.5(9.0-17.2) *	15.9(10.4-20.8)	** p = 0.001 *p = 0.031
Ca (mmol/l)	2.38 ± 0.2	2.37 ± 0.2	2.36 ± 0.1	p > 0.05

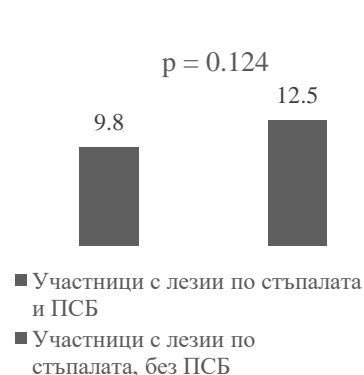
* - спрямо групата без усложнения;

На фигури 50 и 51 е представено сравнение между средните нива на 25(OH)D сред участниците с диабетно стъпало със и без инфекция и участниците със и без ПСБ.

Фигура 50. Ниво на 25(OH)D в групата с лезии на стъпалата с и без инфекция.



Фигура 51. Ниво на 25(OH)D в групата с лезии на стъпалата с и без ПСБ.



5. Сравнителен анализ на различни лабораторни маркери за диагностика на инфекцията при язва на стъпалото

Сравнение на нивата на възпалителни маркери между изследваните групи с и без инфекция, както и с различни по степени инфекция. (Таблицы 10 и 11)

Таблица 10. Нива на възпалителни маркери в изследваните групи.

Параметър	Участници с язва на стъпалото и инфекция	Участници с язва на стъпалото, без инфекция	Участници със захарен диабет, без лезии по стъпалата	P
СУЕ (mm/h)	50.0 (35.0 – 92.5)*^	15.0 (10.0 – 24.0)	15.0 (10.0 – 15.0)	*p < 0.0001 ^ p < 0.0001
WBC (x10 ⁹ /L)	9.72 ± 3.55*^	7.88 ± 1.92	7.58 ± 1.66	* p = 0.008 ^ p = 0.001
hsCRP (mg/L)	37.7 ± 47.5*^	5.07 ± 3.67	3.91 ± 2.26	*p < 0.0001 ^p < 0.0001
PCT (ng/ml)	0.046 (0.032-0.072)	0.037 (0.027-0.057)	0.034 (0.027-0.054)	p > 0.05

* - спрямо групата с диабетно стъпало без инфекция; ^ - спрямо групата със захарен диабет;

Таблица 11. Нива на възпалителните маркери сред различни по степен инфекции.

	Степен 1 n = 35 (неинфектирани)	Степен 2 n = 22 (лека инф.)	Степен 3 n = 19 (средно тежка инф.)	P
PCT (ng/ml)	0.037 (0.027-0.057)	0.040 (0.025-0.054)	0.055 (0.042-0.091)*	*p = 0.010
hsCRP (mg/L)	5.07 ± 3.67	16.2 ± 20.5	62.8 ± 57.3*^	* p < 0.0001 ^ p < 0.0001

WBC (x10 ⁹ /L)	7.88 ± 1.92	8.31 ± 2.46	11.35 ± 3.97* [^]	*p < 0.0001 ^p = 0.002
CYE (mm/h)	15.0 (10.0 - 24.0)	40.0 (34.0 – 67.5)*	80.0 (42.5– 100.0)*	*p < 0.0001 *p < 0.0001

* - спрямо Степен 1; ^ - спрямо Степен 2;

Чувствителността, специфичността, площта под кривата и граничните стойности на различните възпалителни маркери, както на комбинирания им модел са представени на таблица 12.

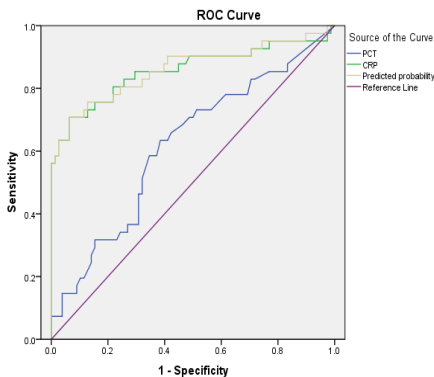
Таблица 12. Чувствителност, специфичност и площ под кривата за прокалцитонин, CRP и комбиниран модел при участниците с язва на стъпалото и инфекция, както и тези със Степен 2 и Степен 3 инфекция.

Групи	Маркер	Площ под кривата	p	Чувствителност	Специфичност	Гранична стойност
Участници с язва на стъпалото и инфекция (ИДС)	<i>PCT</i>	0.617 [95%CI: 0.509-0.724]	p=0.037	63%	62%	0.041 ng/ml
	<i>hsCRP</i>	0.856 [95%CI: 0.772-0.941]	p<0.0001	80%	79%	5.57 mg/l
	<i>PCT + hsCRP</i>	0.860 [95%CI: 0.778-0.942]	p<0.0001	80%	76%	
Степен 2 инфекция	<i>PCT</i>	0.435 [95%CI: 0.293-0.576]	p=0.375	50%	47%	0.041 ng/ml
	<i>hsCRP</i>	0.533 [95%CI: 0.393-0.672]	p=0.655	59%	56%	7.22 mg/l
	<i>PCT + hsCRP</i>	0.537 [95%CI: 0.399-0.675]	p=0.614	59%	58%	

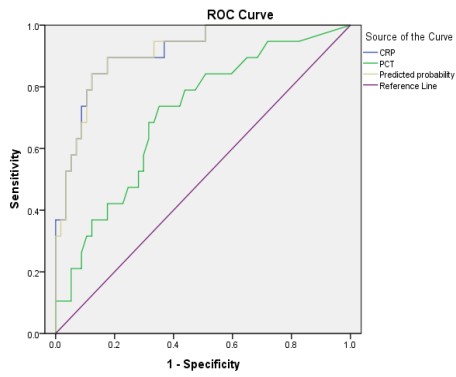
Степен 3 инфекция	<i>PCT</i>	0.709 [95% CI: 0.578-0.841]	p=0.007	68%	69%	0.47 ng/ml
	<i>hsCRP</i>	0.911 [95% CI: 0.840-0.983]	p<0.0001	84%	84%	14.3 mg/l
	<i>PCT + hsCRP</i>	0.911 [95% CI: 0.841-0.982]	p<0.0001	84%	83%	

На фигури 52 и 53 са представени площта под кривата на прокалцитонин, hsCRP и комбинираният им модел за групите без инфекция и със средно тежка степен на инфекция.

Фиг. 52. Площ под кривата за прокалцитонин и CRP при лицата с язва на стъпалото и клинични белези за инфекция.



Фиг. 53. Площ под кривата за прокалцитонин и CRP при лицата с язва на стъпалото и средно тежка инфекция.



ОБСЪЖДАНЕ

1. Анализ на резултатите от скрининга за диабетно стъпало

1.1 Анализ на резултатите от скрининга за диабетно стъпало, според класификациите за оценка на риска на IWGDF 2015 г. и IWGDF 2019 г.

В настоящия труд са анализирани данните на 1067 лица със захарен диабет, оценени според класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало, публикувана в препоръките на IWGDF от 2015 година и на 508 лица според класификацията на IWGDF от 2019 г.

Според класификацията от 2015 г., най-голям процент от изследваната кохорта попада в рисковата категория 1 – 46%, следвана от рисковата категория 2 – 27%, 19% са в рисковата категория 0 и само 8% са в рисковата категория 3. По-различно изглежда разпределението според класификацията от 2019 г. – около 64% попадат в рисковата категория 0, а останалите се разпределят в категориите с повишен риск: 12% в рисковата категория 1, 14% в рисковата категория 2 и 13% в рисковата категория 3. Тези различия възникват основно поради променения критерий за риск при наличие на ДПНП, т.е. ДПНП със запазена сетивност не е повод за поставяне на лице в риск. Прекласифицирането на лицата с ДПНП със запазена сетивност от 1-ва в 0-ва рисковата категория води до известни рискове – с намаляването на рисковата категория се увеличава двойно препоръчаният интервал на проследяване.

Установява се значима разлика на средната възраст на участниците в различните рискови групи, оценени и по двете класификации, като най-млади са участниците без усложнения, спрямо всички останали, както и с нарастване на рисковата категория нараства и средната възраст.

При директно сравнение на съпоставими рискови категории от двете класификации се установява значима разлика във възрастта между рискови категории 0 и между рискови категории 1. Прави впечатление, че според актуалната система лицата, които не са в риск или попадат в нисък риск, са с по-висока средна възраст спрямо тези от същите категории, но по старата система за оценка на риска. Т.е., според тези данни, дори по-възрастни лица могат да попаднат в нисък риск от развитие на диабетно стъпало.

Установява се прогресивно увеличаване на давността на захарния диабет с покачване на рисковите категории при класификацията от 2015 г., за разлика от това, при класификацията от 2019 г., значимо по-млади са само участниците в РК 0 спрямо останалите. Това вероятно се обяснява с особеностите на новата класификация – всички РК над 0-ва имат ДПНП, която задължително е усложнена със загуба на сетивност, фактор, който не се взема под внимание при старата класификация. Тези данни са в унисон с вече доказаната пряка връзка на давността на захарния диабет и продължителността на експозиция на хипергликемия с тежестта на ДПНП. Това вероятно е и обяснението за получената значима разлика в давността на захарния диабет при сравнение на съпоставими рискови категории на двете класификации.

Установява се значима разлика в съотношението по пол само в РК 3 и при двете системи за класификация. Редица проучвания докладват, че сред мъжкия пол има по-висока честота на ДПНП със загуба на сетивност, а това увеличава риска от поява на язва.

И при двете класификации се установява значимо по-лош гликемичен контрол при участниците във висок риск спрямо тези без ДПНП и такива с ДПНП, но

със запазена сетивност, като само при участниците, оценени по класификацията от 2019 г., се наблюдава и значимо по-висок HbA1c сред тези с ДПП с загубена сетивност спрямо такива без усложнения.

Що се отнася до антропометричните показатели, има редица доказателства за връзка между по-високия ръст на лицата и вероятността от поява на язва на стъпалото, което обяснява и статистически значимата разлика в ръста на участниците, попадащи в рисковите категории 3, спрямо останалите категории. Предполага се, че причини за това са дължината на периферните нерви, намалената регенеративна способност на периферните нерви в епидермиса и субепидермалната дерма и повишеното хидростатично налягане на долните крайници.

По отношение дислипидемията, и при двете системи за стратификация на риска се установява преваляване на процента лица с дислипидемия спрямо тези без дислипидемия, а честотата ѝ се увеличава с нарастване на рисковата категория. Това вероятно е резултат от факта, че повечето участници в изследваната кохорта са със ЗДТ2. Някои проучвания отричат връзката на дислипидемията с повишения риск от диабетно стъпало, въпреки това, за клиничната практика би било добре да се обърне по-особено внимание на дислипидемията при лица в РК 3, тъй като, според публикувани данни, тя е рисков фактор за рецидив на язва. Макар че и при двете класификации половината пациенти в РК 3 са на антилипемична терапия, то честотата на дислипидемия остава трайно висока – 81% - 92%.

Данните от настоящото проучване показват, че хората с висок риск от диабетно стъпало имат по-ниска гломерулна филтрация и по-високо ниво на отношение албумин/креатинин в урината спрямо тези с по-нисък риск, като с

нарастване на рисковата категория гломерулната филтрация намалява, а степента на албуминурия се увеличава. В изследваната кохорта, 7.8% от лицата в РК 3 имат терминален стадий ХБЗ. Установява се значително покачване на честотата на диабетна ретинопатия с покачване на рисковите категории и при двете класификации, като това се обяснява с доказаната връзка на диабетната ретинопатия с изявата на язви по стъпалата. Над 90% от участниците във висок риск имат преживяна язва, докато 33% от участниците, оценени според старата класификация, и 51% според новата, вече са преживели ампутация на долен крайник.

1.2 Фактори, асоцииращи се с повишен риск от диабетно стъпало

В потвърждение на данните от редица проучания, настоящото проучване изтъква давността на захарния диабет, възрастта, ръста и наличието на дислипидемия на лицата като допълнителни рискови фактори за диабетно стъпало и независими предиктори за попадане на лице в риск. Ролята на албуминурията, в контекста на хроничното бъбречно заболяване при захарен диабет, и потенциалът ѝ като рисков фактор е добре проучен. Наличието и степента на микроалбуминурия е не просто ранен знак за развитие на диабетна нефропатия, а е и предиктор за зарастване на язви при диабетно стъпало. Според експерти в областта, наличието на каквато и да е по тежест диабетна нефропатия е предпоставка за по-висок риск от поява на язви по стъпалата.

1.3 Анализ на демографски, антропометрични и лабораторни резултати на кохортата с диабетно стъпало

Лицата с диабетно стъпало представляват 7% от изследваната популация, представляваща представителна извадка на българска популация пациенти

със захарен диабет, което поставя българската популация в междинна позиция сред докладваната честота в диапазона 2 - 11 % от други проучвания. Това вероятно е резултат от редица социални, икономически и културни особености на изследваните популации. Повече от половината язви са с характеристиките на невропатни, следвани от невроисхемични и „чисто“ исхемични язви. Най-малък процент от участниците при първия си преглед са вече с развита някаква форма на гангрена. Тези данни до голяма степен се доближават до публикуваните в литературата. Що се отнася до локализацията на лезиите, при най-много лица язвите са плантарно разположени или на върха на пръстите, което съвпада с някои публикувани данни.

В изследваната кохорта почти половината от участниците са имали язва на стъпалото в миналото, а почти 1/3 са преживели малка или голяма ампутация.

Над 1/3 от изследваната кохорта лица съобщават като причина за появата на лезия предшестващ калус, следвани от 24% от участниците, които не могат да уточнят предшестваща причина. Вероятно причина за този резултат са редица фактори - нарушено зрение, загубена сетивност, липсваща загриженост към здравословното състояние. При над 50% от изследваната кохорта се наблюдава пролиферативна или непролиферативна диабетна ретинопатия.

Над 60% от лицата в групата с диабетно стъпало имат някаква степен на хронично бъбречно заболяване, а при сравнение на показателите на бъбречна функция на групата с диабетно стъпало с тези на лицата взели участие в скрининга, се установява значимо по-ниска гломерулна филтрация, по-висок креатинин и отношение албумин/креатинин в урина при лицата с язви по стъпалата.

При лечение и проследяване на участниците за период от 1 до 3 години, при 40 % се наблюдава хронифициране на лезията, при 36 % се наблюдава реулцерация, а при 26 % се налага малка или голяма ампутация. Резултатите са съпоставими с тези от някои други проучвания.

2. Специфични лабораторни маркери при диабетно стъпало

2.1 Витамин Д статус при диабетно стъпало

Над 90 % от участниците във всички изследвани групи имат недостатъчност или дефицит на 25(OH)D, а почти половината от лицата с диабетно стъпало имат ниво на 25(OH)D < 10 ng/ml, в сравнение с 37 % в групата с ДПНП и 25% в групата без хронични усложнения. Вероятно намалената мобилност, порядкото излагане на слънчева светлина и някои хранителни дефицити, сред хората с диабетно стъпало, са причина за получените резултати. Нивата на Витамин Д в групата с диабетно стъпало и групата с ДПНП са съпоставими, но са значимо по-ниски от нивата на контролната група без усложнения на захарния диабет. В повечето публикувани проучвания се съобщава за по-ниски нива на 25(OH)D сред популацията с язви на стъпалата, но не е правен сравнителен анализ между пациенти с язви и тези само с ДПНП без лезии на стъпалата. Субанализ на групите без диабетно стъпало – с ДПНП и без усложнения, показва значимо по-ниско ниво на 25(OH)D сред лицата с ДПНП в сравнение с тези без усложнения.

Резултатите на настоящото проучване не показват разлика в нивото на Витамин Д между подгрупите с диабетно стъпало със и без инфекция и подгрупите с и без ПСБ, което е в контраст с някои публикувани данни, а потвърждава други.

Липсва разлика по отношение серумните нива на калций при изследваните групи, както и не се наблюдават лица със серумен калций извън референтни граници.

Пациентите с диабетно стъпало и ДПНП са изложени на по-висок риск от ниски нива на 25(OH)D, както и е възможно дефицитът на Витамин Д да играе роля в развитието на хронични усложнения при захарен диабет. Уместно е рутинно изследване и суплементация, тъй като дефицитът на Витамин Д може да доведе и до нарушено заздравяване на язви при диабетно стъпало.

2.2 Прокалцитонин, hsCRP, скорост на утаяване на еритроцитите и брой левкоцити като диагностични маркери за инфекция при диабетно стъпало

Получените резултати от анализа на инфламаторни маркери показват по-високи серумни нива на hsCRP, скорост на утаяване на еритроцитите и брой левкоцити в групата с инфектирано диабетно стъпало в сравнение с пациентите с лезия, но без инфекция, както и в сравнение с група без усложнения на захарния диабет.

По-високо CUE се наблюдава при инфектираните спрямо неинфектираните язви при диабетно стъпало, но не и сред различните по тежест категории на инфекция (лека и средно тежка). Липсва значима разлика между групата с неинфектирани язви спрямо контролната група.

В настоящото проучване се установи значимо по-висок брой левкоцити в групата с инфектирано дабетно стъпало спрямо тази без инфекция и контролната група. Липсва значима разлика на показателя при групата с неинфектирани язви спрямо контролната група. По отношение тежестта на

инфекцията се наблюдава значимо по-голям брой левкоцити при средно тежка инфекция спрямо лека, както и спрямо неинфектираните, но липса на разлика между подгрупата с лека инфекция спрямо неинфектирани.

Серумните нива на hsCRP са значимо по-високи при лицата с инфекция, спрямо тези без инфекция и спрямо контролната група. В групата с инфекция на диабетно стъпало CRP демонстрира най-висока чувствителност (80%) и специфичност (76%) спрямо останалите показатели, изследвани поотделно. Не се наблюдава разлика в нивата на hsCRP в подгрупата с лека инфекция в сравнение с групата с неинфектирани лезии.

Участниците, при които е налице средно тежка инфекция имат значимо по-високо серумно ниво на hsCRP спрямо тези с лека инфекция и тези без инфекция. Чувствителността и специфичността на hsCRP при тази категория пациенти е висока.

Така получените различия в резултатите биха могли да се обяснят с дизайна на проучването – в групата с инфекция са обединени данните на всички участници с клинични белези на инфекция. По-детайлното разпределение на подгрупи, обаче, дава по-ясна представа за липсата на диагностична стойност на hsCRP при подгрупата с лека инфекция спрямо значително по-добрата му диагностична стойност при подгрупата със средно тежка инфекция.

Нивата на прокалцитонин не се различават между изследваните групи и подгрупи пациенти. PCT демонстрира значимо по-ниска чувствителност и специфичност в сравнение с hsCRP, като може да се направи заключение, че серумният PCT не може да служи като надежден диагностичен маркер при леки до средно тежки инфекции на диабетно стъпало.

Резултатите от построения комбиниран модел от hsCRP и прокалцитонин показват, че чувствителността и специфичността на комбинирания модел по отношение диагностика на леки и средно тежки инфекции се припокриват с тази на hsCRP самостоятелно. Следователно, добавянето на прокалцитонин в диагностичния алгоритъм при такива пациенти на практика не носи по-добра диагностична стойност спрямо самостоятелното използване на hsCRP. В съответствие с настоящите резултати, някои публикувани данни сочат, че серумният прокалцитонин не е ефективен за разграничаване на неинфектирано диабетно стъпало от стъпало с лека или умерено тежка инфекция и е полезен само за разграничаване на умерена от тежка инфекция. Пациентите, включени в настоящото проучване, са предимно с леки инфекции, което потенциално обяснява получените резултати.

По отношение на тежестта на инфекцията, настоящото проучване показва липса на значимо повишение на нивото на hsCRP при леки инфекции, както и, че hsCRP не е особено надежден маркер за отдиференциране на неинфектирана от леко инфектирана язва на стъпалото. От друга страна, hsCRP демонстрира добра чувствителност и специфичност за диагностициране на средно тежка инфекция.

В заключение на получените резултати може да се каже, че hsCRP е по-надежден възпалителен маркер от прокалцитонин при диагностициране на средно тежка инфекция на язва при диабетно стъпало. Комбинацията от двата маркера – hsCRP и прокалцитонин, няма по-добра диагностична ефективност спрямо hsCRP. И двата маркера не са достатъчно надеждни за разграничаване на неинфектирано диабетно стъпало от лека степен на инфекция.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ

На базата на получените в настоящия дисертационен труд резултати могат да бъдат направени следните основни изводи:

- 1.** 40% или 4 от 10 пациенти със захарен диабет в българската популация попадат в категориите на повишен риск за развитие на диабетно стъпало, а 13% или приблизително 1 от 10 - в категорията на най-висок риск, съгласно действащата класификация, което е в подкрепа на необходимостта от провеждане на задължителен скрининг за оценка на риска за диабетно стъпало с цел ранна превенция на това усложнение.
- 2.** Основните разлики между класификациите за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF от 2015 г. и 2019 г. засягат разпределението на пациентите в категориите на много нисък и нисък риск (РК 0 и РК 1), което води до известна разлика в практическия подход, касаеща интервала на проследяване, като го удължава.
- 3.** Като значими рискови фактори за развитие на диабетно стъпало се очертават мъжкият пол, високият ръст, лошият гликемичен контрол и наличието ХБЗ, като рискът нараства постепенно с увеличението на HbA1c и албуминурията и намалението на гломерулната филтрация. Уместно е пациентите, с изброените характеристики, да бъдат подлагани на чест скрининг с цел ранна превенция на лезии по стъпалата.
- 4.** Възрастта и давността на захарния диабет вероятно са второстепенни рискови фактори и не са задължително условие за изява на диабетно стъпало, тъй като според актуалната класификация за оценка на риска (IWGDF 2019),

в по-ниските рискови категории попадат и по-възрастни лица, с по-голяма давност на захарния диабет, но с ДПНП, неусложнена със загуба на сетивност.

5. Субпопулацията, която изисква повишено внимание и следва да подлежи на задължителен скрининг за оценка на риска от развитие на диабетно стъпало, като част от подхода за превенция на диабетно стъпало, са пациентите със захарен диабет и наличие на ХБЗ – почти половината от пациентите в настоящото изследване, които попадат в категорията на най-висок риск и по двете приложени класификации, имат някаква степен на ХБЗ, като 8 % от тях са с терминална бъбречна недостатъчност.

6. Ръст > 1.7 m, давност на захарен диабет > 12.5 години, отношение албумин/креатинин > 1.56 mg/mmol и наличието на дислипидемия са независими предиктивни рискови фактори за повишен риск от диабетно стъпало, като комбинацията от тях е с най-добра предиктивна стойност. Уместно е, при лицата с тези характеристики да се прилага подход за ранна превенция на диабетно стъпало.

7. Като разлика между двете класификации, с важно практическо значение, се очертава ролята на фактора деформация на стъпалото. Според актуланата класификация, лицата с деформации на стъпалата и ДПНП със съхранена сетивност, биват класифицирани в по-ниска рискова категория, което удължава периода на проследяване. Въпреки това, резултатите от настоящото изследване показват, че честотата на деформации нараства с нарастване на рисковата категория, а 40% от пациентите с язва имат и деформация. Ето защо, би било уместно субпопулацията пациенти с деформация на стъпалата, независимо от наличието или загубата на протективна сетивност, да подлежи на по-чест контрол с цел превенция на появата на лезии.

8. Лезии на стъпалото се наблюдават при 7% от лицата в представителна извадка български пациенти със захарен диабет, което показва необходимостта от въвеждане на рутинен подход за превенция на диабетно стъпало сред пациентите със захарен диабет в България.

9. Като типичен профил на пациент с диабетно стъпало се очертава лице от мъжки пол, с висок ръст, ДПНП и по-рядко ПСБ, с деформации на стъпалата, който вече е преживял язва на стъпалото, със съпътстващи диабетна нефропатия, диабетна ретинопатия и дислипидемия. При лицата без лезии, но притежаващи изброените характеристики, е уместно провеждане на скрининг за оценка на риска като част от стратегията за превенция на диабетно стъпало.

10. В изследваната група пациенти с диабетно стъпало се наблюдават предимно повърхностни, невропатни язви, с локализация на върха на пръстите или плантарно на стъпалото, развили се най-често в резултат на предшестваща хиперкератоза.

11. Субпопулация, която изисква повишено внимание и следва да подлежи на задължителен скрининг за оценка на риска от развитие на диабетно стъпало за превенция на нови лезии или реулцерации, са пациентите със захарен диабет и диабетна ретинопатия - над половината от лицата с висок риск (РК 3) в настоящото проучване, както и лицата с вече изявена язва, имат диабетна ретинопатия.

12. Уместно е провеждане на насочено изследване за оценка на сетивността при лица със захарен диабет и диабетна макроангиопатия, в частност ПСБ, с цел ранна превенция на улцерация, тъй като се установява висока честота на

ПСБ сред лицата с висок риск (40 до 50 %) и лицата с лезии на стъпалата (37%).

13. Почти половината от лицата с диабетно стъпало имат анамнеза за язва в миналото, а почти 1/3 от тях вече са преживели малка или голяма ампутация на долен крайник. Предвид тези данни е уместно при пациентите с преживяна язва и/или ампутация да се провежда задължителна оценка на състоянието на стъпалата през кратки интервали от време, с цел превенция на реулцерация.

14. Пациентите с диабетно стъпало изискват активно клинично поведение и проследяване през кратък времеви интервал с цел осигуряване на условия за здравяване на лезията и/или превенция на рецидив, тъй като настоящите резултати показват висок процент на хронифициране на лезиите и рецидиви – съответно 40 % хронифициране, 34% реулцерация. Ето защо е уместно, клиничните усилия да бъдат съсредоточени както в насока здравяване на лезията, така и в насока превенция на рецидив.

15. 26% или 1 от 4 пациенти с диабетно стъпало достигат до ампутация за период от 1 до 3 години, което очертава необходимостта от подход за превенция, навременна диагностика и лечение на инфекцията при диабетно стъпало, тъй като това е основната причина за ампутации.

16. Изследването на 25(ОН)D е показано при всички пациенти със захарен диабет и ДПНП, със или без диабетно стъпало, тъй като около 90% от тях са с недостатъчност или дефицит, а почти половината от пациентите с диабетно стъпало са с тежък дефицит, и подлежат на суплементация.

17. Нивата на 25(ОН)D сред популациите от пациенти с диабетно стъпало и с ДПНП не се различават, но са значимо по-ниски в сравнение с тези при лицата

със захарен диабет без усложнения. Това доказва необходимостта от изследване на 25(ОН)D и суплементация сред пациентите с ДПП, независимо от наличието или липсата на лезии по стъпалата.

18. Не се установява връзка между нивото на 25(ОН)D и наличието на инфекция или ПСБ при пациенти с диабетно стъпало.

19. hsCRP е по-надежден диагностичен маркер за средно тежка инфекция при диабетно стъпало в сравнение с прокалцитонин, СУЕ и брой левкоцити.

20. Комбинираното изследване на hsCRP и прокалцитонин не повишава диагностичната чувствителност при диабетно стъпало със средно тежка инфекция в сравнение със самостоятелното изследване на hsCRP и не е икономически оправдано.

21. Липсва надежден диагностичен маркер за разграничаване на неинфектирано диабетно стъпало от лека степен на инфекция. Подробната клинична оценка остава най-полезният метод за диагностика в тези случаи.

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен характер:

- 1.** Настоящият труд представлява първото изследване със скринингов характер за оценка на риска от развитие на диабетно стъпало в представителна извадка на българска популация пациенти със захарен диабет като задължителна част от комплексния подход за превенция на това усложнение.
- 2.** Проведен е скрининг за оценка на риска от диабетно стъпало и е установена е честотата на различните рискови категории за развитие на диабетно стъпало в представителна извадка на българската популация пациенти със захарен диабет.
- 3.** Сравнени са системите за стратификация на риска за диабетно стъпало на IWGDF от 2015 и 2019 г. и са очертани основните различия с практическо значение.
- 4.** Очертани са основните демографски, антропометрични и лабораторни характеристики на лицата в различните рискови категории и са установени основните характеристики на лицата в риск от развитие на диабетно стъпало, които да се имат предвид при провеждане на подход за превенция на диабетно стъпало.
- 5.** Очертани са допълнителни рискови фактори (антропометрични, клинични и лабораторни) за повишен риск от диабетно стъпало и са отдиференцирани субпопулации пациенти, които е уместно да се скринират и проследяват с повишено внимание в клиничната практика с цел превенция на диабетно стъпало.

6. Установена е честотата на диабетно стъпало в представителна извадка на българска популация пациенти със захарен диабет.
7. Получена е информация за еволюцията на диабетно стъпало като е установена честотата на излекуване, реулцерация и ампутация.
8. Изследвани са специфични диагностични маркери за инфекция при диабетно стъпало и е оценена диагностичната стойност на някои инфламаторни лабораторни маркери (СУЕ, брой левкоцити, hsCRP и прокалцитонин) при леки до средно тежки инфекции при диабетно стъпало.

Приноси с научно-приложен характер:

1. Установената висока честота на лица с риск от диабетно стъпало потвърждава необходимостта от провеждане на рутинен скрининг за оценка на риска при пациенти със захарен диабет, като част от комплексния подход при тези пациенти с оглед превенция на това усложнение.
2. Оценен е статусът на витамин Д в групи пациенти със захарен диабет без усложнения, с диабетна полиневропатия и с диабетно стъпало и са установени рисковите популациите, при които е уместно да се провежда изследване на 25(OH)D и суплементация - лица с лезии на стъпалото и лица с диабетна полиневропатия.
3. Настоящото проучване дава информация за липсата на ефективност на широко използваните диагностични инфламаторни маркери (hsCRP, прокалцитонин, СУЕ, брой левкоцити) при леки инфекции на диабетно

стъпало, както и добрата диагностична ефективност на hsCRP при средно-тежки инфекции на диабетно стъпало.

Приноси с потвърдителен характер:

- 1.** Потвърдена е ролята на някои демографски, клинични и антропометрични характеристики (възраст, давността на захарния диабет и ръст) на лицата със захарен диабет като допълнителни рискови фактори за диабетно стъпало.
- 2.** Потвърдена е по-добрата диагностична стойност на hsCRP спрямо прокалцитонин при леки до средно тежки инфекции при диабетно стъпало.
- 3.** Потвърдена е водещата роля на клиничната оценка за диагностиката на леки инфекции при диабетно стъпало и липсата на ефективен диагностичен маркер при тези пациенти.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

- 1. Todorova AS, Dimova RB, Chakarova NY, Serdarova MS, Grozeva GG, Georgiev GK, Tankova TI.** Comparative Evaluation of the Diagnostic Value of Procalcitonin and hsCRP for the Presence of Mild-to-Moderate Diabetic Foot Infections. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2021 Apr 28;15347346211011849. doi:10.1177/15347346211011849. Epub ahead of print. PMID: 33909506. **IF 2.057**
- 2. Todorova AS, Jude EB, Dimova RB, Chakarova NY, Serdarova MS, Grozeva GG, Tsarkova PV, Tankova TI.** Vitamin D Status in a Bulgarian Population With Type 2 Diabetes and Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2020 Oct 23;1534734620965820. doi: 10.1177/1534734620965820. Epub ahead of print. PMID: 33094656. **IF 2.057**
- 3. Тодорова А, Танкова Ц.,** Практически подходи за лечение на язви при диабетно стъпало, *Наука Ендокринология*, 2021, 3: 120-128
- 4. Тодорова А, Димова Р, Чакърова Н, Сердарова М, Танкова Ц,** Основни характеристики на пациенти със захарен диабет в различни рискови категории за развитие на диабетно стъпало. *Наука Ендокринология*, 2021; 1: 13-21
- 5. Тодорова А, Танкова Ц,** Витамин Д и диабетно стъпало. *Наука Ендокринология*, 2019; 3: 85-88
- 6. Тодорова А, Танкова Ц,** Специфични диагностични маркери за инфекции при диабетно стъпало. *Наука Ендокринология*, 2018; 2: 45-50
- 7. Тодорова А, Танкова Ц,** Диагностика и лечение на инфекции при диабетно стъпало. *Ендокринология*, 2018; 1: 3-13

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Ani S. Todorova, Romyana B. Dimova, Nevena Y. Chakarova, Mina S. Serdarova, Greta G. Grozeva, Polina V. Tsarkova, Tsvetalina I. Tankova. “Main determinants for an increased risk for diabetic foot in an adult Bulgarian population with type 1 or type 2 diabetes”, International Diabetes Federation Virtual Congress 2021, 6-11 December, 2021.

2. Todorova AS, Jude EB, Dimova RB, Chakarova NY, Serdarova MS, Grozeva GG, Tsarkova PV, Tankova TI. “Vitamin D status in a Bulgarian population with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers”, American Diabetes Association 80th scientific sessions – virtual, 12-16 June, 2020, Diabetes, 1 June 2020; 69 (Supplement_1): 588–P.

3. Тодорова А, Чакърова Н, Димова Р, Сердарова М, Танкова Ц. “Оценка на ролята на някои рискови фактори за наличие на диабетно стъпало”, 11-ти Национален Конгрес по Ендокринология, 11-13.10.2018, Пловдив.

4. Todorova A, T. Tankova, M.Serdarova, N.Chakarova, R.Dimova, P.Tsarkova. “Assessment the risk of diabetic foot among patients with diabetes”, 17th International Congress of Medical Sciences – ICMS for students and young doctors. 10-13 May, 2018, Sofia, Bulgaria.

5. Todorova A, T. Tankova, M.Serdarova, N.Chakarova, R.Dimova, P.Tsarkova. „Diabetic foot – a case report”, 16th International Congress of Medical Sciences – ICMS for students and young doctors. 11-14 May, 2017, Sofia, Bulgaria.

НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Изследователски проект, Конкурс „Млад изследовател“ 2018г на тема: „ Оценка на прокалцитонин като диагностичен и прогностичен маркер при диабетно стъпало“, Договор №Д-121/2018 г., водещ изследовател на проекта

БЛАГОДАРНОСТИ

Преди всичко бих искала да изкажа огромната си благодарност към моя научен ръководител проф. д-р Цветалина Танкова, дмн за дадената възможност, безрезервната подкрепа, неизчерпателна енергия и идеи при изготвянето на настоящия дисертационен труд.

Настоящият дисертационен труд е осъществен с помощта на работещите в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, ЕАД. Изказвам искрените си благодарности към екипа на Клиника по Диабетология за подкрепата, активното участие и топлото отношение, без чиято помощ настоящият труд не би бил възможен. Благодарности към д-р Невена Чакърва и д-р Румяна Димова за оказаната подкрепа и помощ във всеки един етап от реализирането на настоящия труд. Благодарности към всички колеги от УСБАЛЕ и ДКЦ към УСБАЛЕ, насочвали пациенти, както и на лабораторния блок към УСБАЛЕ с ръководител проф. д-р Георги Кирилов и неговия екип, за извършването на лабораторните анализи по темата. Изказвам благодарности и към всички пациенти, участвали в настоящото изследване.

Не на последно място изказвам огромната си признателност и благодарност към моето семейство за безрезервната подкрепа.