

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

**Д-р Ани Стефанова Тодорова**

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

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

**София, 2022**

## **Съдържание:**

<b>Използвани съкращения .....</b>	<b>3</b>
<b>Въведение .....</b>	<b>4</b>
<b>Литературен обзор .....</b>	<b>6</b>
<b>Цел и задачи .....</b>	<b>55</b>
<b>Материал и методи .....</b>	<b>57</b>
<b>Резултати .....</b>	<b>67</b>
<b>Обсъждане .....</b>	<b>133</b>
<b>Основни изводи .....</b>	<b>165</b>
<b>Приноси .....</b>	<b>169</b>
<b>Библиография .....</b>	<b>172</b>
<b>Публикации във връзка с дисертацията .....</b>	<b>189</b>
<b>Участия в научни прояви във връзка с дисертацията .....</b>	<b>190</b>
<b>Научни проекти във връзка с дисертацията .....</b>	<b>191</b>

## **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. Драматичното 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.

## ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### I. Същност, основни характеристики, патофизиологичен механизъм на развитие, класификации и значение на диабетното стъпало

#### 1. Определение

Диабетно стъпало представлява всяка инфекция, улцерация или деструкция на тъканите на стъпалата, асоциирана с невропатия и/или периферна артериална недостатъчност на долните крайници при пациенти с диабет <sup>1</sup>.

#### 2. Епидемиологични данни и демографски характеристики

Според данни на Международната Диабетна Федерация (IDF) от 2021 г., 537 милиона възрастни живеят със захарен диабет, като се очаква броят им да се увеличи с 46% до 2045 г. <sup>2</sup>. Това води до лавинообразно увеличение на честотата на усложненията на захарния диабет. В световен мащаб на всеки 30 секунди човек губи долен крайник или част от него в резултат от усложнение на диабета <sup>3</sup>. Трудностите при епидемиологичните проучвания на диабетно стъпало са породени от различни фактори – използване на различни диагностични тестове, различни изследвани популации със съпътстващите ги расови, културни, социални и други различия. Наблюдава се голяма вариация в докладваната честота на новопоявили се язви и ампутации. Според някои проучвания годишната честота на новопоявили се язви на стъпалото варира между 1 и 4.1%, докато кумулативния доживотен риск е около 15% до 34% <sup>4,5</sup>. Язвите на стъпалата, както и ампутациите, се срещат с по-висока честота в страните с ниски и средни доходи в сравнение със страните с високи доходи <sup>6</sup>, докладвана е честота от около 2 % активни язви в някои европейски и северно-американски проучвания, за разлика от доклади от африкански държави, съобщаващи честота от 11%. Вероятно причина за тези вариации са различия в диагностичните критерии, както и специфични за региона социални, икономически и здравни фактори <sup>7</sup>. Бедността, липсата на добра хигиена и ходенето без обувки в развиващите се страни, често са взаимодействащи си фактори, водещи до увреждане на целостта на стъпалата. В страните с ниски доходи липсата на достъп до адекватни здравни грижи, заедно с някои икономически и географски фактори, често пречат на хората със захарен диабет да търсят и получават навременно лечение на

лезиите на стъпалата <sup>8</sup>. Някои епидемиологични проучвания сочат, че в повечето развити страни диабетът е най-честата причина за нетравматични ампутации на долни крайници, а годишната честота на новопоявили се язви на стъпалата възлиза на около 2%. Средно 1% от пациентите с диабет стигат до ампутация на долен крайник <sup>8,9,10</sup>. Според някои автори диабетно стъпало се наблюдава по-често при мъже, отколкото при жени, както и по-често при хора със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) в сравнение с тези със захарен диабет тип 1 (ЗДТ1) <sup>11</sup>. По отношение на етническата принадлежност, проучване от Обединеното кралство сочи, че язви на стъпалата и ампутации изглежда се срещат по-рядко при пациенти от азиатски произход, както и при мъже от Карибския регион в сравнение с европейци <sup>10</sup>. За разлика от това, доклади от САЩ сочат, че честотата на ампутации е по-висока сред афро-американците със захарен диабет в сравнение с ”белите американци“, а язвите на стъпалата са по-чести сред латиноамериканците и коренното население на Северна Америка <sup>12</sup>.

### **3. Основни патогенетични фактори и механизъм за развитие на улцерация**

Появата на язви на стъпалото при пациентите със захарен диабет е многофакторен процес и рядко е следствие само на диабетна полиневропатия (ДПНП). Комбинацията от загуба на сетивност и външни фактори като ходене бос, нараняване от остри предмети, хронично травмиране на меките тъкани от неудобни обувки, термично или химично изгаряне, нарушено кръвоснабдяване на долните крайници и други, могат да доведат до развитие на незарастваща язва на стъпалото. Съвкупността от ДПНП, периферна съдова болест, възпалението и хипоксията стават непреодолими пречки по пътя на заздравяване на лезиите на стъпалата <sup>4</sup>. Водещият рисков фактор, обаче, е ДПНП <sup>13</sup>.

#### **3.1 Диабетна полиневропатия**

Различни проучвания докладват честота на ДПНП между 16% и 66% <sup>14</sup> и между 20% и 30% при хоспитализираните пациенти със захарен диабет <sup>15</sup>. Сред по-възрастните пациенти, обаче, честотата на полиневропатията е значимо по-висока – до 50% <sup>16,17</sup>. Може би най-често разпознаваемата форма на ДПНП е сензорната, водеща до загуба на сетивност, първоначално в най-дисталната част на крайника, а с течение на времето и проксимално, и

създаваща условия за наранявания на стъпалата <sup>7</sup>. Въпреки интензивните проучвания, точният патофизиологичен механизъм на развитие на ДПНП остава не напълно изяснен. Смята се, че продължителната хипергликемия предизвиква натрупване на сорбитол и фруктоза в нервната тъкан, което нарушава аксоналния транспорт. Също така, при хипергликемия се наблюдава неензимно гликиране на миелина, при което се натрупват крайни продукти на гликирането, а това отключва процес на сегментна демиелинизация. Като допълнение, микроангиопатията предизвикана от захарния диабет и водеща до невронална хипоксия, както и директният ефект на хипергликемията върху невроналния метаболизъм, са допълнителни патофизиологични механизми за развитие на ДПНП. Вероятно обединяващият фактор между тези различни патофизиологични механизми е нарушението на метаболизма на азотния оксид, което причинява нарушен периневронален кръвоток и съответно засягане на периферните нерви <sup>18</sup>.

Симптомите варират в зависимост от класа увредени нервни влакна/фибри. Най-честите ранни симптоми са предизвикани от увреждане на малките влакна и включват загуба на възприятието за болка и температура, както и поява на дизестезия (усещания за парене и изтръпване). Увреждането на големи влакна може да причини изтръпване и загуба на протективна сетивност, както и мускулна слабост, нестабилност на походката и предразположение към лесно падане <sup>19,20</sup>. Доказано е, че продължителността на експозиция на хипергликемия, както и тежестта ѝ, са в пряка зависимост от тежестта на диабетната полиневропатия <sup>13</sup>. Най-честата ѝ форма е симетричната сензо-моторна полиневропатия, за която е характерна загубата на протективна сетивност, което лесно може да доведе до незабелязани наранявания и поради тази причина е основен рисков фактор за поява на язва при лица със захарен диабет <sup>20</sup>. Тези пациенти са загубили така наречения „дар да усещат болка“ <sup>21</sup>, феномен описан за първи път от д-р Пол Бранд при хора с проказа. Пациентите със захарен диабет, които са загубили способността да усещат алармирация симптом – болка, могат да пренебрегнат или пропуснат новопоявили се лезии. При тежките случаи на диабетна моторна полиневропатия се наблюдава също и „стопяване“ и загуба на мускулна сила на малките мускули на долните крайници, по-рядко на ръцете, което води до промяна в походката, формиране на типичните флексионни деформации тип „пръст чукче“ (хиперекстензия в метатарзофалангеалната става и дисталната интерфалангиална става, и флексия в проксималната интерфалангеална), „пръст на граблива птица“ (хиперекстензия в

метатарзофалангеалната става и флексия в проксималната интерфалангеална и дисталната интерфалангиална става), както и изразен свод на стъпалото – „пес кавус“ (хиперекстензия в метатарзофалангеалните стави съчетана с уплътнение на плантарната фасция). Така описаните деформации на стъпалото оформят точки на абнормен натиск<sup>22</sup>. Загубата на сетивност, деформациите на стъпалата и намалената мобилност на ставите довеждат до абнормно биомеханично натоварване. Това, от своя страна, предизвиква формирането на точки с повишен натиск, които са подложени на хроничен стрес и повтарящи се травми на меките тъкани, на което тялото отговаря с уплътняване на кожата и формиране на калус<sup>18</sup>. Образуването на калус е признак за авансирала тежест на ДПНП, като изследвания сочат, че в мястото на формиране на калуса меките тъкани са подложени на 20 пъти по-високо налягане в сравнение с околната тъкан<sup>23</sup>. Те действат като чуждо тяло, което допълнително натоварва меките тъкани и води до подкожни кръвоизливи и потенциално до развитие на улцерации. Пре-улцеративни белези като калуси, мехури или кръвоизливи са надежден предиктивен фактор за бъдещи язви<sup>24</sup>. Каквато и да е първопричината за лезията, продължителното механично натоварване и хронично повтарящият се стрес на меките тъкани, компрометират зарастването на лезии на кожата и по-дълбоките меки тъкани<sup>24</sup>.

### **3.2 Автономна невропатия**

Наличието на автономна дисфункция е доказан рисков фактор за развитие на диабетно стъпало<sup>16, 25</sup>. Периферната автономна невропатия води до т.нар. „автосимпатекомия“, която, при липса на периферна съдова болест и поради намалена способност за вазоконстрикция, води до повишен кръвоток към долните крайници и като резултат - топли, но безчувствени стъпала, с повишен риск от поява на язви<sup>18</sup>. Тежката симпатикусова дисфункция може да доведе до функционално артерио-венозно шънтиране, при което е наблюдавана значително повишена венозна оксигенация в дорзалните вени на стъпалото при лица с анамнеза за язва в миналото<sup>18</sup>. В допълнение, периферната симпатикусова дисфункция води до нарушена судомоторна функция на потните жлези, т.е. изсушаване на кожата на стъпалата, което повишава риска от формиране на калуси и рагади, които могат да станат входна врата за инфекция. Наличието на плантарно разположен калус, при автономна невропатия, значително увеличава риска от поява на язва<sup>19</sup>.

### 3.3 Периферна съдова болест

Добре известна е склонността на захарния диабет към микро и макросъдови увреждания. Наличие на незаздравяваща язва винаги налага оценка на съдовия статус. Периферната съдова болест е основната изява на генерализираната атеросклероза при хората на средна и напреднала възраст. Честотата ѝ в общата популация над 40 – годишна възраст е около 4% и много бързо нараства с годините<sup>26</sup>. Няколко проучвания, търсещи причинно-следствените връзки, водещи до язва на стъпалото, сочат, че в голям процент (до 35%) периферната съдова болест е ко-фактор в патофизиологичния механизъм<sup>27</sup>, докато според проучването EURODIALE (голямо мултицентрово проучване в десет европейски държави) почти половината от участниците са диагностицирани с периферна съдова болест при появата на язва<sup>28</sup>. Такава честота е наблюдавана и в друго проучване<sup>29</sup>. Основната причина за исхемия при захарен диабет е атеросклерозата на големите съдове, която прогресира до артериална оклузия. Атеросклерозата причинява исхемия чрез стеснение на лумена на артериите или оклузия, дължаща се на руптурирала атеросклеротична плака с последваща тромбоза. Критичната исхемия е най-тежката проява на хроничната артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК) и възниква, когато има некроза на тъкан, клиничната изява на която е исхемична болка в стъпалото, исхемична язва или гангрена. ХАНК може да протича безсимптомно и при изявата на симптоми, те могат да варират от клаудикацио интермитенс до критична исхемия. Повечето пациенти, обаче, са асимптомни. Въпреки, че е по-рядката първопричина за поява на язви, наличието на исхемия, в комбинация със захарен диабет, значимо увеличава риска от хронични рани, ампутации, инфекции и сърдечно-съдова смъртност<sup>30,31,32</sup>. Лечението на невро-исхемични язви е значително по-сложно от това на невропатните, поради развилата се микроваскуларна дисфункция, изразяваща се в артерио-венозно шънтиране на кръвта и последваща капилярна исхемия<sup>33</sup>. Доказано е, че ранното диагностициране, съчетано с агресивна и навременна реваскуларизация намалява честотата на ампутации сред лицата с диабетно стъпало<sup>19</sup>.

### 3.4 Други патогенетични фактори

- *Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)*

Захарният диабет е водещата причина за терминален стадий на ХБЗ в САЩ <sup>34</sup>. Хората с диабет и ХБЗ имат по-ранно начало и по-тежко протичане на всички усложнения, свързани с бъбречната патология, в сравнение с хората без диабет <sup>35</sup>. Над 30% от хората със ЗДТ2 имат ХБЗ въз основа на намалена гломерулна филтрация (eGFR <60 ml/min), а при около 20% се наблюдава и албинурия едновременно или отделно от намалената гломерулна филтрация. В резултат на това, според някои автори, може да се счита, че минимум 40% от хората със захарен диабет тип 2 и до 25% от хората със захарен диабет тип 1 имат ХБЗ на база намалена гломерулна филтрация и/или албинурия <sup>36</sup>.

Редица съвременни проучвания установяват връзка между терминалния стадий на ХБЗ и язвите на стъпалата. Това става причина все по-често да се използва терминът „renal foot” (бъбречно стъпало). Някои автори съобщават, че дори ХБЗ III-та степен, както и хемодиализното лечение, значително увеличават риска от развитие на язва, инфекция и прогресията им до ампутация при пациенти със захарен диабет <sup>35, 37, 38</sup>. Поради това, според Boulton и съавтори, може спокойно да се предположи, че пациентите във всеки етап на диабетна нефропатия имат повишен риск от поява на язви по стъпалата <sup>19</sup>. Проучване, включващо пациенти от САЩ и Обединеното кралство, потвърждава тези данни и съобщава за много високо честота на язви на стъпалата при пациенти на хемодиализно лечение, като 46% имат анамнеза за язва в миналото или имат язва към момента на проучването, а 18% вече са ампутирани <sup>39</sup>. По-късно същият екип от изследователи потвърждава, че хемодиализата е независим рисков фактор за поява на язва на стъпалата при пациенти със захарен диабет <sup>40</sup>, като това вероятно е най-рисковата популация <sup>19</sup>.

Натрупаните доказателства в тази насока дават основание терминалната бъбречна недостатъчност да бъде добавена като допълнителен рисков фактор в класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало, публикувана в актуалните препоръки на IWGDF 2019 г. <sup>24</sup>.

- ***Психосоциални фактори***

Има няколко проучвания за психосоциални фактори, съпътстващи язвите на стъпалата и изглежда, че поведението на пациентите до голяма степен не се влияе от абстрактното понятие „изложен на риск“. Ако пациентът не вярва или не разбира, че язвата на стъпалото

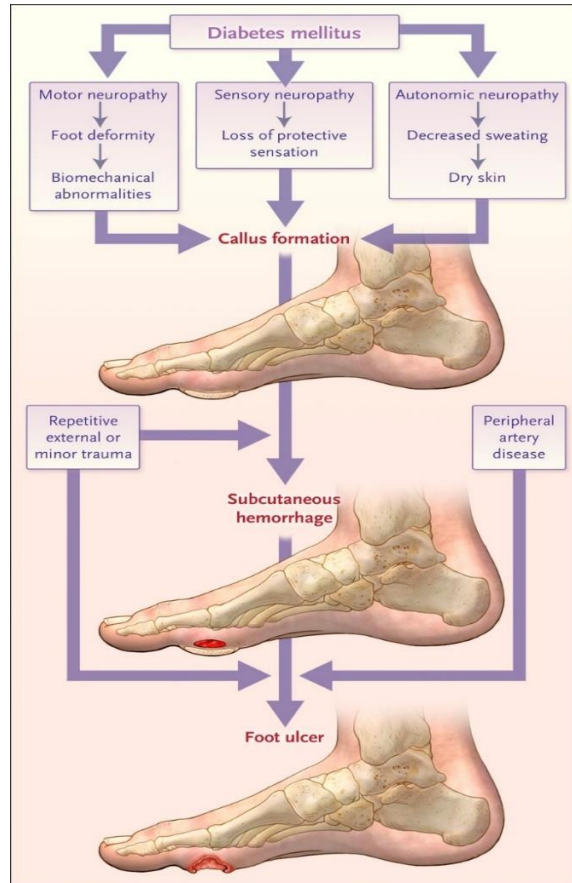
е етап от пътя, водещ до ампутация, то вероятно той не би бил склонен да следва медицински съвети<sup>41</sup>. Нещо повече, проспективно проучване потвърждава, че депресията е предиктивен фактор за поява на първа язва на стъпалото<sup>42</sup>.

- ***Нарушени молекулярни механизми, водещи до развитие на диабетно стъпало***

В търсене на съвременни и адекватни подходи за лечение, множество изследователски екипи фокусират вниманието си върху нарушените молекулярни механизми и възможността за терапевтичното им повлияване. Заздравяването на рани при здрави хора включва серия от припокриващи се събития, започващи с образуване на съсирек, последващо възпаление, формиране на грануляционна тъкан и неоангиогенеза, реепителизация, регенерация на нервните влакна и полагане на извънклетъчен матрикс, формиране на цикатрикс, който впоследствие да бъде реконструиран<sup>43</sup>. Хипергликемията и отлагането на крайни продукти на гликиране компрометира всеки един от изброените етапи при диабетно стъпало: 1) пролонгирана инфламаторна фаза и забавено „превключване“ от възпаление към пролиферация (повишена експресия на проинфламаторният интерлевкин-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ )<sup>44</sup>, локално повишена активност и инфилтрация от макрофаги и левкоцити, намалена апоптоза на активирани Т-лимфоцити, намалено ниво на анти-инфламаторния цитокин IL-10, повишено ниво на transforming growth factor- $\beta$ 3 (TGF- $\beta$ 3))<sup>45</sup>; 2) потисната ангиогенеза (повишена експресия на hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), повишен плазмен азотен оксид (NO), който в такива случаи действа като свободен радикал, намалени нива на растежни фактори - platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), epidermal growth factor (EGF), nerve growth factor (NGF) и IL-8; нарушена синтеза и повишено разграждане на екстрацелуларния матрикс (понижено ниво на transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), IGF-1, PDGF, които стимулират формирането му и повишена активност на матриксните металопроотеинази)<sup>46</sup>; 4) потисната реепителизация (намалено ниво на растежни фактори, цитокини и невропептиди, които обичайно стимулират активността на епителните клетки - TGF $\beta$ 1, IGF-1, PDGF, IL-8, IL-10, IL-15, nerve growth factor (NGF), neurotrophin-3 (NT-3), субстанция P и calcitonin gene-related peptide (CGRP))<sup>47</sup>. Наблюдавана е нарушена експресия не само на множество растежни фактори, но и на техните рецептори, както и някои невропептиди. Много от тези молекулярни фактори често имат

припокриващи се функции и сложни взаимодействия в процеса на заздравяване на рани. <sup>48</sup>,  
49.

**Фиг. 1** Механизъм на развитие на язва при диабетно стъпало по Armstrong и съавтори <sup>4</sup>



По Armstrong и сътр. "Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence" <sup>4</sup>. Язвите при диабетно стъпало често са причинени от хронично повтарящ се натиск върху област, подложена на високо вертикално налягане при пациенти с периферна невропатия. В резултат на деформации на стъпалата, загуба на протективна сетивност, нарушена судомоторна функция и повишено налягане в определени точки на стъпалото, кожата реагира с формиране на калус, който изпълнява ролята на „чуждо тяло“. Хроничното травмиране на подлежащите меки тъкани, намиращи се под калуса, води до подкожен кръвоизлив и развитие на т. нар. хеморагичен калус, водещ до нарушаване целостта на кожата и образуване на язва. Периферната съдова болест, ако е налична, допринася чрез намален кръвоток и хронична исхемия в меките тъкани.

## 4. Класификация на язвите при диабетно стъпало

В зависимост от етиологията и клиничната картина, язвите при диабетно стъпало се разделят на:

- невропатни
- невро-исхемични
- „чисто“ исхемични

Невропатните язви обичайно се появяват по плантарната повърхност на стъпалото или в зони, подлежащи на костни деформации. Исхемичните и невро-исхемичните язви се наблюдават по-често на върха на пръстите или по латералната повърхност на стъпалото. За да се оцени ефективността на терапевтичния подход, както и да се улесни и унифицира комуникацията между различни специалисти, са разработени редица системи за класификация на язвите при диабетно стъпало, до момента са известни 37 на брой, но понастоящем нито една от тях не се е обособила като най-широко използвана, поради редицата им несъвършенства – някои не включват значими рискови фактори, други са обемни, времеемки и трудно приложими в клинична среда. Не всички са добре валидирани и не при всички са изяснени клиничните цели на приложението им<sup>50</sup>. Не се препоръчва използването на нито една от наличните класификации и точкови системи за определяне на индивидуална прогноза при язва на стъпалото.

Представени са най-широко използваните системи за класификация на язвите. Според обновените през 2019 г. препоръки на IWGDF, за характеризиране на язва на стъпалото при човек със захарен диабет, както и за комуникация между специалисти, се препоръчва използване на класификацията SINBAD<sup>51</sup>.

### 4.1 Класификация на Вагнер-Мегит (Wagner-Meggitt).

Класификацията на Вагнер-Мегит е първата по рода си, създадена през 1979 г.<sup>52</sup> и най-широко използвана в миналото. Тя класифицира язвите при диабетно стъпало в зависимост от дълбочината на лезията и наличието на гангрена, но не взема под внимание съществени клинични параметри като исхемия и инфекция<sup>53,50</sup>. Въпреки това, редица проучвания докладват за връзка между по-високите степени на класификацията с ампутации на долен

крайник<sup>54,55, 56</sup>. На Таблица 1 е представена класификацията в оригинален вид.

**Таблица 1.** Класификация на Вагнер-Мегит (Wagner-Meggitt)

Степен	Описание
0	Преулцеративно или постулцеративно състояние
1	Повърхностна язва
2	Язва, пенетрираща до сухожилие или ставна капсула
3	Лезия, включваща по-дълбоки тъкани
4	Гангрена на предната трета на стъпалото
5	Гангрена на цялото стъпало, включваща повече от две трети от него

#### 4.2 Класификация на Тексаския Университет в Сан Антонио - САЩ (University of Texas Classification)

Създадена през 1996 г., това е първата „двуизмерна“ класификация, степенуваща язвите на стъпалата според дълбочината им и стадираща ги в зависимост от наличие на инфекция и исхемия<sup>57</sup>.

**Таблица 2.** Система за оценка на язвите на стъпалата на Тексаския Университет (University of Texas)

Степен/Стадий	0	1	2	3
<b>A</b>	пре или пост-улцеративна лезия, напълно епителизирана	повърхностна рана, необхващаща сухожилие, капсула или кост	рана, пенетрираща до сухожилие или капсула	рана, пенетрираща до кост или става
<b>B</b>	с инфекция	с инфекция	с инфекция	с инфекция
<b>C</b>	с исхемия	с исхемия	с исхемия	с исхемия
<b>D</b>	с инфекция и исхемия	с инфекция и исхемия	с инфекция и исхемия	с инфекция и исхемия

В тази система за оценка не е взета под внимание загубата на сетивност, причинена от ДПНП при пациентите със захарен диабет. Мотивът на авторите е, че по презумция всички пациенти с язва на стъпалото имат ДПНП и добавянето на този фактор не би допринесло с

нищо за класификацията <sup>53</sup>.

Някои проучвания сочат, че по-високите степени от Класификациите на Вагнер-Мегит и на Тексаския Университет са по-добри предиктори на ампутации на долни крайници спрямо останали <sup>55</sup>. Според други автори, класификацията на Университетът в Тексас е с по-добра предиктивна стойност за изход от състоянието спрямо системата Вагнер-Мегит <sup>58</sup>, а надеждността ѝ е сравнима с тази на PEDIS и SINBAD <sup>59</sup>. Още редица проучвания доказват връзка между по-високите степени и стадии на класификацията с по-лоша прогноза <sup>54, 55, 60</sup>.

#### **4.3 Класификация „Перфузия, размер, дълбочина, инфекция и сетивност” (Perfusion, extent, depth, infection, and sensation – PEDIS)**

Създадена от IWGDF през 2003 г. <sup>61</sup>, за целите основно на проспективни проучвания <sup>60</sup>, тя оценява пет характеристики на язвите на стъпалата – перфузия, размер, дълбочина, инфекция и сетивност. Опростена версия на класификацията е представена на Таблица 3.

**Таблица 3.** Класификация „Перфузия, размер, дълбочина, инфекция и сетивност” (PEDIS)

Степен	Перфузия	Размер	Дълбочина	Инфекция	Сетивност
1	Без ПСБ	Интактна кожа	Интактна кожа	Няма	Без ЗС
2	ПСБ, без критична исхемия на крайника	< 1 cm <sup>2</sup>	Повърхностна лезия	Повърхностна	ЗС
3	Критична исхемия на крайника	1-3 cm <sup>2</sup>	Пенетрира до фасция, мускул, сухожилие	Абсцес, фасциит, септичен артрит	
4		> 3 cm <sup>2</sup>	Пенетрира до кост или става	Системна инфекция	

Легенда: ПСБ – периферна съдова болест; ЗС – загуба на сетивност.

#### **4.4 Класификация „Локализация, исхемия, невропатия, бактериална инфекция, площ и дълбочина“ (Site, ischaemia, neuropathy, bacterial infection, area, and depth – SINBAD)**

Тази класификация е предназначена предимно за извършване на медицински одит на популации от пациенти със захарен диабет и язва на стъпалото. Тя оценява състоянието чрез точкова система в зависимост от наличието или липса на 5 критерия - липсващ критерий - 0 точки или присъстващ - 1 точка <sup>62</sup>. Критериите включват: локализация, като язва в предната трета на ходилото не получава точка, а язва в средна или задна трета - 1 точка; палпируеми пулсации на поне една артерия на стъпалото - 0 точки, спрямо клинични данни за периферна съдова болест - 1 точка; Загуба на сетивност (оценена с помощта на Невротип или 10 g монофиламент) – съхранена (0 точки) спрямо загубена (1 точка); бактериална инфекция, оценена с помощта на обединената класификация на IDSA/IWGDF, отсъстваща (0 точки) или налична (1 точка); Площ по-малка от 1 cm<sup>2</sup> - 0 точки, спрямо площ  $\geq 1$  cm<sup>2</sup> - 1 точка; Дълбочина, ограничено до кожа и подкожие - 0 точки, спрямо по-дълбоко - 1 точка <sup>60</sup>.

Тази система е избрана за извършване на медицински одит на пациентите със захарен диабет и диабетно стъпало в Обединеното Кралство. В годишния доклад на National Diabetes Foot Care Audit (NDFCA) през 2018, извършен според данните на над 19 000 пациенти с диабетно стъпало, е посочено, че по-висок резултат по системата SINBAD се асоциира с по-малка вероятност за оцеляване и ремисия на язвата в следващите 12 до 24 седмици <sup>63</sup>.

#### **4.5 Класификация „Дълбочина на язва, Ишемия, Инфекция“ (Wound depth, ischaemia, and foot infection – WIFI)**

Разработена през 2014 г., това е най-съвременната и една от най-детайлните класификации, чийто фокус е върху оценката на риска от голяма ампутация или необходимостта от реваскуларизация в рамките на 1 година. Целта ѝ е да предостави по-прецизно описание на патологията, в частност на съдовия статус, и да служи като ръководство за последващо лечение <sup>64</sup>. Членовете на Комитета на Съдовите Хирурзи в Съединените Американски Щати създават възможни комбинации от фактори, служещи като предиктор за изход от състоянието и оценяващи риска от ампутация в рамките на 1 година <sup>64</sup>. Оценка на тежестта на инфекцията се прави чрез обединената класификация на IDSA/IWGDF. На Таблица 4 е представена класификацията в сбит вид.

**Таблица 4.** Класификация „Дълбочина на язва, Ишемия, Инфекция“ (WIFI)

Степен	Лезия	Ишемия			Инфекция По IDSA/IWGDF
		ABI	TcPO <sub>2</sub> измерено на пръст	Систолично налягане на глезен	
<b>0</b>	Без язва или гангрена	≥ 0.8	≥ 60 mmHg	> 100 mmHg	Без инфекция
<b>1</b>	Малка язва, без гангрена	0.6 – 0.79	40-59 mmHg	70-100 mmHg	Лека инфекция
<b>2</b>	Дълбока язва или гангрена ангажираща пръстите	0.4 – 0.59	30-39 mmHg	50-70 mmHg	Средно тежка инфекция
<b>3</b>	Обширна язва или гангрена	≤ 0.39	< 30 mmHg	< 50 mmHg	Тежка/Системна инфекция

Класификацията е използвана в редица проучвания, в които е доказана предиктивната ѝ стойност по отношение на времето за зарастване на лезията <sup>65,66</sup>, риска от ампутации <sup>67</sup>, големи разходи за лечение на пациенти с висока степен от класификацията <sup>68</sup>.

#### 4.6 Други класификации

Съществуват още редица класификации на язвите при диабетно стъпало, които, обаче, се използват по-рядко, някои основно в клиничната практика на големи специализирани центрове за лечение само на местно ниво.

- Класификация на Кингс Колидж (King’s College classification) - тази система за класификация, разработена от Kings College във Великобритания, е опростена, съдържа пет стадия - от здраво стъпало до некроза. Използва се предимно в Обединеното Кралство <sup>53</sup>.
- Класификация на Van Acker/Peter-Riesch (VA/P classification) – тя е модифицирана версия на системата на Тексаския Университет. Също използва двуизмерна матрица, която оценява дълбочината на лезията във вертикалната ос и характеристиките на стъпалото в хоризонталната. Освен това в различни нюанси на сивото е представена прогнозата за изход от състоянието <sup>60</sup>.
- Класификация „Размер (площ, дълбочина), сепсис, артериопатия и денервация“ (Size

[area, depth], sepsis, arteriopathy, and denervation) – създадена е с цел лесно запомняне на петте ключови компонента – размер на лезията, наличие на системна инфекция, периферна съдова болест и ДПНП. Всеки от тези компоненти е подразделен на четири категории, 0–3. Системата е проектирана да се използва в натоварена клинична практика, без да е необходимо специализирано оборудване <sup>60</sup>.

## **5. Значение на диабетното стъпало**

В началото на 21-ви век проблемът диабетно стъпало, макар и предотвратим, представлява една от най-честите причини за хоспитализация в развитите страни. Смъртността след ампутация на долен крайник, в рамките на 5 години, надвишава 70%, а при пациентите на хемодиализно лечение, в рамките на 2 години, е около 74%. Пациентите, преживели язва на стъпалото, се отличават с два пъти по-висок риск от смъртност в сравнение с хората със захарен диабет, без диабетно стъпало <sup>4</sup>.

Не случайно през 2005 г. Международната Диабетна Федерация, осъзнавайки глобалното значение на проблема диабетно стъпало, създава кампанията „put feet first“, която през следващата една година е фокусирана към повишаване на осведомеността и подчертаване на проблема с ампутациите сред пациентите със захарен диабет. През същата година Lancet посвещава цял брой на проблемите с диабетното стъпало <sup>3</sup>. През 2017 г. IDF продължава работата си в тази насока като публикува своите практически препоръки за превенция и лечение на диабетно стъпало <sup>7</sup>.

## **II. Превенция на диабетно стъпало**

### **1. Скрининг и оценката на риска от диабетно стъпало**

Диабетното стъпало се характеризира с висока заболеваемост, смъртност и големи разходи за здравната сиситема. Годишната честота на язви се увеличава значително за сметка на рецидиви. Според някои проучвания, най-силният предиктор за развитие на язва е наличието на такава в миналото, като годишната честота на новопоявила се язва или рецидив при такива пациенти, е между 58% и 83% при липса на мерки за превенция (използване на терапевтни обувки и стелки) <sup>69</sup> и между 30 % и 50% при провеждане на такава <sup>4,70,71</sup>. Профилаксиката на тези язви е от първостепенно значение за намаляване на броя пациентите с този проблем, подобряване на качеството им на живот и намаляване на икономическата тежест, която оказва лечението на диабетното стъпало. Ето защо, скринингът за диабетно стъпало е ключов компонент от систематичните и мултидисциплинарни грижи, които изискват хората със захарен диабет, а неизпълнението може да има сериозни последици. Освен това, навременна оценка на риска и насочена грижа за стъпалата спестява значими разходи на здравната система. Въпреки това, скринингът за диабетно стъпало все още повсеместно се пренебрегва.

Не всеки човек със захарен диабет е изложен на риск от поява на язви по стъпалата. Основните рискови фактори включват загуба на протективна сетивност, деформация на стъпалото, периферна съдова болест и/или анамнеза за язва или ампутация на някакво ниво <sup>4,70</sup>. Според практическите препоръки на IDF, всеки човек със захарен диабет трябва да бъде подложен на скрининг и поставен в съответната рискова категория като неизменна част от подхода за профилактика и лечение на захарен диабет <sup>7</sup>.

Превенцията би била успешна само при ранна идентификация на лицата в риск. Според препоръките на Американската Диабетна Асоциация (ADA), IDF, IWGDF при всеки човек с диабет трябва да се направи оценка на предразполагащите фактори за развитие на язва, поне веднъж годишно за нискорискови пациенти и на по-кратки интервали в зависимост от рисковата категория <sup>72,7,73</sup>. Концепцията за скриниране поне веднъж годишно се е зародила още през 1990 г., като принципите на това проследяване се базират на идентификация на ранните белези на увреждане на стъпалата и ранно предприемане на мерки за лечение, за да се предотврати прогресия.

Базиран върху наличните до момента научни доказателства, работна група към ADA създава документ, в който се описва минимумът от мерки за годишен скрининг на лицата в риск от диабетно стъпало <sup>72</sup>. Първата и вероятно най-важната стъпка от него е премахването на обувките и чорапите при преглед на всеки пациент със захарен диабет и много внимателна проверка и на двете стъпала, включително между пръстите. При много лица ДПНП може да бъде идентифицирана само чрез това просто клинично наблюдение, като се търсят характеристики като стопяване на малките мускули на стъпалата, деформации на пръстите, изпъкване на метатарзалните глави, болки по протежение дорзално на стъпалото, суха кожа и формиране на калуси <sup>72</sup>. На Таблица 5 са представени главните компоненти, които трябва да включва ежегодният скрининг на стъпалата при лица със захарен диабет.

От съществено значение за ефективната работа по превенция и лечение на усложненията на стъпалата при захарен диабет е мултидисциплинарният подход, като екипът трябва да включва диabetолози, ортопеди и съдови хирурзи, подиатристи, медицински сестри, провеждащи обучения на пациенти, физиотерапевти, специалисти по протезиране и други. Ефективността на мултидисциплинарния екип е демонстрирана в проучване от Обединеното Кралство, в което се докладва, че след създаването на такъв екип големите ампутации за 11-годишен период на проследяване са намалели с 62% <sup>74</sup>.

**Табл 5.** Главни компоненти на ежегодния скрининг на стъпалата при лица със захарен диабет по Boulton и сътрудници <sup>72</sup>

<b>Преглед</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доказателство за язва в миналото</li> <li>• Форма на стъпалата</li> <li>• Проминиращи метатарзални глави/“пръсти на граблива птица“</li> <li>• Халукс валгус</li> <li>• Отслабване на мускулатурата</li> <li>• Стъпало на Шарко</li> <li>• Дерматологичен статус</li> <li>• Наличие на калуси</li> <li>• Наличие на еритем</li> <li>• Наличие на отоци</li> </ul>
----------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие на онихомикоза</li> </ul>
<b>Неврологична оценка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка на сетивността със Semmes-Weinstein 10 g монофиламент</li> <li>• Праг на възприемане на вибрации с 128 Hz камертон</li> <li>• Оценка на сетивността чрез убождане</li> <li>• Сухожилни рефлекс</li> </ul>
<b>Оценка на съдовия статус</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Палпация на периферни пулсации</li> <li>• Индекс глезен/предмишница, ако е необходимо</li> <li>• Доплер сонография, ако е необходимо</li> </ul>

## 2. Методи за оценка на основните рискови фактори

Според експертните препоръки<sup>72, 73</sup>, минимумът диагностични процедури за ежегодно проследяване на пациентите със захарен диабет, дори тези с много нисък риск от поява на язва на стъпалата, трябва да включва:

- Детайлна анамнеза за предишна ампутация, язва, клаудикацио интермитенс
- Загуба на сетивност на стъпалата оценена скринингово чрез Semmes-Weinstein 10 g монофиламент или Ипсуич тест
- Съдов статус: палпация на пулсациите на периферните артерии – a. dorsalis pedis и a. tibialis posterior двустранно

### 2.1. Анамнеза

Детайлната анамнеза е основен, но не единствен, компонент от оценката на риска от диабетно стъпало, като нейни ключови компоненти са предишна язва на стъпалото или ампутация. Също така и насоченото търсене на клинични симптоми на ДПНБ и ПСБ, нарушено зрение, хемодиализно лечение, оплаквания от клаудикацио интермитенс, забавена скорост на вървене и лесна умора на стъпалата. Тютюнопушенето би следвало да се регистрира, тъй като е допълнителен рисков фактор не само за съдови заболявания, но и

за невропатия<sup>20,72</sup>.

## 2.2 Оценка за ДПНП и загуба на сетивност на стъпалата

ДПНП е един от водещите фактори по пътя към улцерация при диабетно стъпало<sup>4</sup>. Според съвременните препоръки, обаче, клиничният преглед е предназначен да идентифицира не просто ДПНП, а загубата на протективна сетивност, резултат от нея<sup>73</sup>. Известни са пет клинични, лесно изпълними теста за оценка на сетивността при ДПНП (изследване за допир и натиск със Semmes-Weinstein 10 g монофиламент; праг на вибрационен усет с камертон по Rydel-Seifer 128 Hz или биотезиометър; изследване с убождане по дорзалната повърхност на палеца, сухожилни рефлекс; температурна дискриминация), всеки от тях доказал ефективността си при проспективни проучвания, но настоящото експертно схващане е, че за скринингова оценка на сетивността е достатъчно изпълнението на теста със Semmes-Weinstein 10 g монофиламент задължително, плюс един от по-горе изброените<sup>72</sup>. Препоръчва се използването на следните клинични тестове за оценка на функцията на малките и големи фибри, както и сетивността при ДПНП<sup>20</sup>:

- Оценка на функцията на малките фибри: тест с убождане или тест за температурна дискриминация
- Оценка на функция с големи фибри: вибрационен усет или 10 g Semmes-Weinstein монофиламент
- Оценка на протективната сетивност: тест с 10 g Semmes-Weinstein монофиламент

Според препоръките на експерти от ADA и работна група сформирани към нея, както и на IWGDF, се насърчава използване на Semmes-Weinstein 10 g монофиламент за скринингова оценката усета за допир и натиск при ДПНП поне веднъж годишно<sup>20, 24, 72, 75</sup>, като скринингът за ДПНП е удачно да започне още при установяване на ЗДТ2 и 5 години след установяване на ЗДТ1<sup>20</sup>.

Скринингът за сензорна загуба със Semmes-Weinstein 10 g монофиламент е широко използван в световен мащаб и неговата ефикасност в това отношение е потвърдена от редица проучвания<sup>76,77</sup>. Загуба на способността да се усети натиска от 10 g монофиламент в една или повече анатомични точки на плантарната повърхност на стъпалото се свързва със загуба

на функция на големите фибри <sup>72, 20</sup> и според проспективни проучвания, това е силен индикатор за опасност от поява на язва <sup>78,79</sup>. Според последните препоръки на IWGDF, силно се насърчава използването на монофиламент, като за оценка на сетивността той се поставя на три симетрични точки (плантарно на палеца, I-ва и V-та метатарзофалангелана става) на двете стъпала, за не повече от 2 секунди <sup>73</sup>, докато в препоръките на ADA монофиламентът е добре да се поставя на поне 4 различни плантарни точки на двете стъпала (I-ва, III-та и V-та метатарзална глава и дисталната повърхност на палеца) <sup>72</sup>.

Недостатък на метода е, че монофиламентите губят способността си за огъване, след като са били използвани няколко пъти в един и същ ден, или за постоянно след продължителна употреба. Тогава може да се говори за т.нар. „умора на монофиламента“ <sup>76</sup>. Препоръчва се той да не се използват през следващите 24 часа след оценка на 10-15 пациенти и да бъде заменен след използването му при 70-90 пациенти <sup>73</sup>.

### **2.3 Оценка на съдовия статус**

Препоръчва се ежегодно изследване в насока периферна съдова болест на всеки пациент със захарен диабет, дори при липса на язва на стъпалото, като това трябва да включва поне снемане на детайлна анамнеза и палпация на периферни пулсации на артериите <sup>80</sup>. Тази препоръка е в съответствие с други публикувани насоки за справяне с периферната съдова болест при пациенти с диабет <sup>20, 81, 82, 83</sup>. Палпацията на периферните пулсации трябва да представлява ключова стъпка от клиничния преглед, въпреки това, наличието на осезаеми пулсации на долните крайници не винаги изключва наличие на периферна съдова болест. В такива случаи се препоръчва скринингово изследване чрез изчисляване на индекса глезен-ръка <sup>20, 80</sup>. Трябва да се има предвид, обаче, че ДПП в комбинация с медиокалциноза на артериите и периферни отоци могат да маскират налична периферна съдова болест <sup>84, 85</sup>. Тези фактори биха могли да затруднят провеждането на скрининговото изследване и да компрометират резултатите от индекса глезен-ръка и пръст-ръка (toe/brachial index) <sup>86</sup>. В такъв случай, диагностичното уточняване трябва да продължи с други, нескринингови методи – Доплер сонография или ангиография <sup>20</sup>.

Предвид голямата честота на периферната съдова болест при лица с захарен диабет, ADA препоръчва изследване на индекса глезен-ръка при всички лица със захарен диабет и

симптоми или белези на периферна съдова болест <sup>20</sup>.

### **3. Допълнителни рискови фактори**

Ключовите рискови фактори, довеждащи до появата на язва са ДПНП с автономната невропатия, периферната съдова болест, деформации на стъпалата и анамнезата за предходна язва или ампутация, а отсъствието им означава, че пациентът не е изложен на риск от поява на язва на стъпалото <sup>87</sup>. Представени са описаните до момента второстепенни рискови фактори, които допринасят в патофизиологичния процес и би следвало да се вземат предвид при превенцията на диабетното стъпало.

Смята се, че комбинацията от моторна невропатия, диабетна кейроартропатия с ограничена мобилност на ставите и нарушена походка при захарен диабет увеличават риска от поява на невропатни язви чрез деформиране структурата на стъпалото („пръсти на граблива птица“; проминаращи глави на метатарзалните кости, пес кавус и отслабване на малките мускули на ходилото) <sup>18</sup>. Всяка деформация на стъпалото, съчетана с вече изброените рискови фактори, допълнително увеличава риска от поява на язва. Деформациите по типа на „граблива птица“ са често срещани при пациентите с ДПНП, което води до повишено налягане в областта на главите на метатарзалните кости, а това от своя страна може да доведе до нарушение целостта на меките тъкани и кожата поради хронично повтарящ се натиск в област с намалена чувствителност <sup>19</sup>.

Водещи специалисти в областта, в своите трудове описват други, значими рискови фактори, като например анамнестичните данни за вече преживяна язва или някакво ниво на ампутация <sup>19</sup>. Годишната честота на реулцерация сред тази категория хора възлиза на 40-50% в рамките на 1 година, достига до 60% в следващите 3 години и до 65% в следващите 5 години <sup>4</sup>. Поради тази причина за тези пациенти все повече се смята, че са в ремисия, отколкото трайно излекувани. Изглежда причините за толкова високата честота на рецидиви са както чисто биологични, така и поведенчески. На първо място – трайно отстраняване на факторите довели до появата на язва, като ДПНП, деформации на стъпалото, повишено плантарно налягане и периферна съдова болест, обикновено не е възможно, въпреки че структурата на стъпалото и кръвоснабдяването му до известна степен може да се подобри чрез хирургически интервенции; такива процедури, обаче, не повлияват ДПНП, която е

главният патогенетичен механизъм при улцерация<sup>18</sup>. Следователно, лечението на лезията само по себе си не отстранява подлежащите рискови фактори. На второ място – лицата със загуба на сетивност, при които липсват алармиращите симптоми за увреда на тъканта могат да пренебрегнат необходимите превантивни мерки, като например носенето на подходящи обувки и стелки<sup>88</sup>. На трето място – непосредствено след заздравяването на лезията тъканта, формираща цикатрикс обикновено е слаба и лесно ранима, в този период също е необходимо носене на терапевтични обувки, което често се пренебрегва<sup>4</sup>. Освен това, установено е, че след заздравяване на язва на стъпалото, много пациенти смятат, че вече нямат проблем и допълнителни мерки не се налагат<sup>89</sup>. Всички тези биологични и поведенчески фактори се комбинират, увеличавайки риска от рецидив на язвата. Според проучването ADFC съществени рискови фактори за ремисия на язвата и появата на нова, са дислипидемията, анамнеза за язва или ампутация в миналото, наличието на калуси давността на захарния диабет<sup>90</sup>.

Що се отнася до антропометричните показатели и връзката им с изява на язви е установена по-висока честота на диабетно стъпало, резултат от ДПНП със загубена сетивност, сред индивиди с по-висок ръст<sup>91, 92, 93, 94</sup>. Патогенезата на тази връзка не е напълно изяснена, но се предполага, че един от водещите фактори е дължината на периферните нерви. По-голямата дължина на нерва предполага по-голяма повърхност на аксона, податлива към локални увреждащи агенти, като например крайни продукти на гликирането, които могат да нарушат проводимостта му по цялата дължина. За регенерация на по-дългите нерви е необходимо и повече време<sup>95</sup>. Алтернативно обяснение би било повишеното хидростатично налягане, което изпитват долните крайници в изправено положение при по-високите хора. В допълнение, напредналата възраст и голяма давност на захарния диабет се свързват със загуба на компенсаторни реакции на малките кръвоносни съдове при повишено налягане<sup>93</sup>.

Наблюдавано е, че по-голямото телесно тегло и обиколката на талията увеличават риска не само от захарен диабет тип 2, но и от диабетно стъпало<sup>94</sup>, въпреки че според някои автори липсва връзка между индекса на телесна маса (ИТМ) и риска от развитие на диабетно стъпало<sup>91</sup>. В противовес на това, други автори съобщават за значимо по-нисък среден ИТМ при хора с диабетно стъпало, гангрена или ампутация<sup>96,97</sup>.

Смята се, че мъжкият пол е самостоятелен рисков фактор, в западните страни мъжкият пол се свързва с 1,6-кратно увеличение на риска от поява на язва на стъпалото<sup>10,94</sup>. Докладвано е, че пациентите с микроваскуларни усложнения, в частност диабетна нефропатия и ретинопатия имат повишен риск от развитие на язва на стъпалата<sup>18</sup>. Според редица проучвания диабетната ретинопатия и последващите я нарушение на зрението и слепота също са предиктори и рискови фактори за травми и поява на язви по стъпалата<sup>98,99,97,72</sup>.

Според проучването The North-West Diabetes Foot Care Study рискът от язви и ампутации се увеличава от два до четири пъти както с възрастта, така и с давността на захарния диабет<sup>10</sup>, което е потвърдено и от друг изследователски екип<sup>94</sup>.

Ролята на лошият гликемичен контрол в патогенезата на диабетното стъпало е добре описана, според проучването The Seattle Diabetic Foot Study гликираният хемоглобин е добър предиктор за поява на първа язва, но не използван самостоятелно<sup>77</sup>, както и, че е самостоятелен рисков фактор за рецидив на язви<sup>100</sup>. Според Meigs и сътрудници, лошият гликемичен контрол увеличава два пъти риска от поява на лезии на стъпалата<sup>101</sup>. Някои автори смятат, че гликемичният контрол е индиректен показател за ангажираността на пациента със здравословното му състояние, в това число и грижата за стъпалата, т.е., тези, които пренебрегват контрола на кръвната захар е по-вероятно да не спазват препоръките за грижа за стъпалата, с които да се предотврати развитието на язви<sup>18</sup>.

В проучване на екип китайски изследователи е установено по-високо серумно ниво на пикочна киселина при жени, като такава тенденция не е наблюдавана при мъжкия пол. Това им дава основание да предполагат, че хиперурикемията е независим рисков фактор за развитие на диабетно стъпало при жени<sup>102</sup>. Механизмът, по който пикочната киселина оказва влияние за развитие на язви, е все още неясен. Описана е връзка между повишеното серумно ниво на пикочна киселина и ДПНП<sup>103</sup>, един от основните рискови фактори за улцерация. Предполага се, че хиперурикемията може би допринася за появата на язви чрез предизвикване на ендотелна дисфункция - инхибира синтеза на азотен оксид и активира ренин-ангиотензин системата, а това да довежда до периферна съдова болест<sup>104</sup>, другият основен рисков фактор.

Използвайки модел за причинно-следствена връзка е установено, че комбинация от два или повече от ключовите и второстепенни рискови фактори може да доведе до поява на язва,

например – ДПНП, деформация и травма е и най-честата описвана триада водеща до лезии на стъпалата <sup>27</sup>. Отокът и исхемията също са често срещани компоненти. Други прости примери за двукомпонентни причини за язви са загуба на сетивност и механична травма (като продължително изправено стоене, носене на твърде тесни обувки) или невропатия и термична травма (напр. стъпване по гореща повърхност или потапяне на стъпалата в трърде гореща течност) <sup>19</sup>. Голямо индийско проучване сочи, че неподходящите обувки са най-честата причина за травма на стъпалата (до 20% от случаите) <sup>105</sup>. Друга докладвана комбинация от рискови фактори е ДПНП съчетана с химическа травма – неправилна употреба на пластири за премахване на кожни образувания <sup>19</sup>.

Пациентите със захарен диабет остават с висок риск от поява на лезии на стъпалата дори след успешна трансплантация на бъбрек, панкреас или комбинирана панкреас-бъбречна трансплантация и постигната трайна нормогликемия <sup>106, 107</sup>. Вероятната причина за това е, че големите рискови фактори персистират, макар и при подобрен гликемичен контрол и бъбречна функция.

#### **4. Класификации за оценка на риска от диабетно стъпало**

Въз основа на редица проучвания са разработени и редица системи за класификация и стратификация на риска, които до момента показват сходни диагностични и прогностични резултати <sup>108</sup>. Въпреки популярността им, проучванията за тяхната употреба и предиктивната им стойност са малко.

Разделянето на пациентите в рискови групи на базата на налични рискови фактори е практически подход за ранно установяване на високорисковите пациенти и приоритетно вземане на мерки за превенция на появата на първа язва или рецидив. Известни са няколко системи за оценка на риска, разработени от групи от експерти в областта на базата на литературни обзори или изследователски колективи със собствени проучвания. До момента е известно само едно проучване, което сравнява препоръките за лечение и превенция на диабетно стъпало на локално ниво (Австралийски съюз, Нова Зеландия и някои страни от източна Азия) с препоръките на IWGDF, установяващо само частично сходство по отношение препоръките за превенция <sup>109</sup>. Тези разлики вероятно се дължат на различни методологии, използвани при разработването им, както и някои регионалните различия на

здравните системи и достъпа до медицински услуги.

#### **4.1 Класификация за оценка на риска от диабетно стъпало на Международната Работна Група за Диабетно стъпало (IWGDF)**

Тази сиситема за стратификация е създадена чрез литературен обзор от международна група експерти през 1999 г.<sup>110</sup> и използва основни рискови фактори като ДПНП, периферна съдова болест, деформации на стъпалата и анамнеза за язва или ампутация в миналото за оценка на риска от поява на язва на стъпалото при пациенти със захарен диабет. Те препоръчват използването на Semmes–Weinstein 10 g монофиламент, 128-Hz камертон и/или памучен тампон за откриване на ДПНП, оценка на съдовия статус чрез палпация на периферни артерии и при необходимост изчисляване на индекс глезен-ръка, както и индивидуални интервали на проследяване за пациентите в риск в зависимост от рисковата категория<sup>111</sup>. До момента липсва проучване, което да оценява ефективността от препоръчаните интервали на проследяване на лицата в риск.

През 2001 г. са препоръчани известни промени - Peters и сътрудници предлагат промяна в рискова категория 3 - разделяне на пациенти с анамнеза за язва на стъпалото от анамнеза за ампутация<sup>112</sup>. През 2008 г. Lavery и съавтори, в своето проучване, включват посочената промяна в системата за стратификация и я модифицират като предлагат подразделяне на рискова категория 2<sup>23</sup>. През 2015 г. са публикувани препоръките за превенция на язви по стъпалата при пациенти в риск на IWGDF, където ДПНП е задължителен рисков фактор, а липсата на такава поставя лицето в много нисък риск от поява на язва<sup>113</sup>. В обновените през 2019 г. препоръки на групата, в системата за стратификация е направено съществено уточнение – в рискова категория 1 биват поставени лицата със загуба на сетивност на стъпалата в резултат на ДПНП, а тя отпада като самостоятелен рисков фактор<sup>24</sup>. Загуба на сетивност на стъпалата е дефинирана като невъзможност да се усети лек натиск, т.е. натискът упражняван при използването на Semmes–Weinstein 10 g монофиламент<sup>1</sup>. Препоръчва се скринингова оценка на сетивността на стъпалата да се прави с един от следните методи: Semmes–Weinstein 10 g монофиламент, 128-Hz камертон или тест за тактилно усещане, т. нар. Ипсуич тест, а на съдовия статус чрез палпация на периферни артерии и при необходимост изчисляване на индексът глезен-ръка. В резултат на натрупване

на достатъчно доказателства, в препоръките за превенция на диабетно стъпало на IWGDF от 2019 година, терминалният стадий на бъбречно заболяване е добавен като самостоятелен рисков фактор, т.е лице със загубена сетивност на стъпалата или периферна съдова болест, в комбинация с терминален стадий ХБЗ автоматично попада във високорискова категория 73, 24, 114.

В Таблица 6 е представена еволюцията и предлаганите промени в рисковите категории на системата за стартификация на риска на IWGDF.

**Таблица 6.** Промени и препоръки за промени в системата за стартификация на риска от диабетно стъпало на IWGDF от 2000 г. до 2019 г.

<b>Класификация за оценка на риска на Международната Работна Група за Диабетно стъпало</b>									
1999 г.		2001 г.		2008 г.		2015 г.		2019 г.	
РК 0	Без ДПНП	РК 0	Без ДПНП	РК 0	Без ДПНП или ПСБ	РК 0	Без ДПНП	РК 0	Без ДПНП и ПСБ
РК 1	ДПНП	РК 1	ДПНП без ДС или ПСБ	РК 1	ДПНП без ДС или ПСБ	РК 1	ДПНП	РК 1	ЗС или ПСБ
РК 2	ДПНП и/или ДС или ПСБ; и/или анамнеза за язва или ампутация	РК 2	ДПНП и ДС или ПСБ	РК 2А  2Б	ДПНП и ДС, без ПСБ  ПСБ	РК 2	ДПНП с ПСБ и/или ДС	РК 2	ЗС+ПСБ или ЗС+ДС или ПСБ+ДС
РК 3	Анамнеза за язва или ампутация	РК 3	Анамнеза за язва или ампутация	РК 3А  3Б	Анамнеза за язва  Анамнеза за ампутация	РК 3	ДПНП и анамнеза за язва или ампутация	РК 3	ЗС или ПСБ и един или повече от следните критерии: Анамнеза за язва; анамнеза за ампутация; терминален стадий ХБЗ

Легенда: РК – рискова категория; ДПНП – диабетна полиневропатия; ДС – деформации на стъпалата; ПСБ – периферна съдова болест; ЗС – загуба на сетивност на стъпалата; ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

#### 4.2 Други, по-рядко използвани, системи за оценка на риска от диабетно стъпало:

- **Скала за оценка на риска на Шотландската Междууниверситетски Мрежа за препоръки за оценка на риска при диабетно стъпало (Scottish Intercollegiate Guideline Network Risk Assessment)** <sup>115</sup>

Тази система за стратификация е създадена от мултидисциплинарна група чрез литературен обзор през 2001 година, като 5 години по-късно претърпява леки промени и е външно валидирана. Тя разделя лицата на такива с нисък риск от поява на язва (без рискови фактори, без загуба на сетивност, без периферна съдова болест, без други рискови фактори); лица със среден риск (наличие на един рисков фактор (загуба на сетивност или периферна съдова болест) и лица с висок риск (лица с анамнеза за язва в миналото или ампутация или два или повече рискови фактора – загуба на сетивност или периферна съдова болест с формиране на калус или деформации на стъпалата). Голямо проспективно проучване изтъква, че основното качество на тази система за стратификация е да се идентифицират лица с много нисък риск от развитие на язва на стъпалото - пациентите с нисък риск имат 99,6% вероятност да не развият язва на стъпалото по време на проследяване (период от 1.7 години) <sup>116</sup>.

- **Модифицирана класификация на Американската Диабетна Асоциация (ADA) за оценка на риска от диабетно стъпало** <sup>72</sup>.

Създадена чрез литературен обзор, предложената от ADA класификация на риска за развитие на диабетно стъпало в първоначалния си вид поставя във висока рискова категория всяко лице с ДПНП, периферна съдова болест, деформация, анамнеза за язва или ампутация. По-късно, през 2008 г., е предложена модификация, която взема предвид същите рискови фактори, но чрез прогнозен кумулативен риск. Тя разделя лицата на 4 рискови категории (с много нисък риск, нисък, среден и висок риск), от които зависи честота на проследяване. Пациентите в много ниска рискова категория имат съхранена сетивност и нямат периферна съдова болест, те обикновено не се нуждаят от допълнителни мерки освен обучение за грижа за стъпалата и ежегоден преглед. Пациентите със загубена сетивност и/или деформации на

стъпалата биват поставяни в рисковата категория 1, която подлежи на проследяване на всеки 3–6 месеца. Рисковата категория 2 се характеризира с наличие на загубена сетивност и периферна съдова болест, а към рисковата категория 3 спадат пациенти с преживяна ампутация или язва в миналото. Препоръчва се лицата в рисковите категории 1 и 2 да бъдат проследявани от общопрактикуващ лекар или специалист, докато тези от категориите 2 и 3 да бъдат насочвани към подиатрист или специализирана клиника <sup>19</sup>.

- **Система за стратификация на риска на Тексаския Университет - University of Texas Foot Risk Stratification (UTFRS) <sup>96</sup>**

Тази система е създадена в проучването на Lavery и сътрудници през 1998 г. <sup>96</sup> чрез анализ на рисковите фактори при 213 участници. Тя включва 4 рисковите категории: съхранена сетивност (категория 0); загуба на сетивност при липса на деформации и липса на анамнеза за язви в миналото или ампутации (категория 1); загуба на сетивност с деформации, но без анамнеза за язва или ампутация (категория 2); и загуба на сетивност, деформация и анамнеза за язва или ампутация (категория 3). Системата не е добила популярност и понастоящем не се използва за клинични и изследователски цели.

- **Система за стратификация на риска от диабетно стъпало на Воуко и сътрудници.**

Подобно на системата UTFRS, тази система за стратификация е разработена в проучване, което проследява проспективно 1285 лица в продължение на повече от 3 години с цел прогнозиране на появата на язва на стъпалото чрез оценка на известната клинична информация за лицата <sup>77</sup>. Чрез регресионен анализ е оценена връзката между изходно изследвани показатели и появата на язва на стъпалото, на базата на които е разработена формула за изчисление на коефициент:

Резултат =  $HbA1c \times 0.0975 + 0.7101 \times (\text{диабетна невропатия}) + 0.3888 \times (\text{нарушено зрение}) - 0.3206 \times (\text{дерматомикоза}) + 0.4579 \times (\text{онихомикоза}) + 0.7784 \times (\text{анамнеза за язва}) + 0.943 \times (\text{анамнеза за ампутация})$  При наличие на някой от факторите, поставени в скоби, се умножава по 1.

Според получения резултат, участниците се стратифицират в следните рискови групи: (1) най-нисък риск (резултат  $<1,48$ ); (2) нисък риск (резултат от  $1,48$  до  $\leq 1,99$ ) (3) висок риск (резултат  $2,00$  до  $\leq 2,61$ ); и (4) най-висок риск (резултат  $\geq 2,62$ ). Това е единствената система, което включва гликемичния онтрол, оценен чрез HbA1c, като прогнозен показател и има предиктивна стойност за поява на язва в следващите 5 години. Системата е външно валидирана през 2010 г. в ретроспективно проучване с 360 участници <sup>117</sup>.

## **5. Допълнителни методи за превенция**

Описани са многобройни интервенции за предотвратяване появата на язви на стъпалата, някои от които рутинно се използват в клиничната практика и са доказали своята ефективност. Все повече се работи в насока вграждане на т.нар. „интелигентни технологии“ в клиничната практика и превенцията на диабетно стъпало. Те включват използване на сензори за нялягане, вградени в чорапи или обувки, както и различни устройства за измерване на разликата в температурата на кожата на стъпалата. Всяко устройство може да сигнализира на пациента за евентуална увреда на меките тъкани и по този начин да предотврати развитието на язва.

### **5.1 Обучение на пациентите за самостоятелна грижа за стъпалата**

Няколкото съвременни рандомизирани контролирани проучвания, оценяващи ефективността на обучението за самостоятелна грижа за стъпалата, съобщават противоречиви резултати. Проучването на Monami и сътрудници, предварително прекратено поради ранно появила се статистически значима разлика между проследяваните групи, съобщава за 10% честота на новопоявила се язва на стъпалото при пациентите, които не са преминали обучение, срещу 0% в групата преминала кратко обучение <sup>118</sup>. Друго, по-старо проучване съобщава незначима разлика на рецидиви на язви между групите преминали и не преминали обучение <sup>119</sup>. Трудно е, обаче, да се прави съпоставка между двете проучвания поради съществената разлика в подбора на пациенти – първото проучване изследва лица със захарен диабет и риск от поява на язва, докато във второто всички участници вече са преживели поне един епизод на язва на стъпалото, което е доказан и съществен рисков фактор за реулцерация <sup>4</sup>. Публикуван през 2018 година метаанализ

докладва статистически значимо по-нисък риск от поява на язва на стъпалото сред пациенти преминали интензивен курс на обучение спрямо тези с кратък курс на обучение <sup>120</sup>. От изложеното става ясно, че липсват достатъчно надеждни доказателства за ефективността на обучението на пациентите за самостоятелна грижа за стъпалата, въпреки това експерти от IWGDF препоръчват провеждане на обучение на лицата в риск от поява на язва <sup>24</sup>. По отношение на вторичната профилактика, е публикувано проучване, което разглежда ефекта на обучителна програма за грижа за стъпалата при лица с анамнеза за вече преживяна язва. Според него, няма доказани клинични ползи от подобна програма в сравнение с обичайните грижи при такъв тип пациенти. Вероятно при пациентите с анамнеза за язви на стъпалото, наличието на физически увреди (деформации на стъпалото, загуба на сетивност, ПСБ) са водещ фактор и само обучението за самостоятелна грижа за стъпалата е недостатъчно за предотвратяване на рецидив <sup>121</sup>. Въпреки това е докладвано, че комбинацията от обучение за грижа за стъпалата и някои интервенции, които пациентът сам може да прилага вероятно би имала по-добър ефект. Според Lavery и сътрудници, пациентите с анамнеза за невропатни язви, които са били обучени за самостоятелно измерване на температурата на двете стъпалата и намаляване на физическата активност при установяване на разлика в температурата, имат значително по-малка честота на рецидиви спрямо тези, които не прожедат подобна профилактика <sup>122</sup>.

## **5.2 Лечение на пре-улцеративни лезии и рискови фактори**

Пре-улцеративни лезии на стъпалото, като мехури, фисури или хеморагични калуси са доказани силни предиктори за бъдеща язва <sup>4, 88</sup>. Други рискови фактори като вращнали нокти и гъбични инфекции също налагат своевременно лечение. Липсват съвременни проучвания оценяващи ефективността от лечението им, но публикувано, още през 1999 г. проучване доказва, че премахването на калус съществено намалява плантарното налягане, което важен рисков фактор за поява на язва <sup>123</sup>. Въпреки липсата на доказателства IWGDF препоръчва своевременно лечение на тези преулцеративни лезии, тъй като се предполага, че съотношението полза-риск вероятно би било положително и би имало относително ниски разходи <sup>24</sup>.

### **5.3 Ортопедични/терапевтични стелки или обувки**

Въз основа на редица проучвания, доказващи ползите от носене на индивидуално изработени ортопедични обувки и стелки от лица в риск, IWGDF и Австралийската Група за Диабетно Стъпало (Australian Diabetes Foot Network) разработват препоръки, в които силно се окуражава изписване на подобни, с цел отбременяване на тежестта по време на ходене<sup>24, 124</sup>. Публикувани са три рандомизирани контролирани проучвания, според които носенето на ортопедични обувки и стелки, намалява риска от повторна поява на язва на стъпалото<sup>125, 126</sup>, както и от поява на първа язва при лице с умерен риск<sup>127</sup>. Демонстрираният ефект е в резултат на облекчаване на плантарното налягане, т.е в точките с високо налягане, като за ефективно отбременяване на тежестта, трябва да има поне 30% редуция на пиковото налягане по време на ходене<sup>125, 126, 128</sup>, както и равномерно презапределяне на тежестта, което се постига чрез увеличаване на зоните на контакт между стелката и стъпалото<sup>124</sup>.

Що се отнася до хората, които не са или са с нисък риск от развитие на язва, Австралийската Група за Диабетно Стъпало препоръчва носене на стандартни, не индивидуално изработени, ортопедични обуки<sup>124</sup>. Проучвания сочат, че при налична деформация и/или преулцеративна лезия, готовите ортопедични обувки не са подходящи, тъй като не е взета предвид индивидуалната биомеханика на стъпалото. Разработени са алгоритми за предписване на подходящи обувки в зависимост от деформацията на стъпалото или местоположението на преулцеративната лезия<sup>124, 129</sup>. Известно е едно мултицентрово проучване, което оценява оптималната продължителност от време, на която трябва да се оцени целостта и безопасността на индивидуално изработени стелки и обувки, а именно 3 месеца. Този интервал на проследяване е лесно изпълним, защото съвпада с редовния интервал за скрининг на стъпалата при хора със среден или висок риск от поява на язва<sup>125</sup>.

Двете гореспоменати групи от експерти обединяват мнението си, около това, че носене на ортопедични обувки и стелки за лечение на язва на стъпалото не се препоръчва<sup>24, 124</sup>.

### **5.4 Хирургични интервенции**

Язвите при диабетно стъпало, както нови, така и рецидивиращи, се дължат най-вече на повишено плантарно налягане в определена точка, резултат от структурна костна

деформация <sup>130</sup>. Понастоящем, в България, не е широко заложено в клиничната практика прожеждането на хирургични интервенции за корекция на деформациите на стъпалата с превантивна цел. В чужбина са публикувани редица проучвания, съобщаващи за ефективност от тези процедури, но към тях би следвало да се подхожда след щателна оценка на съотношението полза-риск от хирургична намеса при пациент със захарен диабет, прецизен подбор на подходящите пациенти и изчерпване на утвърдените терапевтични възможности. С оглед на това, в най-новите препоръки на IWGDF не е изказана ясна позиция по отношение на ефективността и безопасността на хирургичните методи и не се окуражава широкото им прилагане с цел превенция <sup>24</sup>. Понастоящем има няколко хирургични метода, които обикновено се използват за профилактика на диабетно стъпало, ползите от които са недостатъчно проучени. 1) Удължаване на Ахилесовото сухожилие, хирургична намеса, извършвана чрез множество напречни малки разрези, позволяващи удължаване на сухожилието, се използва основно за лечение на неподдаващи се на друга терапия язви в предната част на стъпалото или за превенция на новопоявили се <sup>131</sup>. 2) Тендотомия на флексорите на пръстите на стъпалата може да се приложи при неповлияващи се от лечение язви на върха на пръстите или често формиране на калуси в тази област. Проучванията сочат, че процедурата е ефективна при лечение и превенция на новоопявили се лезии <sup>132, 133</sup>. Икономическите ползи от подобен тип процедури не са проучени.

## **5.5 Физическа активност и физически упражнения**

Понастоящем липсват преки доказателства за ефективност от физически упражнения при хора в риск от развитие на диабетно стъпало. Въпреки това, IWGDF препоръчва изпълняване на упражнения от хора със захарен диабет и нисък или умерен риск от поява на язва на стъпалото, с цел намаляване на пиковото плантарно налягане по време на ходене и подобряване на симптомите на невропатия <sup>24</sup>. Съществуват различни форми на физически упражнения за долен крайник и стъпало, които целят оказване на ефект върху модифицируеми рискови фактори за улцерация на стъпалото, разпределение на плантарно налягане, подобрене симптомите на ДППП, подобрене на сетивността на стъпала, подвижност на ставите, укрепване на мускулатурата на стъпалото и глезена, баланса и походката. Такава физиотерапия трябва да се назначава и контролира от физиотерапевти

или кинезитерапевти<sup>87</sup>. Известни са няколко проучвания, доказващи известна полза от тези упражнения върху редица модифицируеми рискови фактори за язва на стъпалото, включително повишено плантарно налягане, обхват на движение на стъпалото и глезена и симптоми на невропатия<sup>134, 135, 136</sup>.

Според проучване на Mueller и сътрудници, при хора с нисък или висок риск от развитие на язва (IWGDF рискова категория 1 или 3), малко повишение на нивото на ежедневните физическа активност (с 1000 стъпки / ден) изглежда не увеличава риска от поява на първа или рецидив на язва на стъпалото<sup>137</sup>.

Физическа активност, упражнявана от лица с диабетно стъпало, има и своите индиректни ползи като редуция на тегло, подобряване на гликемиите и съответно редуция на гликиран хемоглобин, които са доказани в проучването Look AHEAD<sup>138</sup>, най-голямото рандомизирано проучване оценяващо ефекта от интензивна промяна в стила на живот при пациенти със захарен диабет. Именно заради това, според препоръки на ADA, физическа активност трябва да се препоръчва на всеки човек със захарен диабет, като се вземат предвид индивидуалните му характеристики<sup>139</sup>.

## **6. Влияние на пандемията от COVID – 19 върху превенцията и лечението на диабетно стъпало**

Пандемията от COVID-19 постави допълнителни предизвикателства пред хората с диабет. Пациентите със загуба на сетивност са изложени на риск от поява на язви на стъпалата, тъй като липсата на алармиращи симптоми води до пренебрегване на предупредителните признаци. В допълнение на това, в условията на пандемия и изолация, достъпът до медицински грижи, редовният скрининг на стъпалата, грижите за преулцеративните лезии и осигуряването на ортопедични стелки и обувки е отложен и затруднен. Ограниченията, които COVID – 19 нанася върху дейността на специалистите може да доведе до непредвидени дългосрочни последици – увеличаване на броя на усложнени язви на стъпалата и по-висок процент на ампутации.

Китайски мултидисциплинарен екип за превенция и лечение на диабетно стъпало докладва за повишение на честотата на големи ампутации от 4.6%, за тримесечен интервал през 2019, до 11.4% за същия интервал през 2020 г.<sup>140</sup>. За сходна тенденция се съобщава и в

публикувано проучване от САЩ, резултат от повишена честота на тежки инфекции <sup>141</sup>, а колектив от Италия докладва повишена честота на малки ампутации в техния център <sup>142</sup>.

В пълен контраст на това, според наскоро публикувано популационно проучване, проследяващо много голям брой пациенти със захарен диабет за периодите от началото на 2019 г. до началото на 2020 г. и съответно началото на 2020 г. до началото на 2021 г., процентът големи ампутации значимо намалява за периода след началото на пандемията, процентът отворени и ендоваскуларни реваскуларизации също следва тази тенденция, след което се възстановяват. Очаквано – драстично се влошава цялостната грижа и амбулаторен контрол на захарния диабет <sup>143</sup>. Сходни резултати докладват и колективи от Обединеното Кралство <sup>144</sup> и Франция <sup>145</sup>. Авторите интерпретират тази значима разлика в резултатите с тежестта и продължителността на мерките срещу разпространението на COVID-19 в различните държави, бързото преминаване към виртуални консултации и скрининг, както и известното намаляване на мобилността на пациентите с най-голям риск от поява на язва. Не се изключва и възможността значимо повишената смъртност при хора със захарен диабет да е причина за по-малкото ампутации.

Що се отнася до работата на специалистите, досега са публикувани няколко доклада от специализирани подиатрични клиники по отношение ефективността на работа на съответните центрове. Общото за всички тях е значително намаленият брой амбулаторни прегледи и въвеждането на телемедицина като неизбежна част от грижите за пациентите с диабетно стъпало. В своето проучване Shin и съавтори докладват за значим спад на посещенията от пациенти (почти 50%) в специализирана подиатрична клиниката в Манчестър (Обединеното кралство) и близо 70% спад в подобна в Лос Анджелис (САЩ) за периода на изолация <sup>146, 140</sup>. Подиатричен център към Университета в Любляна докладва, че по време на периода на изолация (март – април, 2020) общият брой на прегледи в клиниката е намалял с 58%, главно за сметка на скрининга на стъпалата на пациенти със захарен диабет, и в по-малка степен за проследяване на язви (с 42%) и спешни посещения (с 34%), в сравнение със същия период през 2019 година. Това неминуемо води до значимо нарастване на прегледите през следващите месеци, които, обаче, не достигат броя от периода преди пандемията <sup>147</sup>.

### **III. Специфични диагностични маркери при диабетно стъпало.**

#### **1. Връзка на витамин Д с диабетно стъпало**

##### **1.1 Синтез и биологични ефекти на витамин Д**

В човешкия организъм витамин Д се среща под ендегенна и екзогенна форма. Под влияние на слънчевите UV-B лъчи, в епидермиса се синтезира ендегенната му форма от 7-дехидрохолестерол, след което, в черния дроб, претърпява биоактивация чрез хидроксилиране до 25(OH)-холекалциферол - 25(OH)D. Тази му форма е най-често срещаната в циркулацията и е широко използван маркер, отразяващ статуса на Витамин Д<sup>148</sup>. За да добие максимална метаболитна активност, 25(OH)D се-хидроксилира на 1- $\alpha$ -позиция, процес, който се извършва в бъбреците. Смята се, че 1,25(OH)<sub>2</sub>D е най-активният метаболит на Витамин Д и медира повечето от хормоналните му действия. 85% от метаболитите му се транспортират чрез кръвта до таргетните структури, свързани с Витамин Д – транспортиращи белтъци, а останалата част се свързва с албумин<sup>149</sup>. Повечето функции на 1,25(OH)<sub>2</sub>D се медира от неговия нуклеарен рецептор (VDR), който се открива във всички човешки клетки, а ролята и ефектът му зависят от типа клетка, в които се експресира<sup>150</sup>. Ефектите на 1,25(OH)<sub>2</sub>D се осъществяват главно чрез регулация на експресията на гени, чиято транскрипция оказва влияние върху калциевия и скелетен метаболизъм. Витамин Д притежава и редица плейотропни ефекти. Подобно на други хормони, той регулира активността на калциевите и хлорни канали, регулира активацията на протеинкиназа С и фосфолипаза С в различни видове клетки - остеобласти, хепатоцити, мускулни и чревни клетки<sup>151</sup>. Освен добре проучената чревна абсорбция на калций под влияние на Витамин Д, той притежава и редица други ефекти. Критично важен е за метаболизма на костта, за крайната диференциация на хондроцитите и последващата калцификация на матрикса при растеж. Подозира се, че освен роля в костното формиране, той играе роля и за повишаване на костната резорбция, чрез повишаване броя и активността на остеокластите<sup>152</sup>. Друг таргетен орган на Витамин Д е бъбрекът, където той медира калциевата реабсорбция в дисталния тубул и стимулира фосфатната реабсорбция в проксималния тубул<sup>153</sup>.

В допълнение към ефектите си върху тъканите, пряко отговорни за калциевата хомеостаза, Витамин Д регулира функцията на голям брой други тъкани, притежаващи VDR. Редица проучвания доказват връзката между дефицита на Витамин Д и повишения риск от

фрактури, като нивата на Витамин Д са обратно пропорционални на загубата на костна тъкан - при понижаване на нивото на Витамин Д, нараства рискът от фрактури <sup>154</sup>.

Наблюдавана е повишена инсулиновата секреция от панкреасните  $\beta$ -клетки под влияние на Витамин Д, като механизмът на това взаимодействие е все още неясен <sup>155</sup>. Правят се редица изследвания в насока на потенциален антитуморен ефект на Витамин Д, а списъкът на злокачествените клетки, които експресират VDR, е доста обширен. Предполага се, че Витамин Д би могъл да играе ключова роля за превенция и лечение на злокачествени заболявания, благодарение на неговите антипролиферативни ефекти върху някои видове клетки. Той стимулира експресия на инхибитори на клетъчния цикъл - p21 и p27 и потенцира възстановяването на увредената от UV-лъчение ДНК в кератиноцитите <sup>156</sup>. Върху мембраните на неопластични клетки от млечна жлеза са открити VDR и е наблюдавано, че Витамин Д и неговите метаболити намаляват тяхната пролиферация *in vivo* и *in vitro* <sup>157</sup>. Витамин Д оказва известно влияние и върху модулирането на имунния отговор. Открити са негови рецептори в макрофаги, дендритни клетки, Т и В лимфоцити, където той регулира пролиферацията и функцията им. Освен в ключовите клетки, медиращи имунния отговор, рецептори се експресират също в голям брой епителни клетки, които заедно с гореспоменатите, допринасят за функциите на имунната система <sup>158</sup>.

Ниски нива на Витамин Д са асоциирани с повишен риск от миокарден инфаркт при мъже <sup>159</sup>. Проксимална мускулна слабост също е отличителен белег на дефицит на Витамин Д, тя, обаче, отразява по-скоро ниските нива на калций и фосфати. Въпреки това, има доказателства за пряка роля на 1,25(OH)<sub>2</sub>D и VDR върху мускулната функция <sup>160</sup>.

Наблюдавана е нарушена чернодробната регенерация при животни с дефицит на Витамин Д, което предполага евентуална негова роля за развитие на хепатоцитите <sup>161</sup>. VDR са открити в епителни пневмоцити, като се смята, че Витамин Д стимулира диференциацията им, както и повишено производство на фосфолипиди и освобождаване на повърхностно активно вещество. В допълнение, той стимулира вродения имунен отговор в бронхиалните епителни клетки и може да осигури защита при пациенти с кистозна фиброза и рецидивиращи белодробни инфекции <sup>162</sup>.

## **1.2 Витамин Д дефицит и диабетно стъпало**

Дефицитът на Витамин Д е сериозен и мащабен проблем, като е изчислено, че около един милиард души по света имат този проблем <sup>163</sup>.

Що се отнася до популацията със захарен диабет и диабетно стъпало, както и потенциалната му връзка с този тип патология, публикуваната информация е оскъдна. По-задълбочен анализ на проблема би бил от полза, тъй като диабетното стъпало е едно от най-тежките и инвалидизиращи усложнения на захарния диабет, със сериозни социални и икономически последици. Серумният Витамин Д и ролята му при усложненията на захарния диабет, представляват нарастващ интерес за изследователите през последните години. По все още не напълно изяснени причини тежък дефицит на Витамин Д е наблюдаван значително по-често сред популацията пациенти с диабетно стъпало, спрямо тези само със захарен диабет <sup>164</sup>. Потенциално обяснение би било отношението на Витамин Д към зарастването на рани чрез ефектите му върху фибробластната пролиферация, както и фактът, че голяма част от пациентите с диабетно стъпало имат съпътстваща нарушена бъбречна функция, намалена физическа активност и излагане на слънчева светлина. Наблюдавано е дозозависимо, ускорено зарастване на рани при локално приложение на Витамин Д при плъхове <sup>165</sup>. Друго проучване е установило, че Витамин Д може да стимулира миграцията на ендотелни и кератиноцитни клетки в язви на плъхове <sup>166</sup>.

Има данни, че суплементация с Витамин Д при пациенти с язва на стъпалото води до значително подобрене в размера и дълбочината на раната в сравнение с пациенти, които са били в плацебо групата. Предполага се, че Витамин Д играе и индиректна роля в зарастването на рани поради способността си да подобрява гликемичния контрол <sup>167</sup>. При 85% от пациентите с диабетно стъпало е наблюдавано ниво на Витамин Д под 20 ng/ml, а при почти 56% от тях е установено, че страдат от тежък дефицит, с нива под 10 ng/ml. Само при 12% от изследваните е наблюдавано ниво на Витамин Д над 20ng/ml <sup>168</sup>. Освен лошият гликемичен контрол, като причина за бавно заздравяване на язви, се изтъква и дефицитът на Витамин Д <sup>169</sup>.

### **1.3 Витамин Д и диабетна полиневропатия (ДПНП)**

Един от основните фактори за развитие на диабетно стъпало е периферната полиневропатия. В изследване на китайска популация е установено, че дефицитът на Витамин Д е

самостоятелен рисков фактор за развитие на периферна невропатия и според авторите той би могъл да се разглежда като потенциален биомаркер за това усложнение на захарния диабет<sup>170</sup>. Друго проучване е потвърдило, че пациентите с ДПНП имат значително по-ниски нива на Витамин Д спрямо тези без това усложнение на диабета, както и спрямо здрави лица. В рамките на същото проучване е потърсена връзка между проинфламаторните цитокини (IL 13 и IL 17) и Витамин Д, за които също се счита, че играят роля в патогенезата на ДПНП. Установена е положителна корелация между Витамин Д и IL-13 (имунорегулируещ цитокин, потискащ производството на други провъзпалителни цитокини и простагландини) и отрицателна корелация между Витамин Д и IL-17 (провъзпалителен цитокин) при хора с диабет и ДПНП. Това потвърждава твърдението, че Витамин Д е потенциален рисков фактор за развитие на периферна невропатия, който има способността да регулира и възпалителни медиатори<sup>171</sup>.

При интрамускулно приложение на 600 000 IU Витамин Д на пациенти с болкова форма на невропатия, е установено подобрене на качеството на живот в рамките на 4 седмици, оценено чрез NeuroQoI (стандартизиран въпросник за качество на живот при пациенти с невропатия). Не са наблюдавани значителни промени по отношение на болковата симптоматика, парестезии, загуба на усет за температура и допир, неустойчивост и ограничение на ежедневните дейности<sup>172</sup>.

#### **1.4 Витамин Д и макросъдови усложнения**

Известно е, че голям процент от пациентите с диабет имат съпътстващи макросъдови усложнения по типа на хронична артериална недостатъчност на долните крайници (ХАНК), които участват в патогенезата на диабетното стъпало. За скрининг се използва лесен и неинвазивен тест, измерващ глезенно-брахиалния индекс (АВІ). В проучване, проведено в Австралия, е установено, че високият АВІ (>1.3) се асоциира с повишен риск от усложнения при диабетно стъпало, включително и ампутации. Наблюдавано е по-ниско ниво на Витамин Д при пациенти с висок АВІ спрямо тези с нормален или нисък АВІ<sup>173</sup>. В подобно проучване е установено, че пациенти със захарен диабет и вече развити усложнения (ХАНК, инфекция или язва на стъпалото), имат значимо по-ниски серумни нива на Витамин Д спрямо тези с неусложнен диабет<sup>174</sup>. Смята се, че рискът от развитие на ХАНК може да бъде намален чрез суплементация с Витамин Д, вероятно поради факта, че той оказва влияние върху ренин-

ангиотензин-алдостероновата системата, от което следва, че по-високите нива на серумен Витамин Д могат да понижат артериалното налягане. Като втора причина се изтъква способността на Витамин Д да подпомага ендотелната функция <sup>175</sup>.

### **1.5 Витамин Д и стъпало на Шарко**

В проучване, проведено при 41 пациенти (разделени по групи - със захарен диабет, със захарен диабет и диабетна остеоартропатия и здрави контроли) е установено, че средното ниво на Витамин Д в групата с диабет, но без стъпало на Шарко, е статистически значимо по-ниско от средното ниво на Витамин Д при здрави контроли. Освен това, е посочено, че средното ниво на Витамин Д в групата пациенти с диабет и остеоартропатия е статистически значимо по-ниско от средното ниво на Витамин Д в контролната група. Не е установена значима разлика между групата само със захарен диабет и групата със захарен диабет и стъпало на Шарко <sup>176</sup>.

### **1.6 Витамин Д и инфекции при диабетно стъпало**

Подобна на горепосочената закономерност е наблюдавана и при сравнение на група пациенти със захарен диабет и инфекции на стъпалото и пациенти със захарен диабет без диабетно стъпало, като в първата група е наблюдавано значимо по-ниско ниво на Витамин Д. Витамин Д недостатъчност е установена сходно в двете групи, като при пациентите с инфекция е установен по-висок риск от Витамин Д дефицит, включително и тежък <sup>177</sup>. Тежкият дефицит на Витамин Д се асоциира и с повишена концентрация на възпалителни цитокини при пациенти със захарен диабет, и особено при тези с инфекция на стъпалото <sup>178</sup>. Тези проучвания повдигат въпроса за обособяване на Витамин Д дефицита като потенциален рисков фактор не само за развитие на диабетна полиневропатия, но и за инфекция на диабетно стъпало. Предполага се, че суплементация с Витамин Д би могла потенциално да ускори процеса на възстановяване чрез понижаване на маркерите на хронично възпаление, включително CRP, TNF- $\alpha$  и СУЕ <sup>179</sup>.

## **2. Инфекции при диабетно стъпало и специфични диагностични маркери**

С нарастване честотата на заболявания от захарен диабет в световен мащаб неминуемо нараства и честотата на усложнения свързани със стъпалата, в това число и инфекциите. За инфекция при диабетно стъпало може да се говори, когато се наблюдава инвазия и размножаване на микроорганизми в тъканите, предизвикваща възпалителен отговор в меките тъкани или костите, дистално от малеолите <sup>1</sup>. Обичайно процесът започва с нарушаване на защитната кожна обвивка в резултат на травма или нарушаване целостта на кожата <sup>180, 181</sup>. Доказана е по-високата честота на инфекциозни заболявания сред популацията със захарен диабет в сравнение с тези без диабет <sup>182</sup>. Канадско проучване установява, че почти 50% от изследваната кохорта с диабет са били хоспитализирани или са имали посещение при лекар по повод инфекция, в сравнение с 38% от кохортата без диабет <sup>183</sup>.

Проучванията сочат, че повече от половината язви при диабетно стъпало се инфектират, което прави инфекциите най-честото усложнение, налагащо хоспитализация и най-честото събитие, допринасящо за ампутация <sup>24, 28, 184</sup>. Според голямо проспективно проучване, резултатите от лечението при пациенти с язва на стъпалото и инфекция са незадоволителни – при 12-месечно проследяване заздравели са лезиите само при 46% от участниците, 15% от участниците са починали и при 17% се е наложило да бъде извършена ампутация на долен крайник <sup>185</sup>.

Според повечето класификации, пациентите с инфекция се причисляват към високорисковите за ампутация <sup>181</sup>. Фактори, които с голяма вероятност могат да предскажат развитие на мекотъканна инфекция и остеомиелит, включват: язва пенетрираща до кост (базирано на "позитивен" или "негативен" тест за пенетрация до кост <sup>186</sup>), язва с давност над 30 дни, анамнеза за рецидивирани инфекции, язва с травматична етиология, периферна артериална недостатъчност на долните крайници и повишена скорост на утаяване на еритроцитите <sup>187,188</sup>.

### **2.1 Патологични механизми на инфекциите при пациенти с диабет**

Повечето лезии при диабетно стъпало са повърхностни при появата си, но веднъж появили се, те бързо биват колонизирани, обичайно с кожна флора, и като краен резултат инфектирани. Анатомията на стъпалото, състояща се от няколко ригидни, но взаимно

свързани компартмента, предразполага към проксимално разпространение на инфекцията, в допълнение, възпалителният отговор и инфилтрация водят до повишено налягане върху меките тъкани и капилярите, което допълнително влошава и без това компрометираната перфузия при захарен диабет, като в тежките случаи може да доведе до исхемична тъканна некроза <sup>189</sup>. Тъй като всяка кожна лезия бива населена от микроорганизми, само наличието им (дори на патогени) не е доказателство за инфекция. Според някои автори наличието на голямо количество бактерии (обичайно  $\geq 10^5$  колония-формиращи единици на един грам тъкан) е основание за поставяне на диагноза – инфекция <sup>190</sup>, но за момента няма убедителни данни, подкрепящи тази теория <sup>191</sup>.

При изолиране на множество микроорганизми, особено от повърхностни язви, трудно може да се определи кои точно са патогенните. *S. aureus* е най-често изолираният и може би най-вирулентен патоген, съществуващ самостоятелно или в комбинация с други, следван по честота от различни групи стрептококи ( $\beta$ -хемолитични и други) и ентерококи <sup>192</sup>.

Важен фактор, улесняващ колонизацията и инфекцията, е бактериалният биофилм, който често се наблюдава при хронични лезии при диабетно стъпало. Патогените могат да бъдат „свободно плаващи“, но по-често се прикрепват към повърхности и образуват биофилм, т.е. композити от агрегирани клетки, обвити в извънклетъчен матрикс <sup>193, 194</sup>. Хроничните язви са идеална среда за развитие на биофилм, в повечето случаи полимикробен. Некротичните тъкани и остатъците от разрушена тъкан позволяват бактериалното захващане и по този начин правят лезиите податливи на инфекция, чрез осигуряване на защита на микроорганизмите в биофилма, както от имунната система на гостоприемника, така и от антибиотици <sup>195</sup>. Бактериите, обитаващи биофилма, притежават значително по-изразена резистентност към антибиотици, в сравнение със „свободните“ бактерии <sup>196</sup>. Това до известна степен обяснява пролонгираното и понякога неуспешно антибиотично лечение при хронични рани <sup>194</sup>.

Преходът от контаминация към колонизация бива улеснен от уникалните условия в лезиите, които създава захарният диабет, а именно – хипергликемията, създаваща подходяща хранителна среда за бактериите, локална исхемия, суха, напукана кожа, резултат от автономна невропатия <sup>189</sup>. Преходът към инфекция на раната допълнително се утежнява от функционалните дефицити на имунните клетки, към които предразполага захарният диабет,

и които не са в състояние ефективно да фагоцитират бактериите или да освобождават антимикробни фактори в ранните етапи на инфекция<sup>189</sup>.

Според наскоро публикувани данни преминаването от стабилно състояние към локална инфекция е резултат от промяна в бактериалния състав на лезията и по-специално към увеличение броя на локалните анаеробни бактерии<sup>197</sup>.

Съобщава се за редица допълнителни патофизиологични механизми в развитието на инфекция при диабетно стъпало:

- ендотелна дисфункция, водеща до нарушена синтеза на азотен оксид и вазоконстрикция, съответно хипоксия, което допълнително влошава синтеза на възпалителни медиатори<sup>198</sup>.
- повишена концентрация на проинфламаторни фактори като тумор некрозис фактор алфа (TNF- $\alpha$ ), интерлевкин (IL) 1- $\beta$ , IL-6 и IL-18, които задълбочават инсулиновата резистентност по няколко механизма - намаляване експресията на глюкозните транспортери, увеличаване на липолизата, повишаване нивата на стрес хормоните от оста хипофиза-надбъбрек, а задълбочената инсулинова резистентност поражда хипергликемия, съответно и продукция на проинфламаторни цитокин<sup>199</sup>.
- компрометирана функция на фагоцитите, изразяваща се в нарушен химиотаксис, адхеренция, фагоцитоза и вътреклетъчно елиминиране на микроорганизмите<sup>200</sup>.
- гликиране на имуноглобулини G (IgG), което корелира с нивото на гликиран хемоглобин. Смята се, че гликирането на антиген-свързващия фрагмент (Fab) на IgG нарушава молекулярното разпознаване между антитяло и антиген<sup>201</sup>.

## 2.2 Клинична картина

Трудно е да се дефинират стриктни критерии за инфекция, въпреки това, според съвременните препоръки е прието за диагноза да се употребяват класическите белези и симптоми като хиперемия, оток, болка, зачервяване и нарушена функция на съответното стъпало. На базата на тези, както и на допълнителни клинични белези, като оток, температура, еритем на кожата, болка, секречия, въвличане в инфекциозния процес на по-дълбоко подлежащи тъкани, сърдечна честота, респираторна честота и левкоцитоза, както и някои лабораторни белези, през 2004 г. IWGDF, в колаборация с Американското

дружество по инфекциозни заболявания (IDSA), (Infectious disease society of America), разработват обединена класификация за оценка тежестта на инфекцията в зависимост от наличието на гореспоменатите белези <sup>181</sup> (Таблица 7). В най-актуалната промяна на тази класификация се уточнява, че се вземат под внимание белезите на възпаление на всяка част от стъпалото, а не само на язва или рана <sup>181</sup>. В публикувания през 2020 г. Компендиум на ADA за диагностика и лечение на инфекции при диабетно стъпало се препоръчва използването на тази класификация за клинична оценка на лезиите <sup>189</sup>. Съвременни проучвания, при които за оценка на тежестта на инфекцията е използвана именно тази класификация, докладват, че с повишена тежест на инфекцията се асоциират повишени възпалителни маркери, по-голяма вероятност от хоспитализация и продължителен болничен престой, както и се увеличава вероятността от ампутация и повторна хоспитализация <sup>202, 203, 204</sup>.

**Таблица 7.** Обединената система за класификация и определяне на наличието и тежестта на инфекцията на стъпалата при лица със захарен диабет на IWGDF и IDSA

<b>Клинична класификация на инфекциите и дефиниции</b>	<b>IWGDF класификация</b>
<b>Неинфектиран:</b> без системни или локални симптоми или белези на инфекция	1 (неинфектирана)
<p><b>Инфектиран:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Поне два от следните белези са налице: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Локален оток или индурация</li> <li>• Еритем &gt; 0.5 cm* около раната</li> <li>• Локална повишена чувствителност или болка</li> <li>• Локална повишена температура</li> <li>• Гнойна секреция</li> </ul> </li> </ul> <p>Трябва да се изключат други причини за възпаление на кожата (травма, подагра, остра невро-остеоартропатия на Шарко, фрактура, тромбоза, венозна стаза)</p> <p>Инфекция без системни изяви, включваща:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- само кожата или подкожната тъкан (без ангажиране на по-дълбоките тъкани)</li> <li>- всеки еритем, който не надхвърля 2 cm** около язвата</li> </ul>	2 (лека инфекция)

<p>Инфекция без системни изяви, включваща:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- еритем разпростиращ се <math>\geq 2</math> cm* от ръба на язвата</li> <li>- ангажираща структури по-дълбоко разположени от кожата и подкожната тъкан (кост, става, сухожилие, мускул)</li> </ul>	<p>3 (Средно-тежка инфекция)</p>
<p>- Всяка инфекция на долен крайник със системен инфламаторен отговор (SIRS), изявен с <math>\geq 2</math> от следните критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Температура <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math> или <math>&lt; 36^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• Сърдечна честота <math>&gt; 90</math> у/мин</li> <li>• Респираторна честота <math>&gt; 20</math> вдишвания/мин или <math>\text{PaCO}_2 &lt; 4.3</math> kPa (32 mmHg)</li> <li>• Левкоцити <math>&gt; 12000/\text{mm}^3</math> или <math>&lt; 4000/\text{mm}^3</math>, или <math>&gt; 10\%</math> незрели форми</li> </ul> <p><b>Инфекция ангажираща кост (остеомиелит)</b></p>	<p>4 (Тежка инфекция)</p> <p>Добавя се знак „O“ след Степен 3 или 4</p>

Бележка: \* Инфекция на всяка част на стъпалото, не само на язва или рана; \*\* Във всяка посока от ръба на язвата; Наличие на клинично значима исхемия на крайника прави диагнозата и лечението значително по-трудни. \*\*\* Ако е налице остеомиелит при липса на  $\geq 2$  белега/симптома на локално или системно възпаление, да се класифицира като Степен 3 (O) и като Степен 4 (O) при наличие на  $\geq 2$  белега/симптома на системно възпаление

Клиничната диагноза се основава на наличието на поне два от локалните белези на възпаление: еритем, повишена температура (разлика в температурата на двата крайника  $> 2^{\circ}\text{C}$ ), болка, повишена чувствителност, оток или пурулентна секреция<sup>181, 205</sup>. Други, понякога наричани вторични белези, предполагащи наличието на инфекция включват: некроза, слаби и безцветни грануляции, секреция, неприятна миризма и незарастване на раната, въпреки адекватни мерки за лечение<sup>206</sup>. Тези данни могат да бъдат полезни, когато локалните и системни инфламаторни белези не са налице заради наличието на периферна невропатия или исхемия<sup>207</sup>. Наличието на исхемия може допълнително да задълбочи и без това неадекватния възпалителен отговор към инфекция и в същото време да доведе до липса на най-честите клинични белези като еритем и индурация. При лица с периферна невропатия, загубили своята термо- и болкова чувствителност, липсата на еритем и индурация или оток може да доведе до забавено поставяне на диагноза<sup>208</sup>.

Системен отговор (като фебрилитет, студени тръпки), изразена левкоцитоза или тежки

метаболитни отклонения са рядкост при инфектирано диабетно стъпало, но наличието им е сигнал за авансиране на възпалителния процес и наличие на потенциално застрашаващо крайника или дори животозастрашаващо състояние. Ако диагнозата и адекватното лечение закъснеят, инфекцията може да прогресира бързо, особено в случаите с диабетна невропатия<sup>189</sup>. Тъй като прогресията на една инфекция може да бъде фатална, се препоръчва агресивно лечение<sup>209</sup>. Всички язви трябва да бъдат внимателно преглеждани, да се осъществява палпация и теста за пенетрация до кост, както при изявата на лезията, така и при всяко нейно проследяване. Различни образни и лабораторни диагностички допринасят за определяне степента на мекотъканна и костна ангажираност<sup>181</sup>.

### 2.3 Лабораторна диагностика

Според актуалните препоръки за диагностика и лечение на инфекции при диабетно стъпало инфекциите се диагностицират основно според наличие на познатите локални или системни клинични белези на инфекция. В случаите на неясна клинична картина се препоръчва като допълнение изследване на възпалителни маркери<sup>181</sup>. До момента няма универсален лабораторен маркер, който дефинитивно да поставя диагноза инфекция, като в неголемия брой проучвания по въпроса се съобщават противоречиви данни. В повечето публикувани проучвания се търси асоциация между левкоцитозата, СУЕ, CRP или прокалцитонин с наличието на клинични признаци на инфекция.<sup>210, 211, 212, 213</sup>

Броят на левкоцитите е залегнал като критерий за тежка инфекция на IWGDF/IDSA класификацията<sup>181</sup>, въпреки това, известните до момента изследвания докладват слаба корелация между тежестта на инфекцията и броя левкоцити, т.е нормален брой левкоцити е наблюдаван при поне половината от пациентите с инфекция<sup>207, 210, 211, 212, 213, 214</sup>. Левкоцитозата не се докладва като надежден показател, дори в случаите с остеомиелит. В ретроспективно проучване при пациенти, хоспитализирани с остра инфекция и остеомиелит, левкоцитоза не е наблюдавана при приблизително половината от тези с остеомиелит<sup>215</sup>.

Повечето проучвания докладват повишена скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) сред лицата с инфекция на диабетно стъпало, в сравнение с тези без инфекция<sup>210, 211</sup>. Скоростта на утаяване на еритроцитите, обаче, може да бъде повлияна от допълнителни фактори (анемия,

азотемия) и може да не се ускори при остра инфекция, заради относително бавната реакция на този показател. Въпреки това е докладвано, че стойности на СУЕ > 70 mm/h са по-характерни при лица с костно ангажиране от инфекциозния процес, отколкото с мекотъканна инфекция <sup>216</sup>.

Трябва да се отбележи, че значителна част от публикуваните проучвания фокусират вниманието си върху тежки инфекции при диабетно стъпало и остеомиелит, а при други не е направена оценка на тежестта на инфекцията. До момента не е известно проучване, чийто фокус да са леките инфекции, които на практика са диагностично предизвикателство.

### ***Прокалцитонин***

Проклацитонин е значително по-нов и все още не толкова широко използван в клиничната практика възпалителен маркер. Той е прекурсор на активния хормон калцитонин. Откакто през 1993 г. е установено повишеното му ниво при пациенти с бактериални инфекции, прокацитонинът се е утвърдил като важен маркер за откриването и диференциалната диагноза на възпалителните състояния <sup>217</sup>. При здрави лица прокалцитонин циркулира в плазмата в много ниски концентрации – под 0.05 ng/ml. Прокалцитонинът, резултат от бактериална инвазия, не се синтезира от С-клетките на щитовидната жлеза. Точният механизъм не е напълно ясен. Предполага се, че като цитокин той се произвежда от невроендокринните клетки на белия дроб и червата, както и от редица паренхимни клетки на черния дроб, бъбреците, моноцити, но не и левкоцити. При бактериална инвазия елементи на бактериалната клетъчна стена, както и техни ендо- и екзотоксини действат като мощен стимул за увеличаване производството и освобождаването му в кръвта. Нивото на прокалцитонин се покачва още на 3-4-и час след бактериална инфекция, достига пик около 6-тия час и плато за над 24 часа. В контраст на това, CRP достига пикова концентрация след 12 до 18 часа. Важно е да се отбележи, че нивото на прокалцитонин се повишава селективно само при бактериални инфекции <sup>217</sup>. Чрез въвеждането му в ежедневната практика може да се предотврати ненужното предписване на антибиотици и да се ограничи антибиотичната свръхупотреба и развитие на резистентност. В днешни дни прокалцитонин се смята за един от най-ранните и специфични маркери за сепсис <sup>218</sup>. Серийните му измервания могат да служат за мониториране на лечението на бактериалните инфекции и оценка на хода на заболяването <sup>219</sup>.

Публикувани са малко проучвания, оценяващи диагностичната ефективност на прокалцитонин при инфекции на диабетно стъпало, чийто резултати са до голяма степен противоречиви. В проучвания, сравняващи прокалцитонин с традиционните маркери на възпаление, при пациенти с диабетно стъпало е докладвано повишено серумно ниво сред лицата с инфекция, както и висока чувствителност и специфичност по отношение диагностичната стойност на маркера<sup>202, 220</sup>. Резултатите на други автори не го потвърждават<sup>213, 221</sup>. Липсва проучване, което да доказва връзка между нивата на прокалцитонин и тежестта на инфекцията според класификацията IDSA/IWGDF.

Нивата на прокалцитонин са повишени, освен при инфектирано диабетно стъпало, така и при други системни бактериални инфекции. Поради това, в такива ситуации, е уместно да се обмисли наличието и на други съпътстващи инфекциозни заболявания<sup>211</sup>.

В допълнение, към настоящия момент прокалцитонин е по-скъп и труднодостъпен маркер от С-реактивен протеин. В сравнение със СУЕ, нивата на CRP нарастват значително по-бързо при появата на инфекция, както и се нормализират по-бързо с излекуването ѝ. Редица проучвания доказват значимо по-високи нива на CRP сред лица с инфекция на диабетно стъпало спрямо такива без диабетно стъпало<sup>210, 211, 222</sup>, като нивата му се повишават с нарастване тежестта на инфекцията<sup>220</sup>.

Като цяло CRP и прокалцитонин са демонстрирали по-добра диагностична точност в сравнение с броя левкоцити и СУЕ. Редица проучвания изследват различни комбинации от маркери, но до момента няма установена ефективна такава, както и докладваните различни гранични стойности допълнително затрудняват интерпретацията на резултатите. Плазмените нива на CRP и прокалцитонин с голяма достоверност разграничават клинично неинфектирани язви от тези с лека или умерена инфекция и могат да бъдат предиктори за наличие на остеомиелит, но все пак трябва да се използват само като подкрепящи диагнозата данни<sup>223</sup>. Изследвани са и някои допълнителни възпалителни биомаркери и ролята им за диагноза на инфекция при диабетно стъпало (пентраксин-3)<sup>202</sup>, но за момента данните са твърде малко.

### ***Микробиологично изследване***

При клинично инфектираните язви се препоръчва микробиологично изследване на тъканна

проба (по възможност оцветяване по Грам). Леките (повърхностни и ограничени) инфекции най-често са причинени от аеробни, Грам (+) коки, в частност *Staphylococcus aureus*. Хроничните и по-тежки инфекции често са полимикробни, с аеробни Грам (-) пръчици и анаероби, в комбинация с Грам (+) коки <sup>181</sup>.

В случаите с остра, лека инфекция при пациент, който не е приемал антибиотици наскоро и няма други рискови фактори за необичайни и резистентни на антибиотик патогени, е допустимо емпирично започване на антибиотично лечение <sup>181</sup>. Широко разпространени, евтини и лесни за изпълнение са микробиологичните натривки, но известни, мултицентрови, проспективни проучвания ясно показват, че този метод е със значимо по-ниска чувствителност и специфичност в сравнение с културите от тъканни проби <sup>224, 225</sup>. Асептично получените дълбоки тъканни проби обикновено съдържат само реалните патогени, докато културите от повърхностни проби, често съдържат смес от патогени, колонизиращи организма микроорганизми и замърсители, както и често се пропускат факултативните и анаеробни микроорганизми <sup>225</sup>. Кюретаж на дъното на язвата, пънч-биопсия или аспирация на секрет дават по-акуратни резултати спрямо микробиологията, взета с тампон. Ако все пак вземането на проба с тампон е единствения възможен метод, то, според последните препоръки, тя трябва да бъде взета само след предварителен дебридман и почистване на язвата <sup>181</sup>. Откриване на ясни доказателства за ефективността на единия спрямо другия метод е затруднено, поради липсата на единна дефиниция и критерии за инфекция. Повтаряне на изследването често не се налага, освен при липса на клинично подобрене в резултат от лечението или при съмнение за контаминация на първата проба <sup>181</sup>.

Остри инфекции при нелекувани с антибиотик лица, обичайно са предизвикани от аеробни Грам (+) коки (често мономикробна инфекция), докато дълбоките или хронични рани често са заселени с полимикробна флора, включваща аеробни Грам (-) и облигатни анаероби. Кожни заболявания, фактори на околната среда и скорошно антибиотично лечение могат да изиграят роля за развитие на необичайни или антибиотик-резистентни патогени. Микробиологичното изследване е полезно при повечето инфекции при диабетно стъпало, но е трудно за провеждане в случаите с възпаление на меките тъкани без улцерация, и не е необходимо при клинично неинфектирани язви <sup>189</sup>. Изключение прави изследването на неинфектирани рани с цел търсене и доказване на колонизация с високо резистентни

микроорганизми. Изолирането на мултирезистентни щамове се свързва с по-голяма давност и размер на язвата <sup>226</sup>. Хемокултури са показани само при тежки инфекции, при които има признаци на системни прояви на сепсис <sup>205</sup>.

Полезни, но по-малко застъпени в ежедневната практика са полимеразната верижна реакция (PCR) и real-time PCR. Тези технологии понастоящем са сравнително по-сложни и скъпи за изпълнение в сравнение с микробиологичните тестове, но тяхната чувствителност и специфичност са значително по-високи и могат да дадат резултати в рамките на часове <sup>227</sup>.

Съвременни проучвания, използващи молекулярни микробиологични (генотипни) техники, установяват значително повече микроорганизми от много повече видове (особено облигатни анаероби) в сравнение със стандартната (фенотипна) микробиология. Остава неясно обаче дали е клинично полезна директната антимикробна терапия срещу всички тези идентифицирани микроорганизми, много от които не са класически патогени <sup>228, 229</sup>.

Вземането на костен материал за изследване може да осигури хистопатологично и микробиологично доказателство за остеомиелит. Костната биопсия може да помогне за идентифициране на патогените и тяхната чувствителност към антибиотици <sup>223</sup>.

В заключение може да се каже, че глобалното нарастване на броя на хората, живеещи със захарен диабет, води неминуемо и до лавинообразно увеличение на честотата на усложненията му, в това число и диабетно стъпало с неговите социални и икономически последици. Проблемът диабетно стъпало, макар и предотвратим, представлява една от най-честите причини за хоспитализация в развитите страни. Хората със захарен диабет, преживели язва или ампутация на долен крайник, имат значимо по-висок риск от смъртност, спрямо останалата популация със захарен диабет. Ето защо, макар и често пренебрегвани, скринингът и ранната превенция на лезии на стъпалото са от изключителна важност за предотвратяване на язви, ампутации и рецидиви на язви. Най-значимият предиктор за рецидив на язва е анамнезата за язва в миналото. Известни са редица скринингови методи за оценка на основните рискови фактори за язва или рецидив, но понастоящем липсват големи проучвания, които да оценяват допълнителни рискови фактори за язва на стъпалото. На базата на известните основни рискови фактори са разработени редица системи за стратификации на риска, в които са посочени препоръчителни интервали за проследяване,

ефективността на които все още не е оценена. Според експертни препоръки, всеки човек със захарен диабет трябва да бъде подложен на скрининг и поставен в съответната рискова категория като неизменна част от подхода за профилактика и лечение на захарен диабет. От ранната идентификация на лицата в риск зависи ефективността на методите за превенция.

В диагностичния и лечебен процес на диабетно стъпало все по-голяма роля играят иновативни лабораторни методи за диагностика и определяне на прогнозата при тези пациенти. Както е известно, пациентите с диабетно стъпало са изложени на редица рискове, свързани с хранителните дефицити и с риск от инфекции. Известно е само едно проучване, което оценява най-честите дефицити на витамини сред пациентите с диабетно стъпало, като с водеща позиция е дефицитът на Витамин Д. Ролята на Витамин Д и потенциалните му плейотропни ефекти при диабетно стъпало и ДПНП е слабо проучена. Известните до момента проучвания се обединяват около становището, че пациентите с диабетно стъпало са с повишен риск от дефицит на Витамин Д, като само едно проучване сочи обратното.

Водещата причина за хоспитализация на пациенти с диабетно стъпало е инфекцията, като леките инфекции представляват сериозен диагностичен проблем. Малък брой проучвания оценяват диагностичната стойност на широко използваните инфламаторни маркери, резултатите от които до голяма степен се различават. Понастоящем не е установен универсален инфламаторен диагностичен и прогностичен маркер, поради което експертните препоръки са диагнозата на инфекция да се основава главно на добре известните клинични белези.

## 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(OH)D статуса и да се сравни нивото на 25(OH)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(OH)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 (от 18 до 89 години), със среден ИТМ 30.0 (25.3 – 34.1) kg/m<sup>2</sup>:

- 1575 лица със захарен диабет, без лезии по стъпалата, 768 мъже и 807 жени, на средна възраст 59.0 (48.0-67.0) години, средна давност на захарен диабет 13.0(7.0-20.0) години, среден ИТМ - 30.0 (25.2-34.2) kg/m<sup>2</sup>, 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) <sup>113</sup> и 508 лица са оценени според класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF (2019) Участниците в скрининга са подбрани от хоспитализираните лица 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, които биха променили някои лабораторни показатели към момента на извършване на скрининг.
- 121 лица със захарен диабет с язва/и на стъпалата, 90 мъже и 31 жени, на средна възраст 61.1 ± 10.1 години, средна давност на захарен диабет 15.84 ± 9.7 години и среден ИТМ 30.1± 5.6 kg/m<sup>2</sup>, набирани сред хоспитализираните в Клиника по диабетология, насочвани от амбулаторната практика и общопрактикуващи лекари, както и специалисти ендокринолози.

Витамин Д статусът - 25(ОН)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. Всички участници в това изследване са включени на база липса на следните изключващи критерии - суплементация с витамин Д, гломерулна филтрация (eGFR) < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, бременност и диабетна кетоацидоза.

На Таблица 8 са представени основните характеристики на кохортата пациенти, при които е изследван 25(ОН)D.

**Таблица 8.** Основни характеристики на кохортата пациенти, при които е изследван 25(OH)D, според наличието на лезии по стъпалата, наличие на диабетна полиневропатия, и без хронични усложнения на захарния диабет.

<b>Параметър</b>	<b>Участници със ЗД и лезии по стъпалата (n = 87)</b>	<b>Участници със ЗД и ДПНП (n = 106)</b>	<b>Участници със ЗД, без усложнения (n = 63)</b>
<b>Пол</b> (мъж/жена)	68/19	54/52	30/33
<b>Възраст</b> (години)	61.2 ± 8.9	60.3 ± 9.5	55.2 ± 11.4
<b>ИТМ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	30.5 ± 5.8	32.1 ± 6.6	31.2 ± 5.9
<b>Давност на ЗД</b> (години)	14.0(9.0-20.0)	14.5(10.0-20.2)	5.0(2.0-9.0)

ЗД – захарен диабет; ИТМ – индекс на телесна маса; ДПНП – диабетна полиневропатия; Данните са представени със средна стойност ± стандартно отклонение или медианан и 25-ти и 75-ти персентил.

Диагностичната стойност на различни инфламаторни маркери (СУЕ, брой левкоцити, hsCRP, прокалцитонин) 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 съответно по възраст, пол и тип захарен диабет сред участниците в скрининга в настоящия труд. 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. Инфекцията е дефинирана в съответствие с изискванията на IWGDF<sup>1</sup>. Тежестта на инфекцията е определена според международно утвърдени критерии<sup>230</sup>, като 22 лица са с лека инфекция (степен 2) и 19 лица са със средно тежка инфекция (Степен 3). Всички участници в това изследване са включени на база липса на следните изключващи критерии

- налично инфекциозно заболяване, антибиотично лечение в момента на изследването, анамнеза за хирургична интервенция през предходния един месец, имуносупресивна терапия, анамнеза за автоимунно заболяване, диабетна кетоацидоза, новодиагностициран захарен диабет, бременност.

На Таблица 9 са представени основните характеристики на кохортата пациенти, при които са изследвани инфламаторни маркери.

**Таблица 9.** Основни характеристики на кохортата пациенти, при които са изследвани инфламаторни маркери - с диабетно стъпало и клинични белези на инфекция, с диабетно стъпало без клинични белези на инфекция и контролна група със захарен диабет без диабетно стъпало

Параметър	Група Диабетно стъпало с инфекция n =41	Група Диабетно стъпало без инфекция n = 35	Контролна група Без диабетно стъпало n = 43
Пол мъж/жена	33/8	24/11	35/8
Тип диабет ЗДТ2/ЗДТ1	35/6	31/4	37/6
Възраст (години)	60.59 ± 9.54	59.40 ± 11.60	60.72 ± 9.34
Давност на диабет (години)	14.90 ± 8.54	17.74 ± 10.39	16.19 ± 9.71
ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )	29.40 (25.55-33.05)	30.70 (26.90-35.30)	31.40 (26.90-35.80)

ЗДТ1 – захарен диабет тип 1; ЗДТ2 – захарен диабет тип 2; ИТМ – индекс на телесна маса; Данните са представени със средна стойност ± стандартно отклонение или медианан и 25-ти и 75-ти перцентил.

## МЕТОДИ

За изпълнението на целите и задачите на настоящото проучване са използвани следните методи:

### 1. Анкетен метод

- анамнеза за давност на захарния диабет, медикаментозно лечение и установени усложнения на захарния диабет
- анамнеза за минали и съпътстващи заболявания, дислипидемия, лечение с липидопонижаващи медикаменти
- 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 и телесно тегло, изчисляване на ИТМ по формулата:  $\text{ИТМ } \text{kg/m}^2 = \text{телесно тегло (kg)}/\text{ръст (m)}^2$
- измерване на обиколката на талия в сантиметри – измерването е направено в хоризонталната равнина, намираща се по средата между долния ръб на 12-то ребро и горния ръб на илиачните гребени.

## 3. Физикални методи

- оценка на периферни пулсации чрез палпация на a. dorsalis pedis и a. tibialis posterior, в съответствие с препоръките на IWGDF <sup>73</sup>.
- насочено търсене на деформации по типа на hallux valgus, pes cavus, pes arcus, „пръсти на граблива птица“, пръст „чукче“, необичайни костни проминенции
- за лицата с язва на стъпалото - оценка на язвата според класификацията на University of Texas (University of Texas Diabetic Foot Wound Classification System)
- за лицата с язва на стъпалото - насочено търсене на клинични белези на инфекция (хиперемия, оток, болка, секреция, неприятна миризма, разлика в температурата на две симетрични точки на стъпалата) и оценка на тежестта на инфекцията според системата на IDSA/IWGDF <sup>181</sup> за определяне наличието и тежестта на инфекциите при диабетно стъпало

## 4. Инструментални изследвания

- оценка на сетивността за допир и настиък на стъпалата със Semmes-Weinstein 10 g монофиламент, в съответствие с препоръките на IWGDF <sup>73</sup> - при участниците в скрининга
- измерване на индекс глезен ръка - ankle – brachial index (ABI) (с помпоща на надуваем маншет и съдов доплер е регистрирано систолното артериално налягане на aa. radialis на горните крайници и aa. dorsalis pedis на долните крайници), изчислен е по формулата:  $ABI = \text{сistolно артериално налягане на a. dorsalis pedis в mmHg} / \text{сistolно артериално налягане на a. radialis в mmHg}$ , в съответствие с препоръките на IWGDF <sup>73</sup> - 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* – изследвана в серум по хексокиназен ензимен метод (Glucose HK, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-40 mmol/l (след допълнително разреждане 0-400 mmol/L), аналитична чувствителност на метода – 0.03 mmol/l, като епруветките с венозна кръв са центрофугирани непосредствено след пробовземането.
- *HbA<sub>1c</sub>* – измерен в цяла кръв. Обща хемоглобинова (Hb) концентрация е определена колориметрично, а HbA<sub>1c</sub> е измерен по имунотурбидиметричен метод (Roche Diagnostics). Крайният резултат е изразен в процент на база на отношението HbA<sub>1c</sub>/Hb
- *серумни липиди* – концентрацията на серумни липиди е измерена на гладно след 8-14 часово нощно гладуване
  - *общ холестерол* – измерен по ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) с холестерол естераза, холестерол оксидаза и 4-аминотриптамиин (Roche Diagnostics). Обхват на теста 0-18.1 mmol/l (след разреждане от 0-181 mmol/l), аналитична чувствителност на метода – 0.01 mmol/L.
  - *триглицериди* – измерени по ензимен колориметричен метод (GPO/PAP) с глицерол оксидаза и 4-аминофеназон (Roche Diagnostics)

- *LDL холестерол* – измерен по ензимен колориметричен метод (Roche Diagnostics)
- *HDL холестерол* - измерен по ензимен колориметричен метод (Roche Diagnostics)
- *креатинин* – изследван по ензимен колориметричен метод (Roche Diagnostics).
- *25-OH-D total* - изследван по електрохемилюминисцентен метод (Roche Diagnostics), като епруветките с венозна кръв са центрофугирани непосредствено след пробовземането, отделен е серумът и замразен при – 80 ° C до изследването на показателя.
- *C-реактивен протеин (hsCRP)* – измерен е високочувствителен CRP по имунотурбидиметричен, усилен от частици метод (CRP-Latex). Обхват на теста – 0 - 160 mg/l (след разреждане 0-1600 mg/l), аналитична чувствителност на метода – 0.085 mg/l.
- *прокалцитонин* – измерен по електрохемилюминисцентен метод (Roche Diagnostics), минимална аналитична чувствителност на метода – 0.02 ng/ml, като епруветките в сенозна кръв са центрофугирани непосредствено след пробовземането, отделен е серумът и замразен при – 80 ° C до изследването на показателя.
- *пълна кръвна картина* – изследвана с хематологичен анализатор Medonic
- *SVE* – метод на Westergren

### ***Индиректно определени показатели***

- *Гломерулна филтрация* - изчислена с Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) формула
- *Отношение албумин/креатинин в урината* – изчислено на база изследвани албумин и креатинин в средна порция първа сутрешна урина 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.<sup>113</sup> и обновената класификация от 2019 г.<sup>73</sup>.

На Таблица 10 и Таблица 11 са представени системите за старатификация на риска спрямо наличието на рискови фактори, както и препоръчаните интервали на проследяване на пациентите в зависимост от рисковата категория.

**Таблица 10.** Система за стратификация на риска за диабетно стъпало по препоръките на IWGDF от 2015 г. <sup>113</sup>.

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 11.** Система за стратификация на риска за диабетно стъпало по препоръките на IWGDF от 2019 г. <sup>73</sup>.

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"> <li>• анамнеза за язва</li> <li>• ампутация на долен крайник (малка или голяма)</li> <li>• терминален стадий на бъбречно заболяване</li> </ul>	Веднъж на всеки 1-3 месеца

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

**Използвана класификация за оценка характеристиките на лезията при диабетно стъпало за групата с язва на стъпалото.**

Използвана е Класификация за диабетно стъпало на University of Texas (University of Texas Diabetic Foot Wound Classification System) <sup>231</sup>. Системата степенува язвите на стъпалата спрямо дълбочина и ги стадира по наличие или отсъствие на инфекция и исхемия:

**Таблица 12.** Система за оценка характеристиките на язвите на стъпалата по University of Texas <sup>231</sup>.

<b>Степен/Стадий</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>A</b>	пре или пост-улцеративна лезия, напълно епителизирана	повърхностна рана, необхващаща сухожилие, капсула или кост	рана пенетрираща до сухожилие или капсула	рана пенетрираща до кост или става
<b>B</b>	с инфекция	с инфекция	с инфекция	с инфекция
<b>C</b>	с исхемия	с исхемия	с исхемия	с исхемия
<b>D</b>	с инфекция и исхемия	с инфекция и исхемия	с инфекция и исхемия	с инфекция и исхемия

При оценка на Витамин Д статуса за ниво на достатъчност на 25(OH)D е определена стойност  $\geq 30$  ng/ml, недостатъчност е дефинирана при стойности 20 – 29.9 ng/ml, дефицит при стойности  $\leq 19.9$  в съответствие с международните дефиниции <sup>232</sup>. Обособена е и категория тежък дефицит с нива на 25(OH)D  $\leq 10$  ng/ml.

**Използвана класификация за оценка наличието и тежестта на инфекцията при лицата с клинични белези на инфекция при диабетно стъпало за групата с язва на стъпалото**

Използвана е обединената система за определяне наличието и тежестта на инфекцията при диабетно стъпало на IDSA/IWGDF<sup>181</sup> (Таблица 13).

**Таблица 13.** Система за класификация и определяне на наличието и тежестта на инфекцията на стъпалата при лица с диабет на IWGDF 2019 г.

Клинична класификация на инфекциите и дефиниции	IWGDF класификация
<p><b>Неинфектиран:</b> без системни или локални симптоми или белези на инфекция</p>	<p>1 (неинфектирана)</p>
<p><b>Инфектиран:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Поне два от следните белези са налице: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Локален оток или индурация</li> <li>• Еритем &gt; 0.5 cm* около раната</li> <li>• Локална повишена чувствителност или болка</li> <li>• Локална повишена температура</li> <li>• Гнойна секреция</li> </ul> </li> </ul> <p>Трябва да се изключат други причини за възпаление на кожата (травма, подагра, остра невро-остеоартропатия на Шарко, фрактура, тромбоза, венозна стаза)</p> <p>Инфекция без системни изяви, включваща:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- само кожата или подкожната тъкан (без ангажиране на по-дълбоките тъкани)</li> <li>- всеки еритем, който не надхвърля 2 cm** около язвата</li> </ul>	<p>2 (лека инфекция)</p>
<p>Инфекция без системни изяви, включваща:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- еритем разпростиращ се <math>\geq 2</math> cm* от ръба на язвата</li> <li>- ангажираща структури по-дълбоко разположени от кожата и подкожната тъкан (кост, става, сухожилие, мускул)</li> </ul>	<p>3 (Средно-тежка инфекция)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Всяка инфекция на долен крайник със системен инфламаторен отговор (SIRS), изявен с <math>\geq 2</math> от следните критерия: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Температура &gt; 38°C или &lt; 36°C</li> <li>• Сърдечна честота &gt; 90 у/мин</li> <li>• Респираторна честота &gt; 20 вдишвания/мин или PaCO<sub>2</sub> &lt; 4.3 kPa (32 mmHg)</li> <li>• Левкоцити &gt;12000/mm<sup>3</sup> или &lt;4000/mm<sup>3</sup>, или &gt; 10% незрели форми</li> </ul> </li> </ul>	<p>4 (Тежка инфекция)</p>

<b>Инфекция ангажираща кост (остеомиелит)</b>	Добавя се знак „О“ след Степен 3 или 4
---	--

Бележка: \* Инфекция на всяка част на стъпалото, не само на язва или рана; \*\* Във всяка посока от ръба на язвата; Наличие на клинично значима исхемия на крайника прави диагнозата и лечението значително по-трудни. \*\*\* Ако е налице остеомиелит при липса на  $\geq 2$  белега/симптома на локално или системно възпаление, да се класифицира като Степен 3 (О) и като Степен 4 (О) при нсличие на  $\geq 2$  белега/симптома на системно възпаление

## 7. Статистически анализ

Статистическа обработка на данните е извършена със статистически пакет SPSS V. 19.0. (SPSS Inc., Чикаго, IL, САЩ). За установяване на разпределението на данните е използван теста на Kolmogorov – Smirnov. Данните с нормално разпределение са представени със средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение, а тези с различно от нормалното – с медиана и 25-ти и 75-ти перцентил са анализирани след логаритмична трансформация. За сравнение на постоянни променливи между групите е използван еднофакторен дисперсионен анализ One-way ANOVA тест с Post Hoc анализ на множествени сравнения 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 Т-тест при анализ на данни с нормално разпределение.

За изследване на взаимовръзките между две променливи е използван корелационен анализ с използване на параметричен (Pearson) и непараметричен (Спеарман) коефициент на линейна корелация. Построен бе комбиниран модел от различни показатели. 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 търсене на независими предиктори за попадане на лице в някоя от рисковите категории на класификациите за оценка на риска от диабетно стъпало от 2015 г. и 2019 г.

За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

В настоящия труд са анализирани данните на общо 1696 лица със захарен диабет, от които 1575 лица със захарен диабет, без лезии по стъпалата - 1067 оценени според системата за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF (2015)<sup>113</sup> и 508 оценени според системата за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF (2019), както и 121 лица с диабетно стъпало.

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

На Таблица 14 са представени основните характеристики на кохортата от лица без лезии по стъпалата, на които е направена оценка на риска от диабетно стъпало по двете класификации.

**Таблица 14.** Основни характеристики на цялата кохортата без лезии по стъпалата и оценена по двете системи за стратификация на риска на IWGDF.

Брой лица	Пол м/ж	Възраст (години)	Тип захарен диабет ЗДТ1/ЗДТ2	Давност на захарен диабет (години)	НbA1c (%)	ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )
1575	768/807	59.0(48.0-67.0)	364/1211	13.0(7.0-20.0)	8.3(7.1-9.8)	30.0(25.2-34.2)

ЗДТ1 – захарен диабет тип 1; ЗДТ2 – захарен диабет тип 2; ИТМ – индекс на телесна маса.

Данните са представени с медиана и 25-ти и 75-ти перцентил.

На Таблица 15 са представени основните характеристики на кохортата от лица без лезии по стъпалата, на които е направена оценка на риска от диабетно стъпало по двете класификации поотделно.

**Таблица 15.** Основните характеристики на кохортата без лезии по съпалата, на която е направен оценка на риска от диабетно стъпало според IWGDF (2015) и кохортата оценена според IWGDF (2019).

	Лица оценени според IWGDF (2015)	Лица оценени според IWGDF (2019)
<b>Брой лица</b>	1067	508
<b>Пол (м/ж)</b>	513/554	255/253
<b>Възраст (години)</b>	59.0(48.0-66.0)	60(49-68)
<b>Тип захарен диабет ЗДТ1/ЗДТ2</b>	249/818	115/393
<b>Давност на захарен диабет (години)</b>	12.0 (7.0-19.0)	14(8-20)
<b>НbA1c (%)</b>	8.4(7.1-9.8)	8.3(7.1-9.8)
<b>ИТМ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.0 (25.5-34.2)	29.7±6.6

ЗДТ1 – захарен диабет тип 1; ЗДТ2 – захарен диабет тип 2; ИТМ – индекс на телесна маса. Данните са представени със средна стойност и стандартно отклонение и медиана с 25-ти и 75-ти перцентил.

В Таблица 16 и 17 са представени броят, разпределението по пол, средната възраст и средният ИТМ в различните рискови категории според класификациите за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF от 2015 и 2019 г.

**Таблица 16.** Брой, разпределение на пол, средна възраст, давност на захарен диабет, среден ИТМ на участниците в групите с различна рискова категория за развитие на диабетно стъпало – рискова категория 0 (РК 0), рискова категория 1 (РК 1), рискова категория 2 (РК 2), рискова категория 3 (РК 3) според класификацията на IWGDF (2015).

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

РК – рискова категория; ИТМ – индекс на телесна маса; Данните са представени с медиана и 25-ти и 75-ти перцентил.

**Таблица 17.** Брой, разпределение на пол, средна възраст, давност на захарен диабет и среден ИТМ на участниците в групите с различна рискова категория за развитие на диабетно стъпало – рискова категория 0 (РК 0), рискова категория 1 (РК 1), рискова категория 2 (РК 2), рискова категория 3 (РК 3) според класификацията на IWGDF (2019).

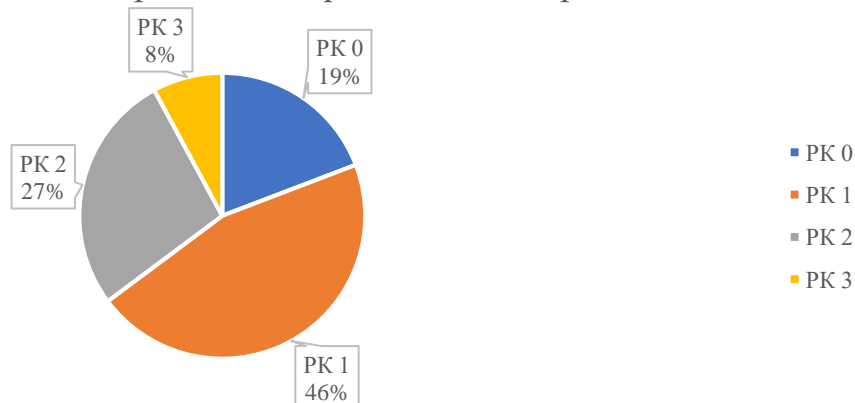
Група (РК)	Брой лица	Мъже	Жени	Възраст (години)	Давност на захарен диабет (години)	ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )
<b>РК 0</b>	312	140	172	57.5(45-66)	11.0(6-17)	29.6±6.9
<b>РК 1</b>	63	31	32	63(55-69)	16.0(10-22)	31.2±7.3
<b>РК 2</b>	69	38	31	65(58.5-71.5)	19.0(12-24)	29.2±5.4
<b>РК 3</b>	64	46	18	62(52.7-69.7)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

РК – рискова категория; ИТМ – индекс на телесна маса; Данните са представени със средна стойност ± стандартно отклонение или медианан и 25-ти и 75-ти перцентил.

На Фигура 2 е представено процентното разпределение на рисковите категории за диабетно стъпало според IWGDF (2015).

**Фигура 2.** Процентно разпределение на броя участници в различните рискови категории на класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало според IWGDF (2015).

Участници в различните рискови категории

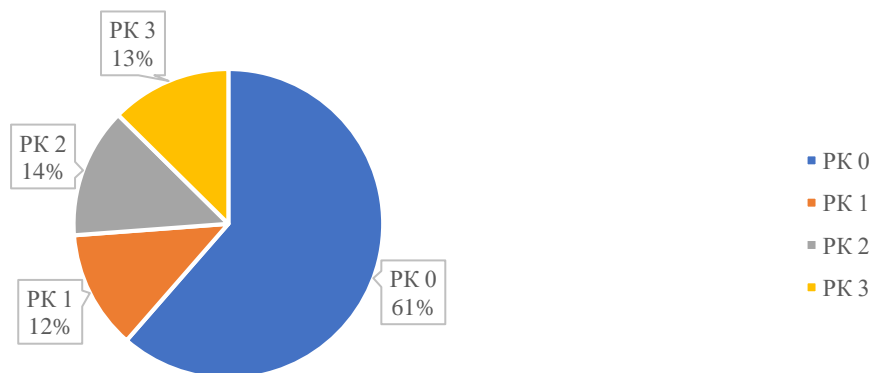


PK 0 – рискова категория 0; PK 1 – рискова категория 1; PK 2 – рискова категория 2; PK 3 – рискова категория 3;

На Фигура 3 е представено процентното разпределение на рисковите категории за диабетно стъпало според IWGDF (2019).

**Фигура 3.** Процентно разпределение на броя участници в различните рискови категории на класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало според IWGDF (2019).

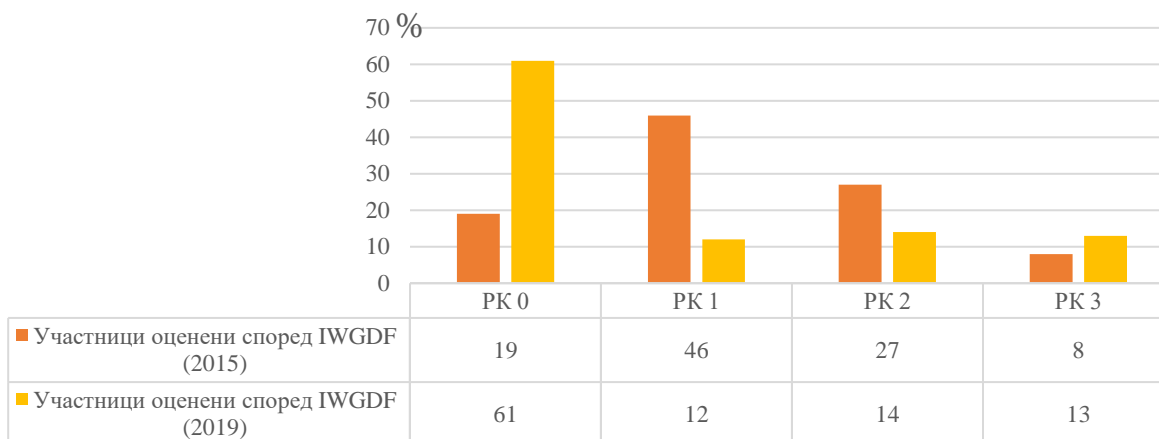
Участници в различните рискови категории



PK 0 – рискова категория 0; PK 1 – рискова категория 1; PK 2 – рискова категория 2; PK 3 – рискова категория 3

Сравнение между честотата на рискови категории за диабетно стъпало на двете класификации е представено на Фигура 4.

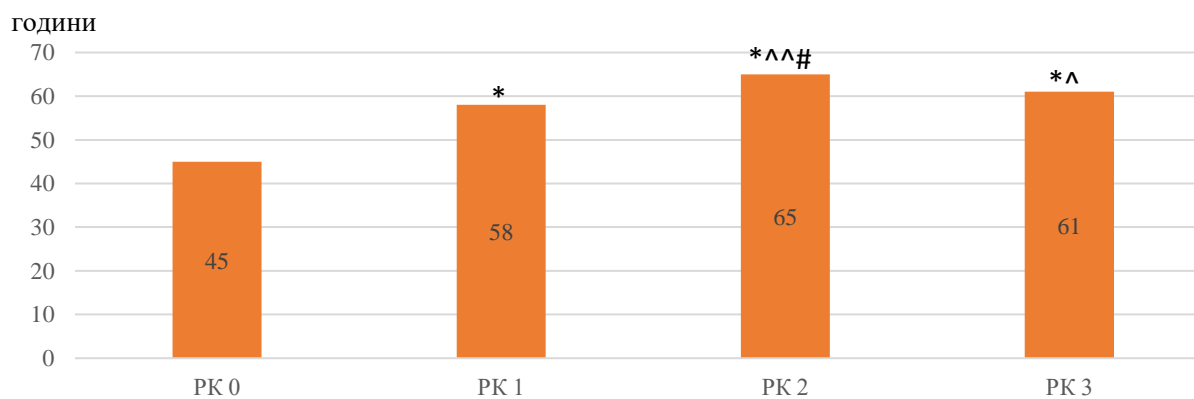
**Фигура 4.** Процентно разпределение на участниците в различни рискови категории според класификациите за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF (2015 и 2019 г.).



PK 0 – рискова категория 0; PK 1 – рискова категория 1; PK 2 – рискова категория 2; PK 3 – рискова категория 3;

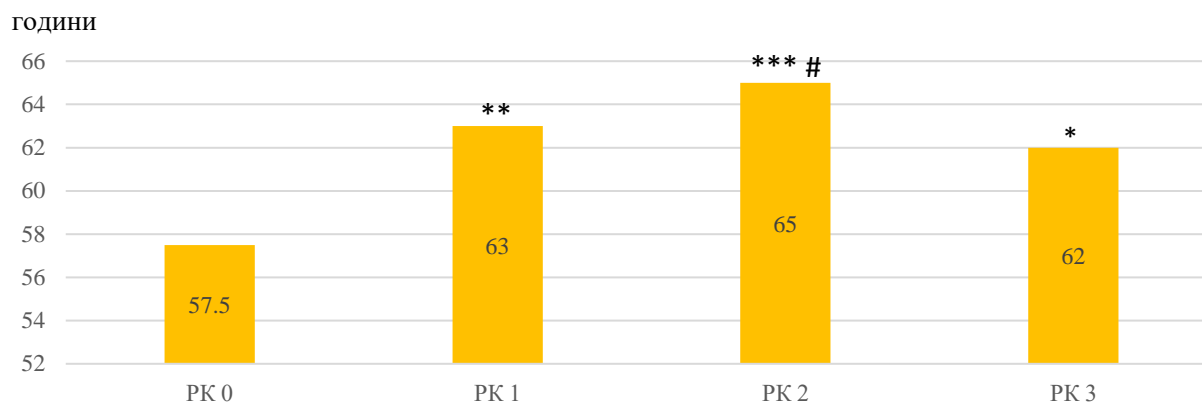
На Фигури 5 и 6 е представен сравнителен анализ на средната възраст между различните рискови категории на една класификация, а на Фигура 7 е представен сравнителен анализ на средната възраст между равностойни рискови категории на двете класификации.

**Фигура 5.** Сравнителен анализ на средна възраст на участниците в различна рискова категория за развитие на диабетно стъпало оценени според IWGDF (2015).



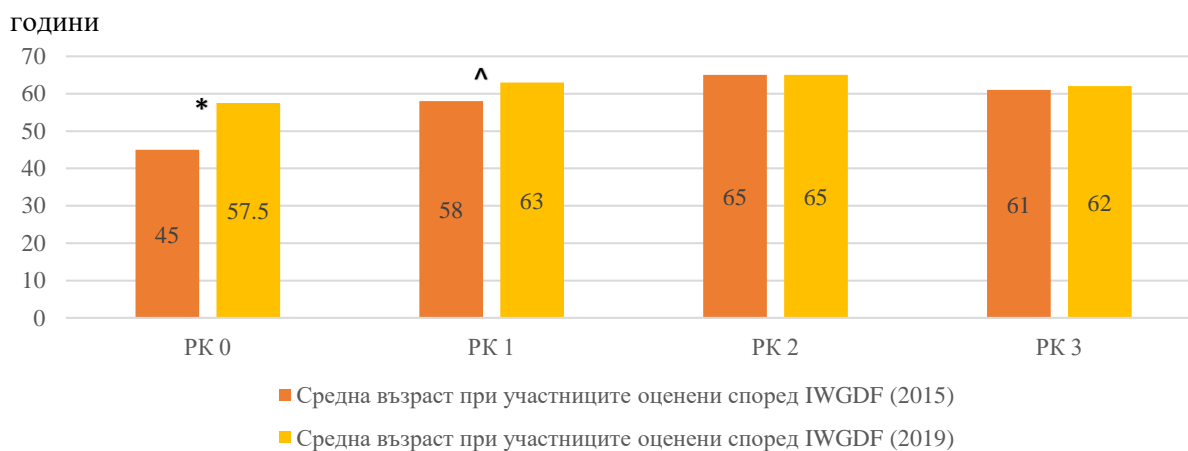
\* $p < 0.0001$  спрямо PK 0;  $\wedge p = 0.027$  спрямо PK1;  $\wedge\wedge p < 0.0001$  спрямо PK 1; #  $p = 0.001$  спрямо PK3;

**Фигура 6.** Сравнителен анализ на средна възраст на участниците в различна рискова категория за развитие на диабетно стъпало оценени 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;

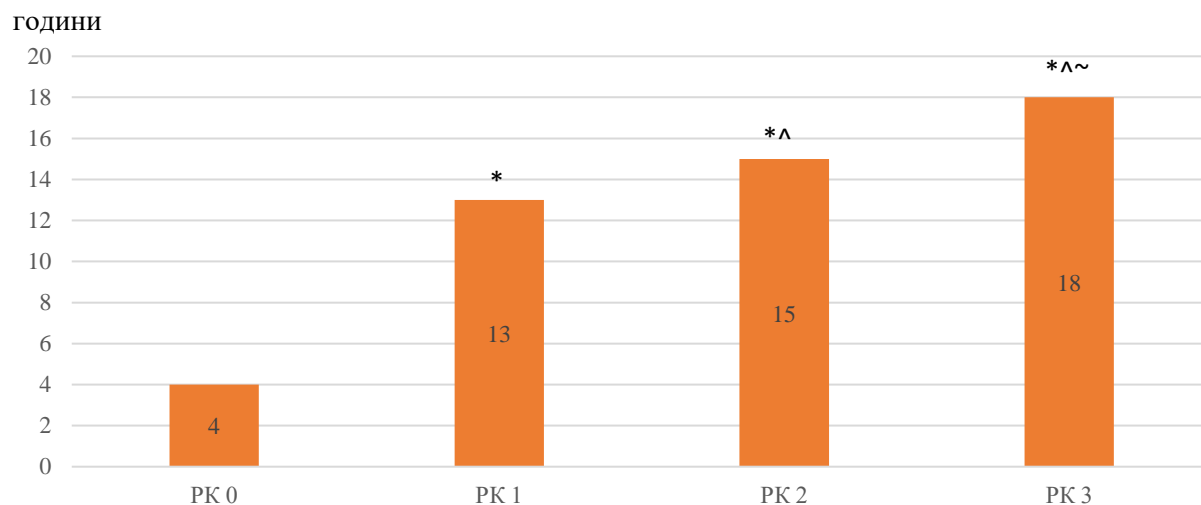
**Фигура 7.** Сравнение на средната възраст на участниците в равностойни рискови категории между двете класификации за оценка на риска от диабетно стъпало.



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

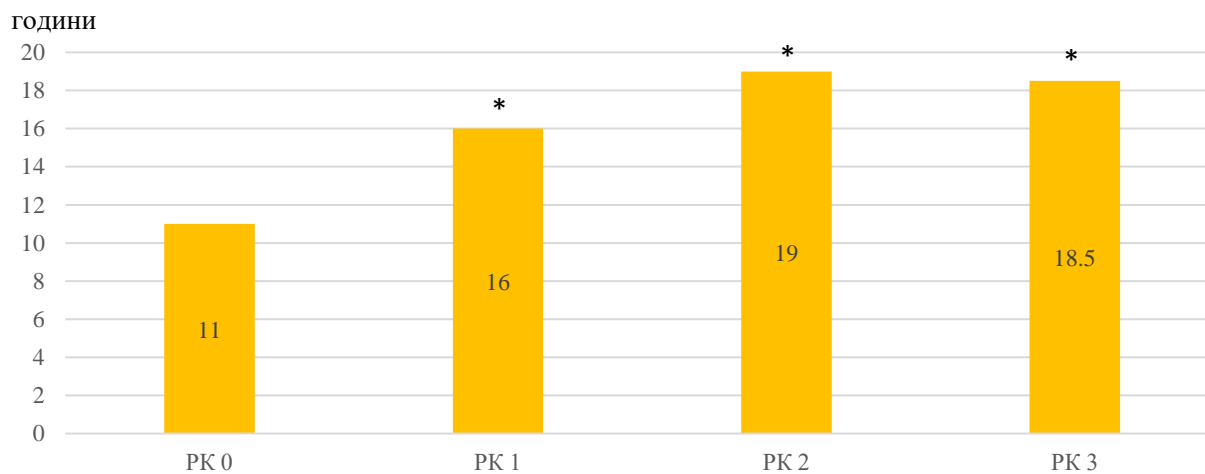
На Фигури 8 и 9 е представен сравнителен анализ на средната давност на захарен диабет между различните рискови категории на една класификация, а на Фигура 10 е представен сравнителен анализ на средната давност на захарен диабет на равностойни рискови категории между двете класификации.

**Фигура 8.** Сравнителен анализ на средна давност на захарен диабет на участниците в различна рискова категория за развитие на диабетно стъпало оценени според IWGDF (2015).



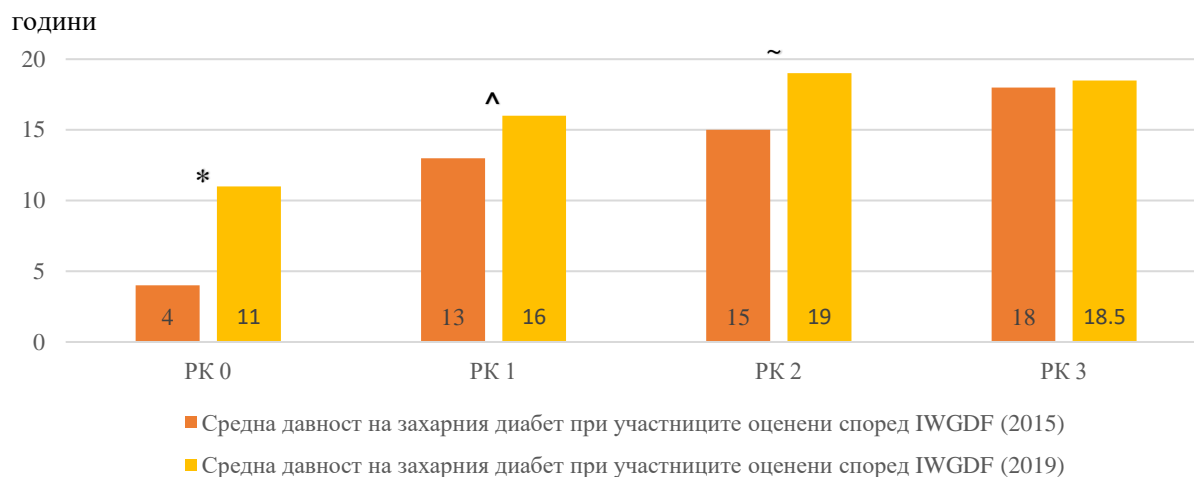
\*  $p < 0.0001$  спрямо PK 0; ^ $p < 0.0001$  спрямо PK 1; ~ $p = 0.026$  спрямо PK 2;

**Фигура 9.** Сравнителен анализ на средна давност на захарен диабет на участниците в различна рискова категория за развитие на диабетно стъпало оценени според IWGDF (2019).



\* $p < 0.0001$  спрямо PK 0;

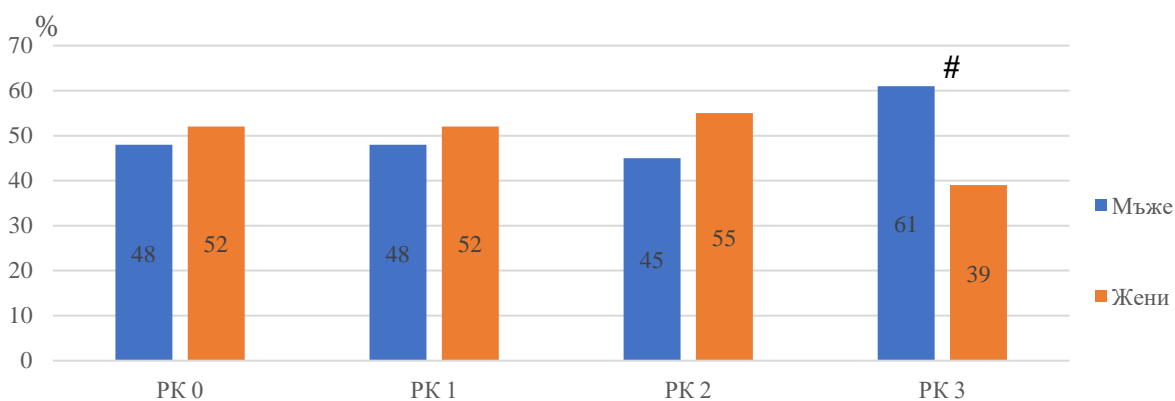
**Фигура 10.** Сравнение на средната давност на захарния диабет на участниците в равностойни рискови категории между двете класификации.



\* $p < 0.0001$  между рискови категории 0;  $\wedge p = 0.006$  между рискови категории 1;  $\sim p = 0.034$  между рискови категории 2;

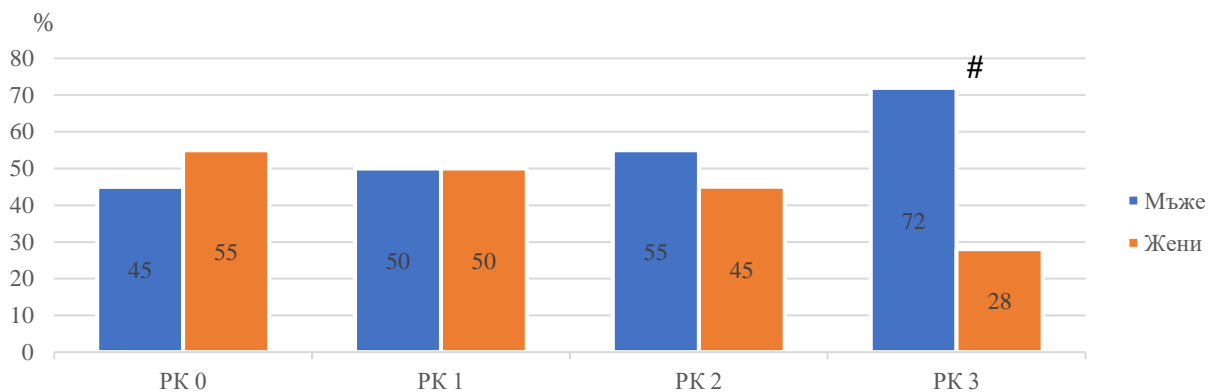
На Фигури 11 и 12 е представено процентното разпределение по пол в различните рискови категории на една класификация, а на Фигура 13 е представено сравнение на процентното разпределение по пол на равностойни рискови категории между двете класификации.

**Фигура 11.** Процентно съотношение по пол в различните рискови категории за диабетно стъпало, оценени според IWGDF (2015).



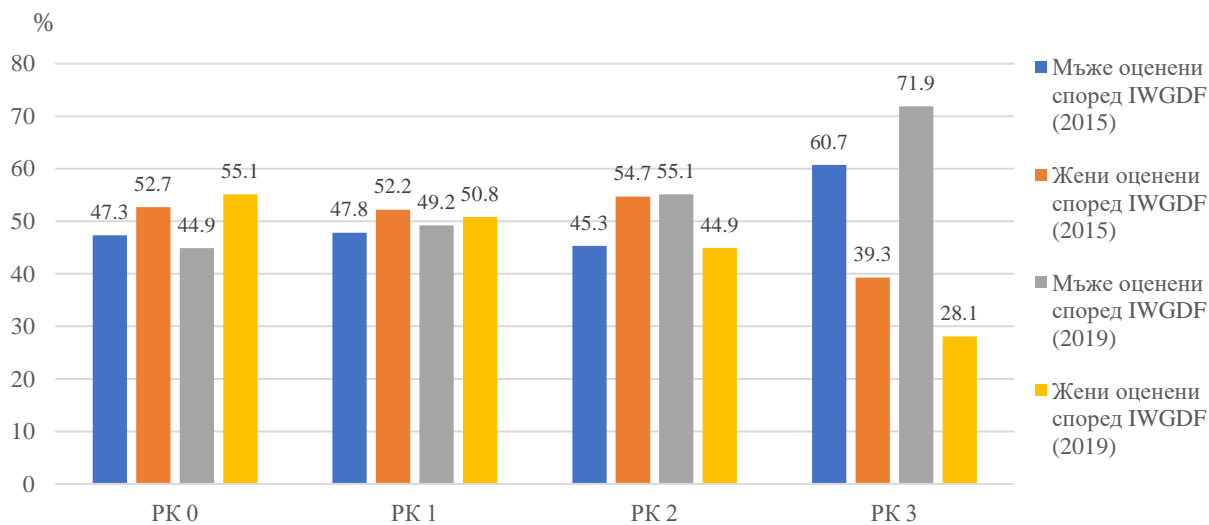
# $p = 0.001$  между рискови категории 3

**Фигура 12.** Процентно съотношение по пол в рисковите категории оценени според IWGDF (2019).



#p = 0.001 между рискови категории 3

**Фигура 13.** Сравнение на процентното разпределение на участниците по пол в равностойни рискови категории между двете класификации.

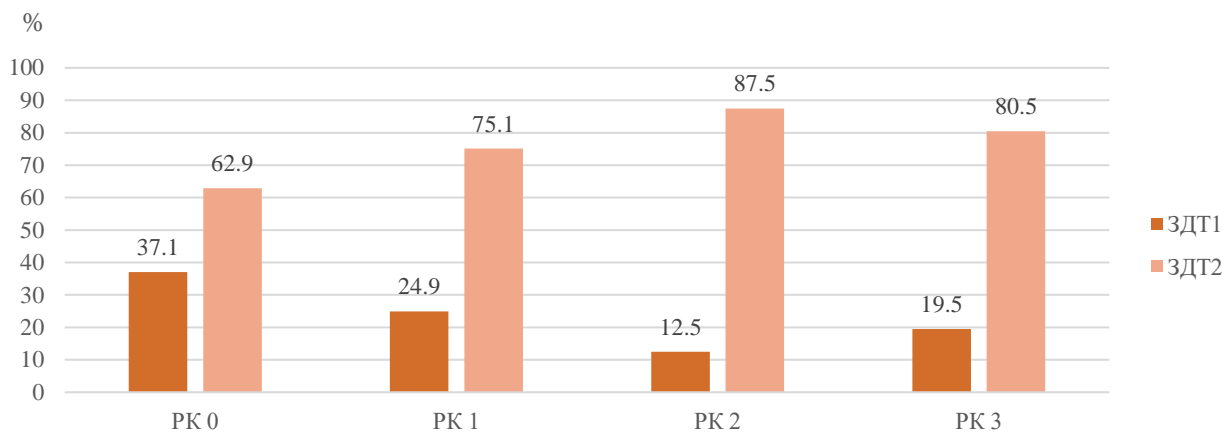


p > 0.05 между равностойни рискови категории на двете класификации

На Фигури 14 и 15 е представено процентното разпределение според типа на захарен диабет в различните рискови категории на една класификация, а на Фигура 16 е представено

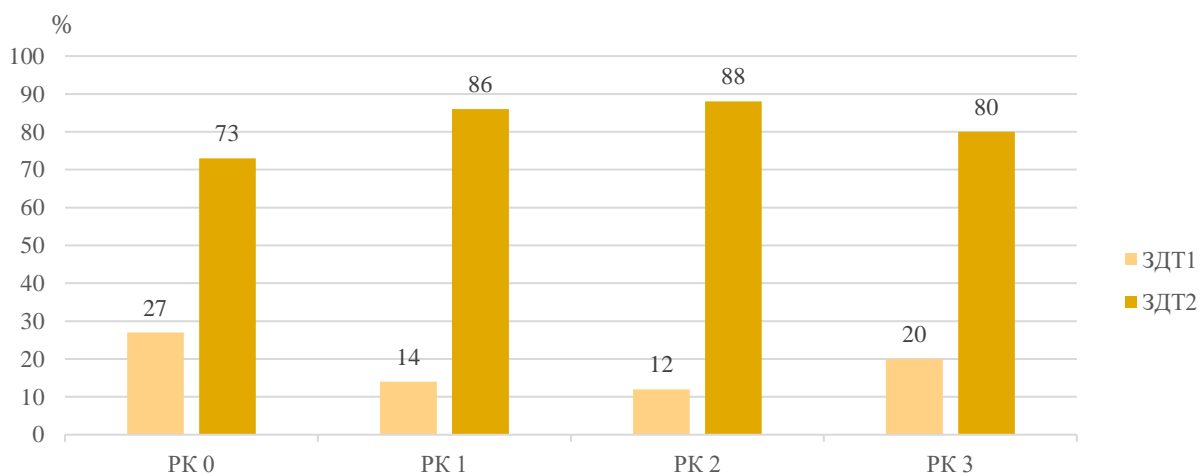
сравнение на процентното разпределение според типа на захарен диабет на равностойни рисковни категории между двете класификации.

**Фигура 14.** Процентно разпределение по тип захарен диабет в различните рисковни категории оценени според IWGDF (2015).



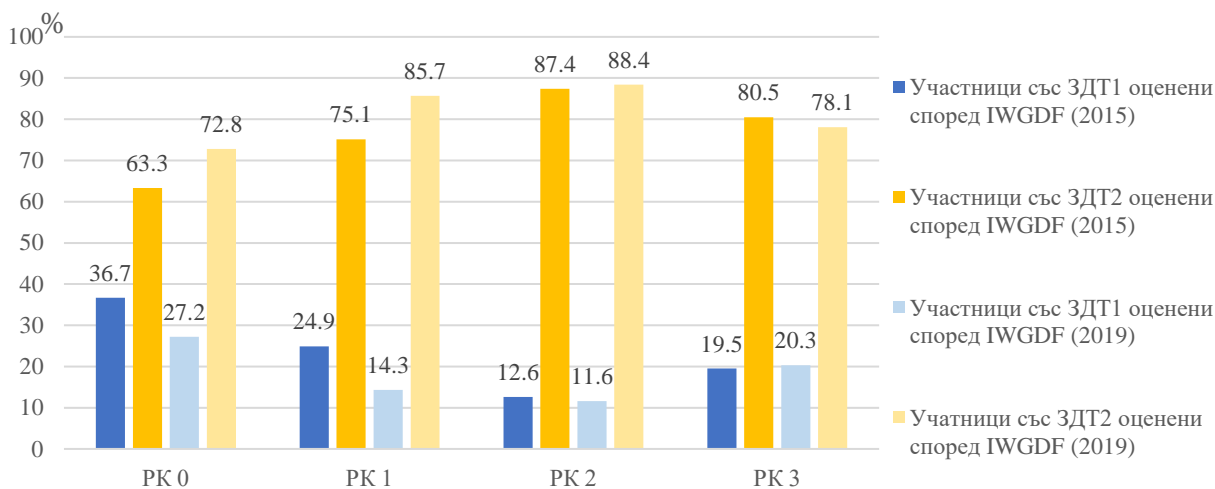
ЗДТ1 – захарен диабет тип 1; ЗДТ2 - захарен диабет тип 2

**Фигура 15.** Процентно разпределение по тип захарен диабет в различните рисковни категории оценени според IWGDF (2019).



ЗДТ1 – захарен диабет тип 1; ЗДТ2 - захарен диабет тип 2

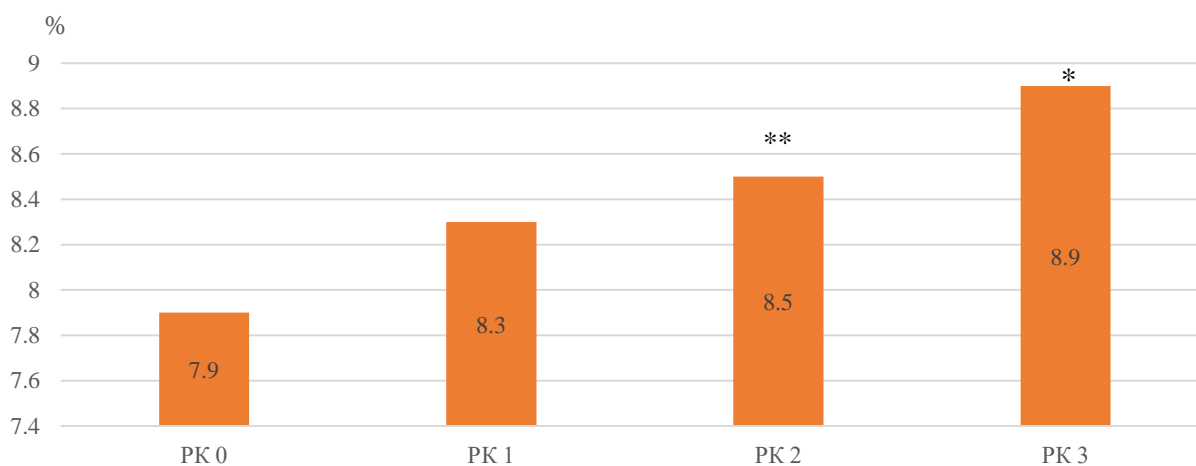
**Фигура 16.** Сравнение на процентното разпределение на участниците според типа на захарен диабет в равностойни рискови категории между двете класификации.



ЗДТ1 – захарен диабет тип 1; ЗДТ2 – захарен диабет тип 2;

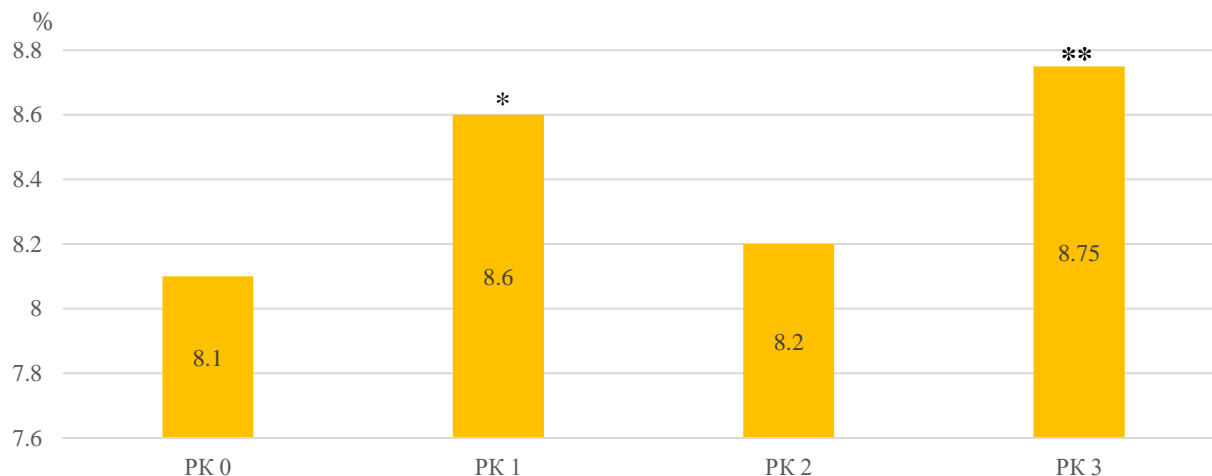
На Фигури 17 и 18 е представено сравнение на средните стойности на гликиран хемоглобин между различните рискови категории на една класификация, а на Фигура 19 е представено сравнение на средните стойности на гликиран хемоглобин равностойни рискови категории между двете класификации.

**Фигура 17.** Сравнение на гликиран хемоглобин между различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



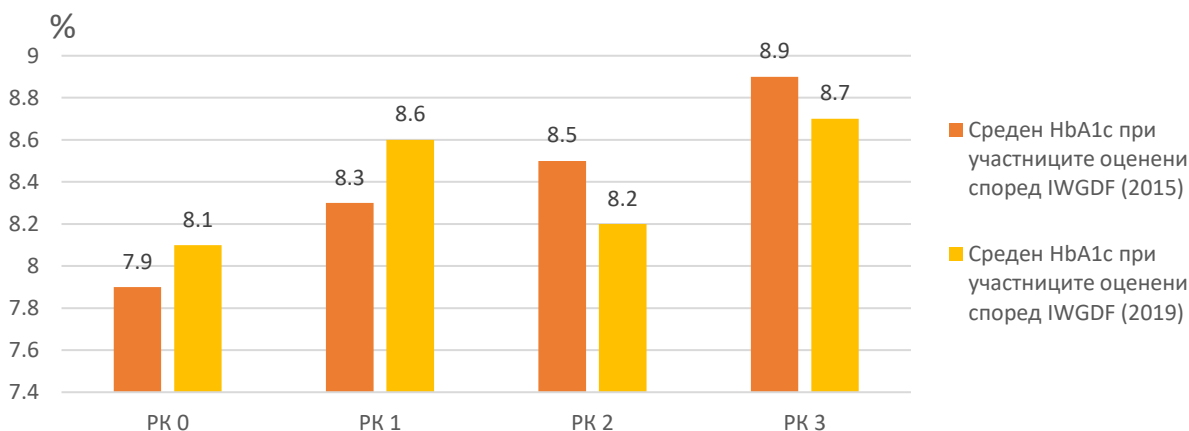
\*p = 0.016 спрямо PK 0; \*\*p = 0.005 спрямо PK 0

**Фигура 18.** Сравнение на гликиран хемоглобин между различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



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

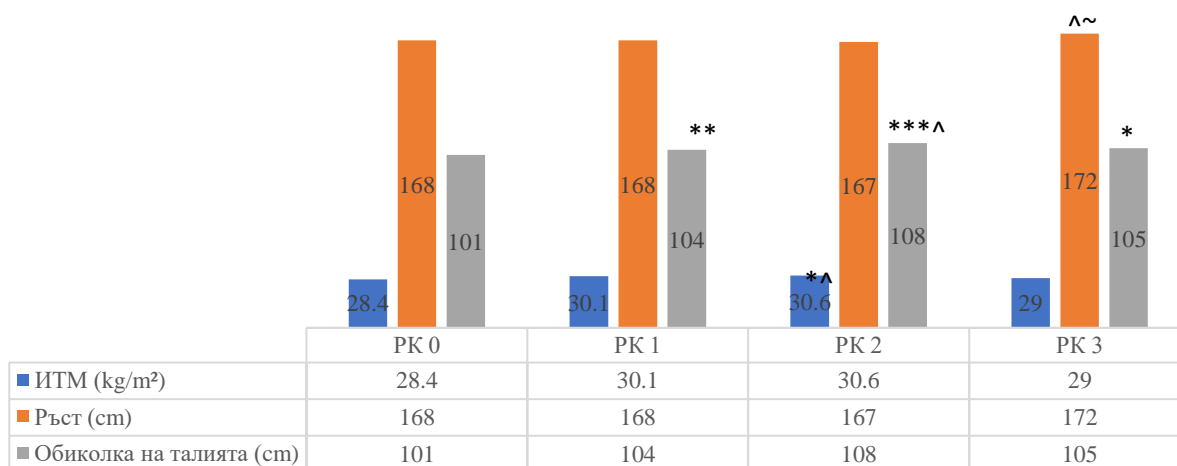
**Фигура 19.** Средни стойности на HbA1c в различните рискови категории и сравнение на нивата между равностойни рискови категории/по рискова категория.



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

На Фигури 20 и 21 е представено сравнение на средните стойности на антропометрични показатели (ИТМ, ръст и обиколка на талия) между различните рискови категории на една класификация, а на Фигури 22, 23 и 24 е представено сравнение на средните стойности на ИТМ, ръст и обиколка на талия в равностойни рискови категории между двете класификации.

**Фигура 20.** Сравнение на средните индекси на телесна маса (ИТМ), ръст и обиколка на талия в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).

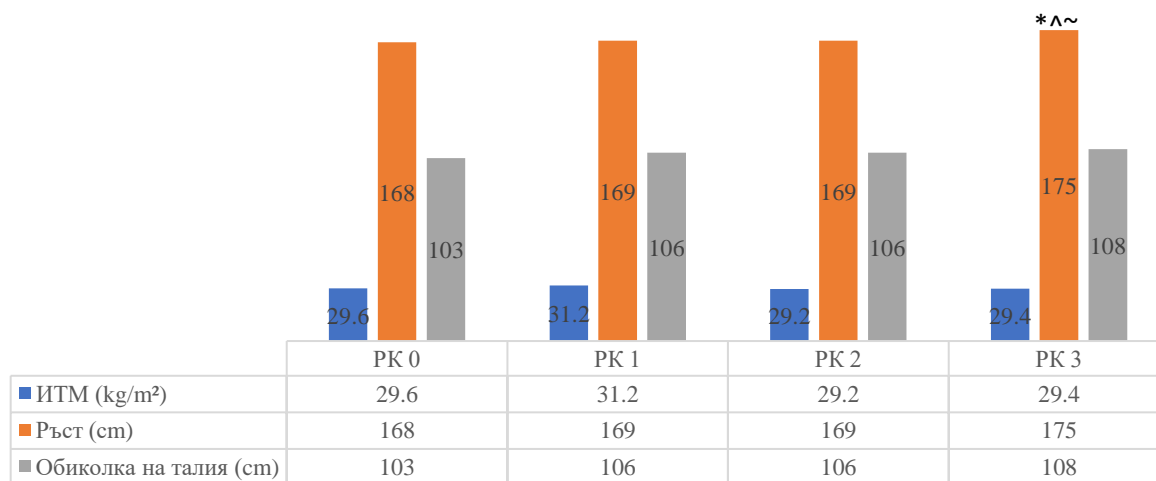


*ИТМ* - \* $p < 0.0001$  спрямо РК 0;  $\wedge p = 0.007$  спрямо РК 1;

*Ръст* -  $\wedge p = 0.016$  спрямо РК 1,  $\sim p = 0.004$  спрямо РК 2;

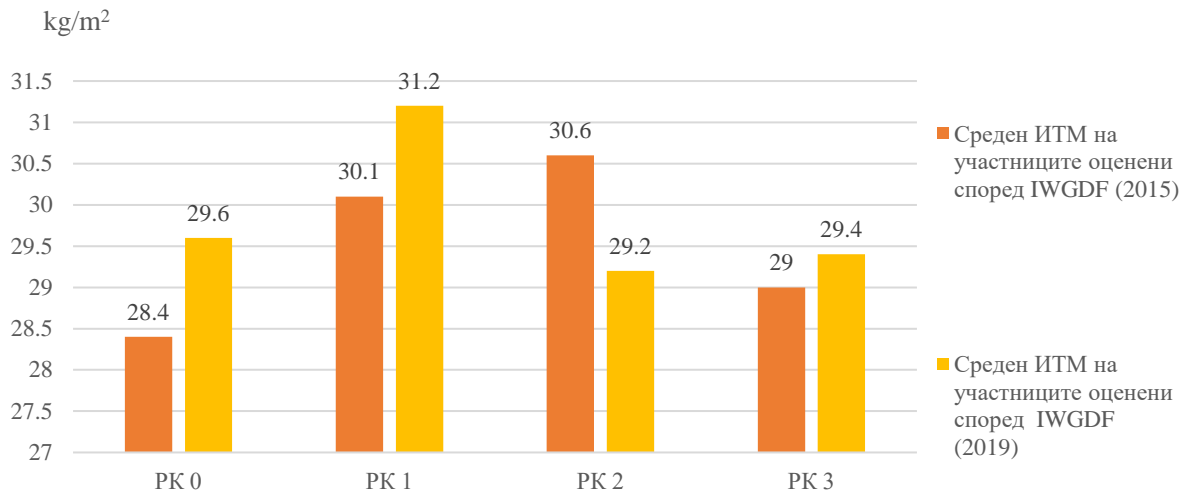
*Обиколка на талия* - \*  $p = 0.003$  спрямо РК 0; \*\* $p = 0.014$  спрямо РК 0; \*\*\* $p < 0.0001$  спрямо РК 0;  $\wedge p < 0.0001$  спрямо РК 1;

**Фигура 21.** Сравнение на средните индекси на телесна маса (ИТМ), ръст и обиколка на талия в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



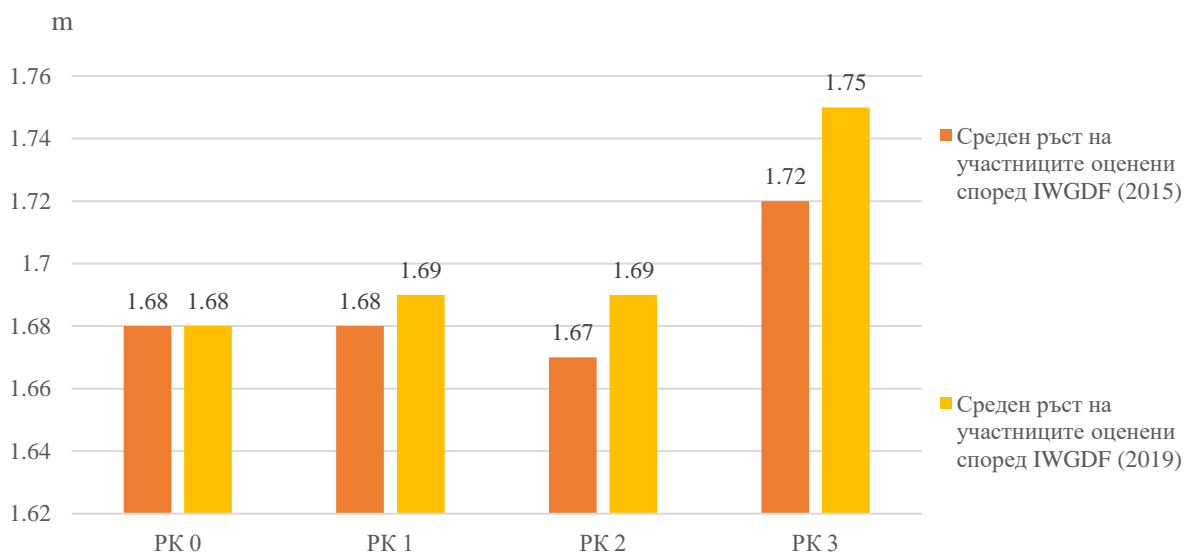
*Ръст* - \* $p < 0.0001$  спрямо РК 0;  $\wedge p = 0.032$  спрямо РК 1;  $\sim p = 0.023$  спрямо РК 2;

**Фигура 22.** Сравнение на среден индекс на телесна маса на участниците в равностойни рискови категории между двете класификации.



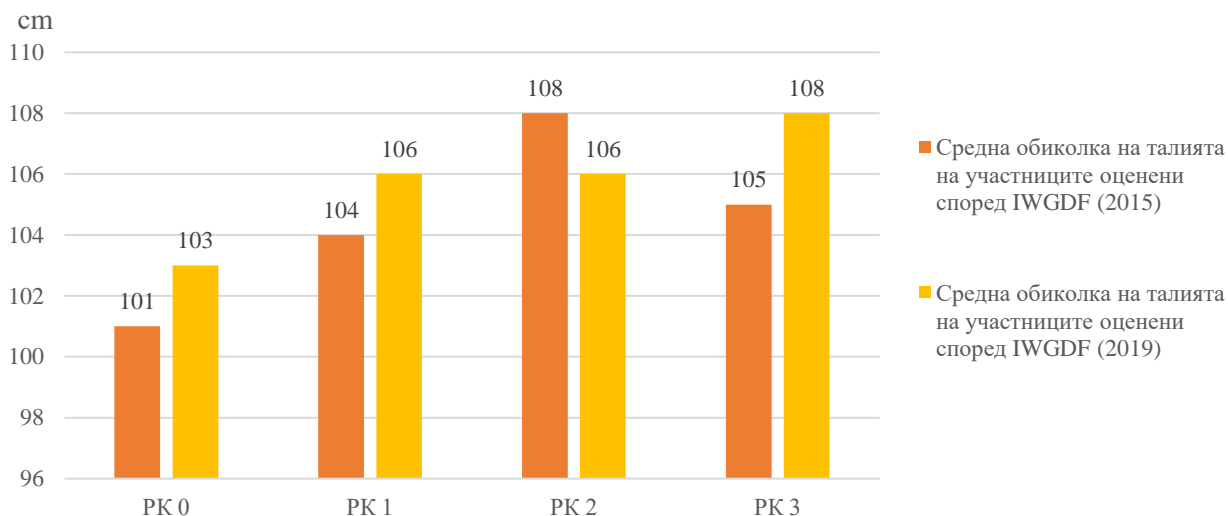
$p > 0.05$  между равностойни рискови категории на двете класификации

**Фигура 23.** Сравнение на среден ръст на участниците в равностойни рискови категории между двете класификации.



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

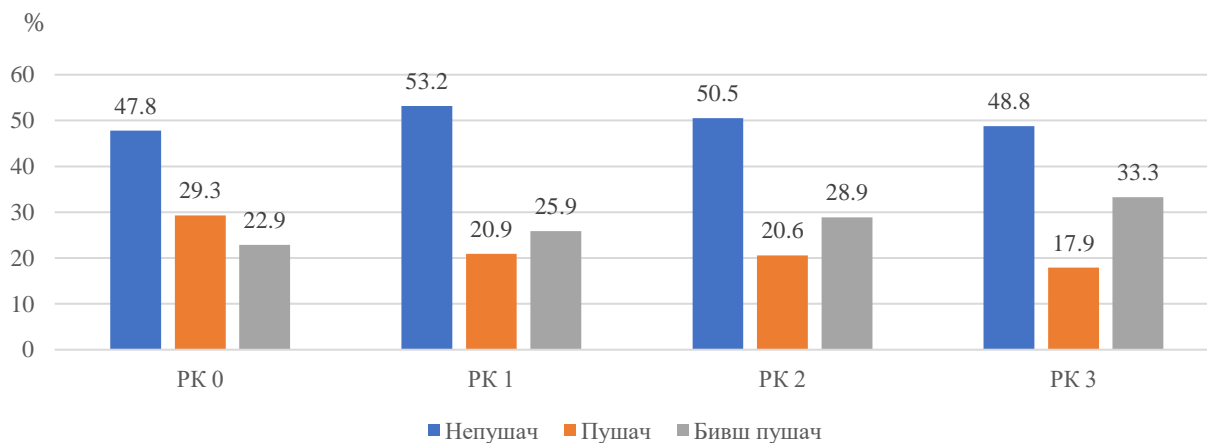
**Фигура 24.** Сравнение на средена обиколка на талията на участниците в равностойни рискови категории между двете класификации.



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

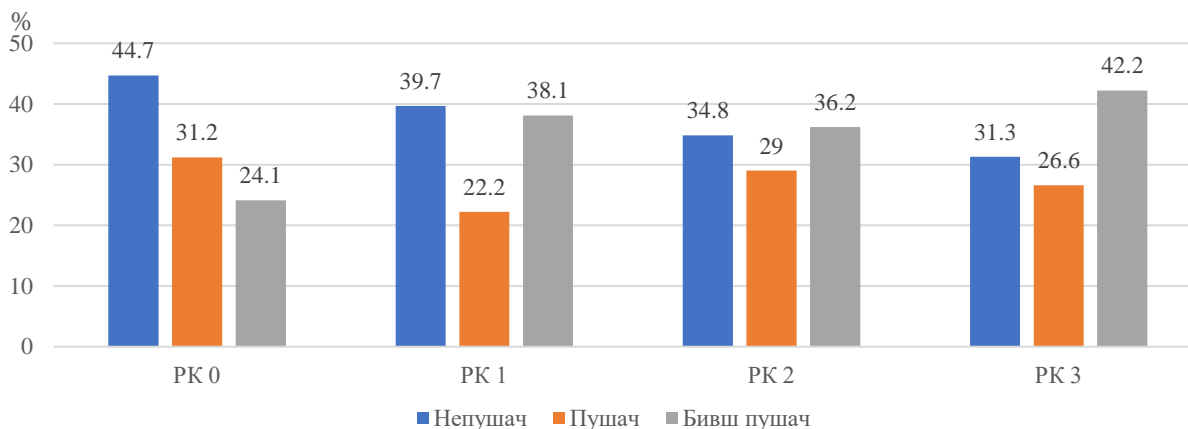
На фигури 25 и 26 е представено процентното разпределение според фактора тютюнопушене в различните рискови категории на двете класификации

**Фигура 25.** Процентно разпределение според фактора тютюнопушене в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



$p > 0.05$  между различните рискови категории

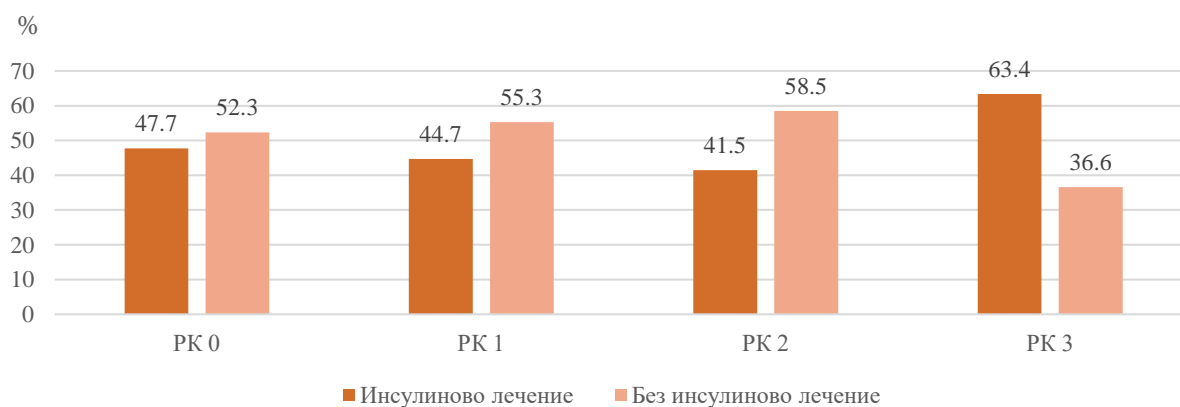
**Фигура 26.** Процентно разпределение според фактора тютюнопушене в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



$p > 0.05$  между различните рискови категории

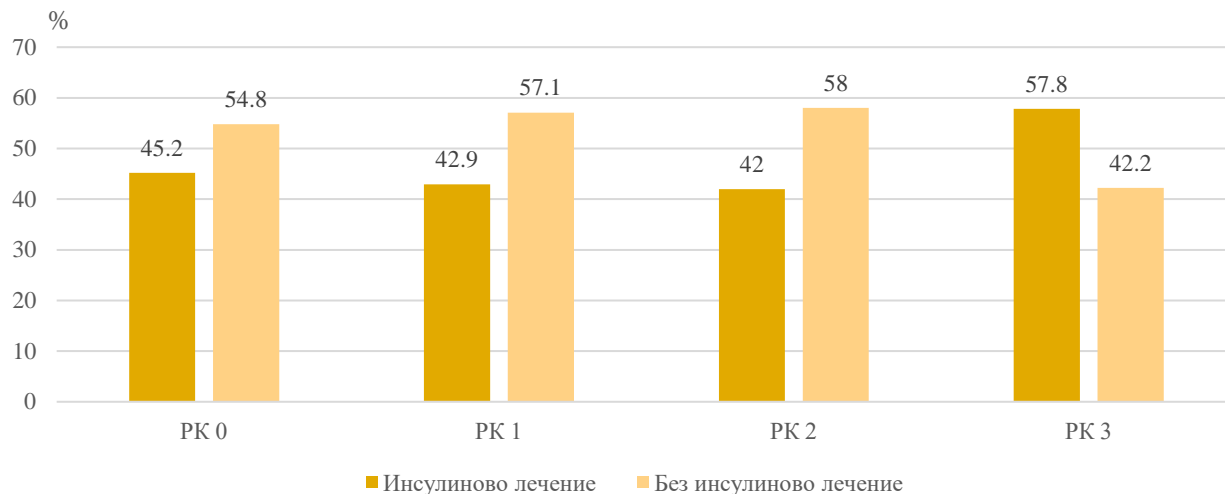
На фигури 27 и 28 е представено процентното разпределение на инсулиново лечение в различните рискови категории към момента на хоспитализация, включващо базално-болусен режим, инсулинова микстура, инсулинова помпа или инсулинов препарат в комбинация с перорални или други инжекционни глюкозопонижаващи медикаменти.

**Фигура 27.** Процентно разпределение на инсулиновото лечение на участниците в различните рискови категории към момента на хоспитализация оценени според IWGDF (2015).



$p > 0.05$  между различните рискови категории

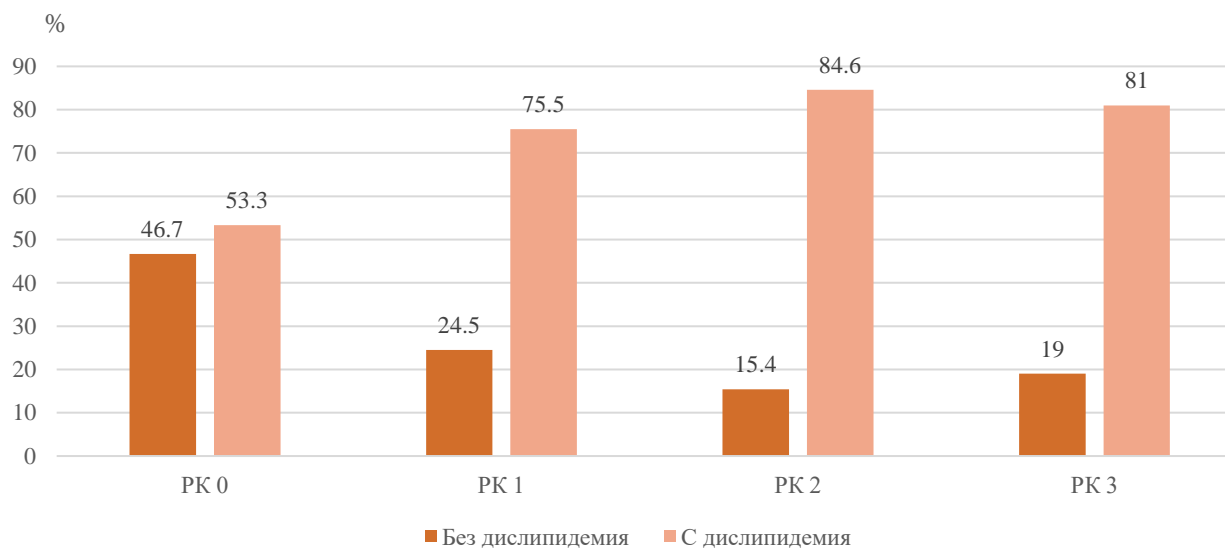
**Фигура 28.** Процентно разпределение на инсулиновото лечение в различните рискови категории към момента на хоспитализацията оценени според IWGDF (2019).



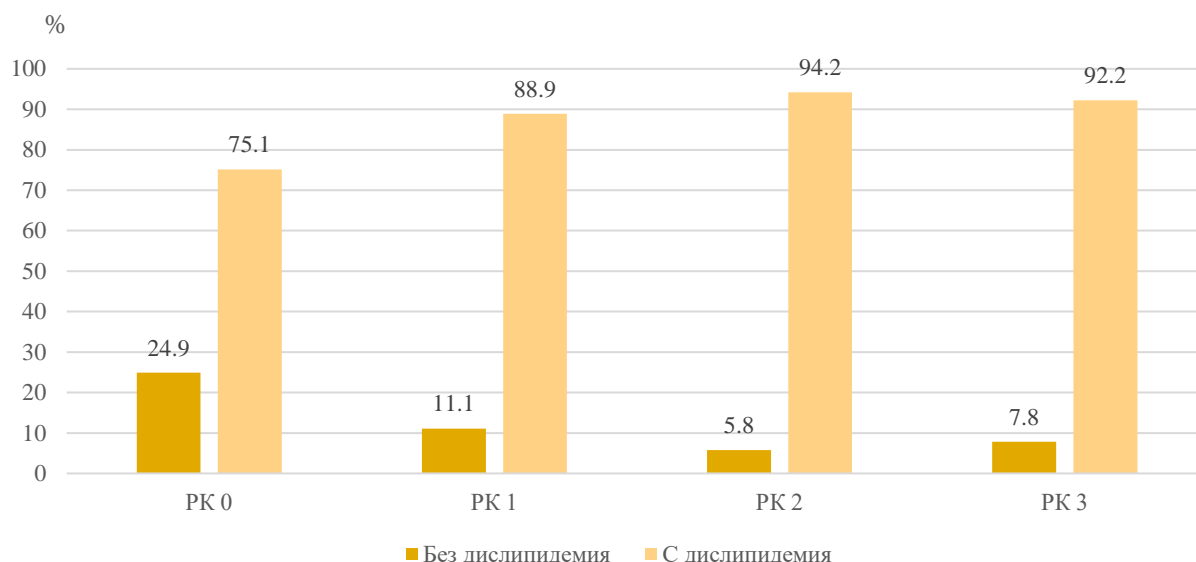
$p > 0.05$  между различните рискови категории

На фигури 29 и 30 е представена честотата на дислипидемия сред участниците в различни рискови категории на двете класификации.

**Фигура 29.** Честота на дислипидемия в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).

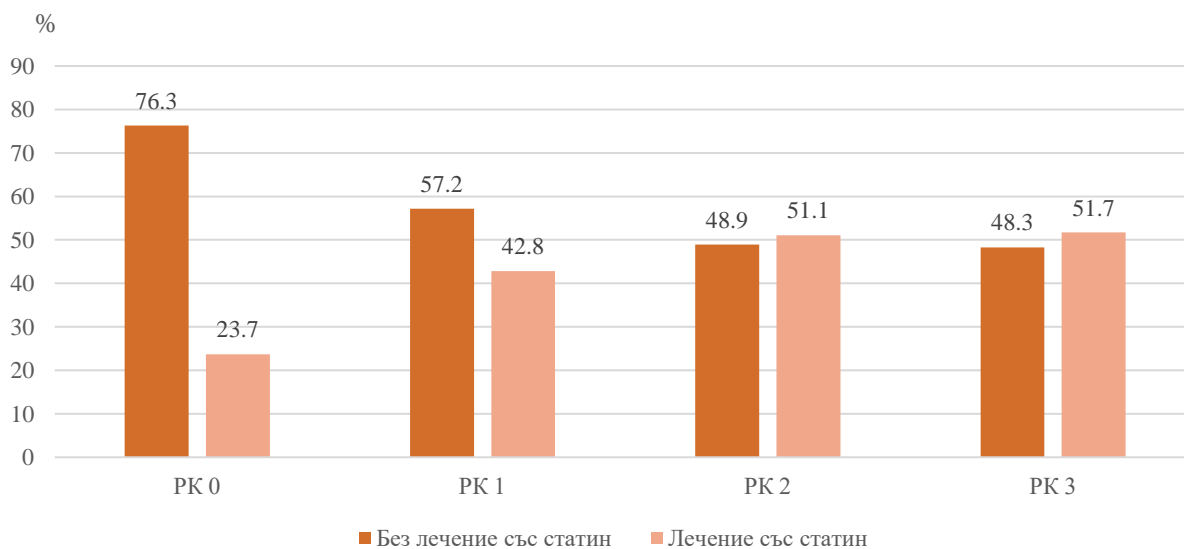


**Фигура 30.** Честота на дислипидемия в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).

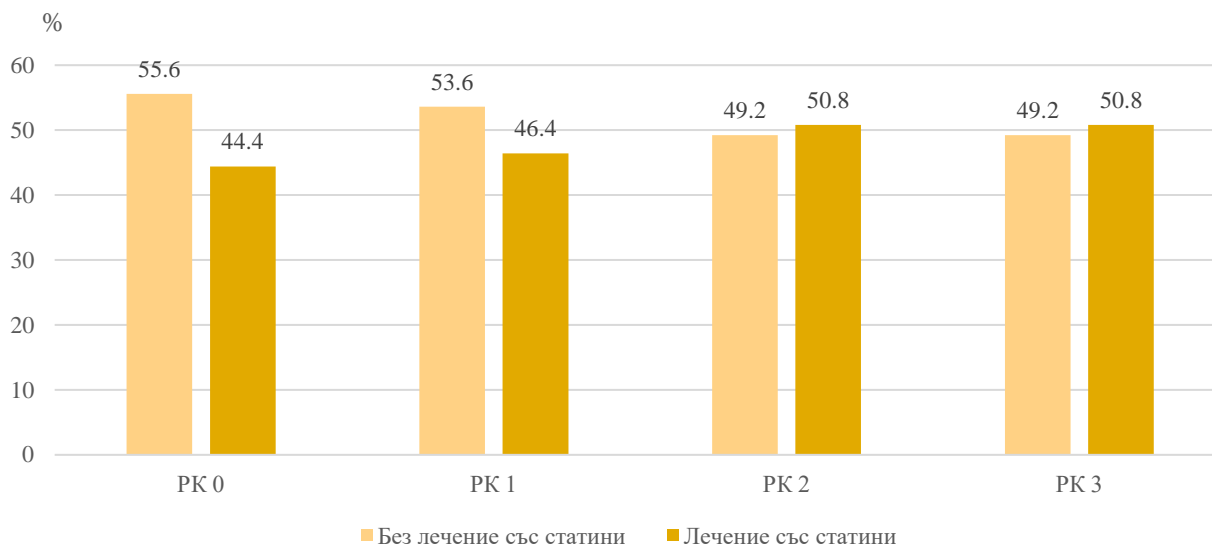


На фигури 31 и 32 е представена честотата на лечение със статини сред участниците в различни рискови категории на двете класификации.

**Фигура 31.** Честота на лечението със статини сред участниците с дислипидемия в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).

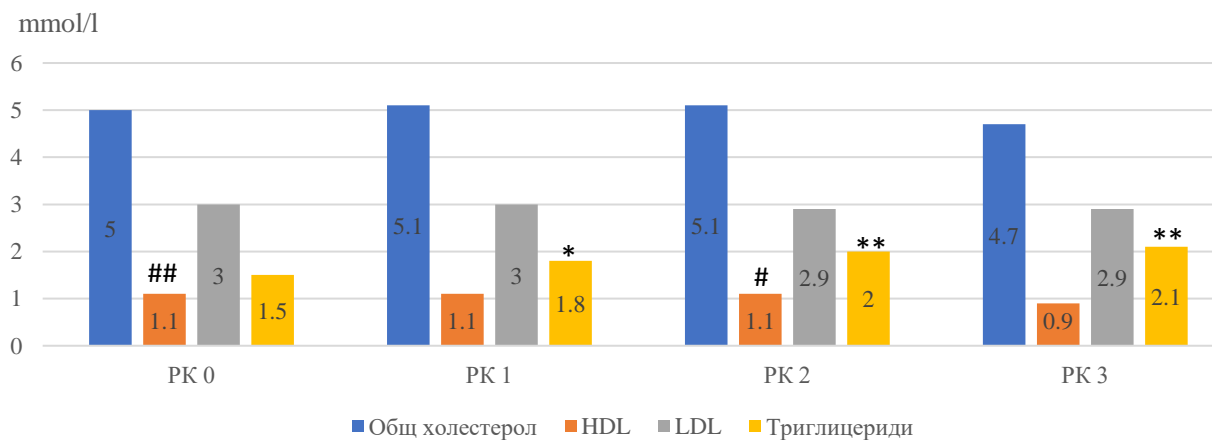


**Фигура 32.** Честота на лечението със статини сред участниците с дислипидемия в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



Средните стойности на показатели на липидната обмяна и сравнение между различните рискови категории на една класификация са представени на фигури 33 и 34.

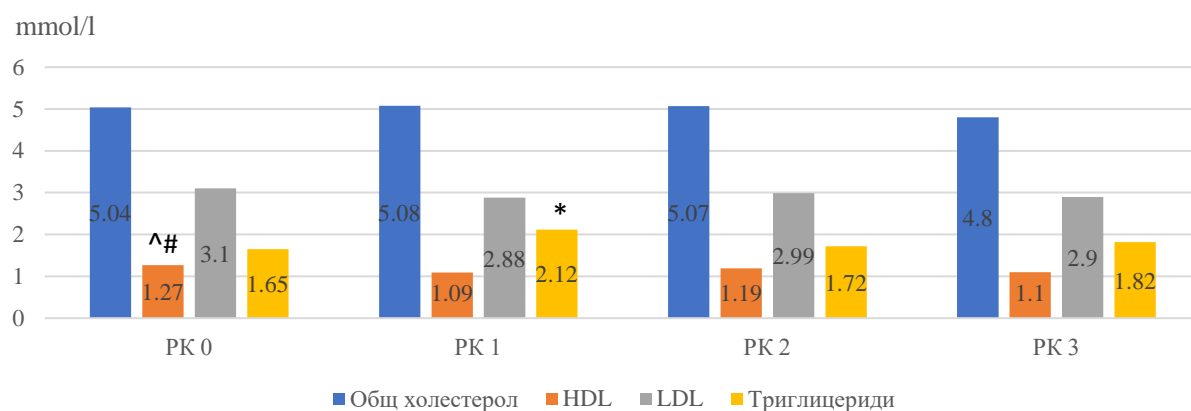
**Фигура 33.** Средни стойности на основни лабораторни маркери отразяващи липидната обмяна в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



*HDL холестерол:* #p = 0.003 спрямо PK 3; ##p < 0.0001 спрямо PK 3;

*Триглицериди:* \*p = 0.002 спрямо PK 0; \*\*p < 0.0001 спрямо PK 0;

**Фигура 34.** Средни стойности на основни лабораторни маркери отразяващи липидната обмяна в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



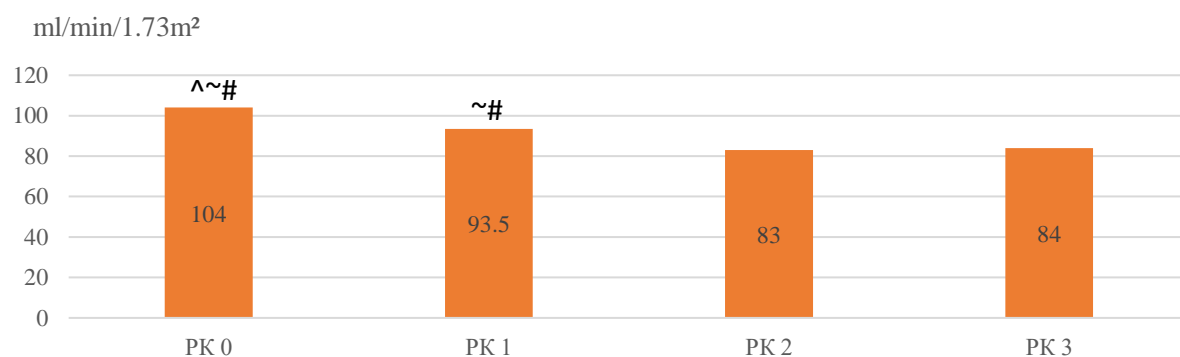
*HDL холестерол:* <sup>^</sup> $p = 0.002$  спрямо PK 1; <sup>#</sup> $p = 0.015$  спрямо PK 3;

*Триглицериди:* <sup>\*</sup> $p = 0.011$  спрямо PK 0;

Липсва значима разлика между средните нива на общ холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол и триглицериди при сравнение на съпоставими рискови категории между двете класификации.

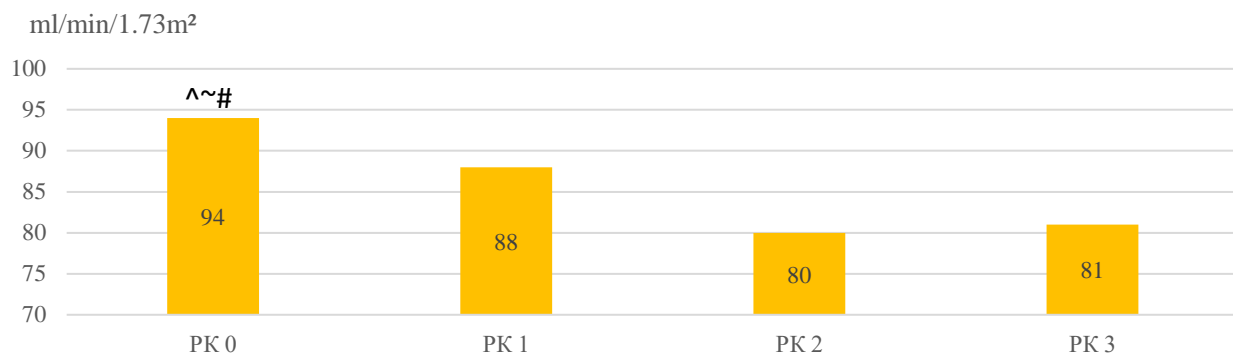
На фигури 35 и 36 са представени средните стойности на изчислена гломерулна филтрация на лицата и сравнение между различните рискови категории, а на фигура 37 е представено сравнение на равностойни рискови категории между двете класификации.

**Фигура 35.** Средни стойности и сравнение на гломерулна филтрация, изчислена по СКД-ЕPI формула, в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



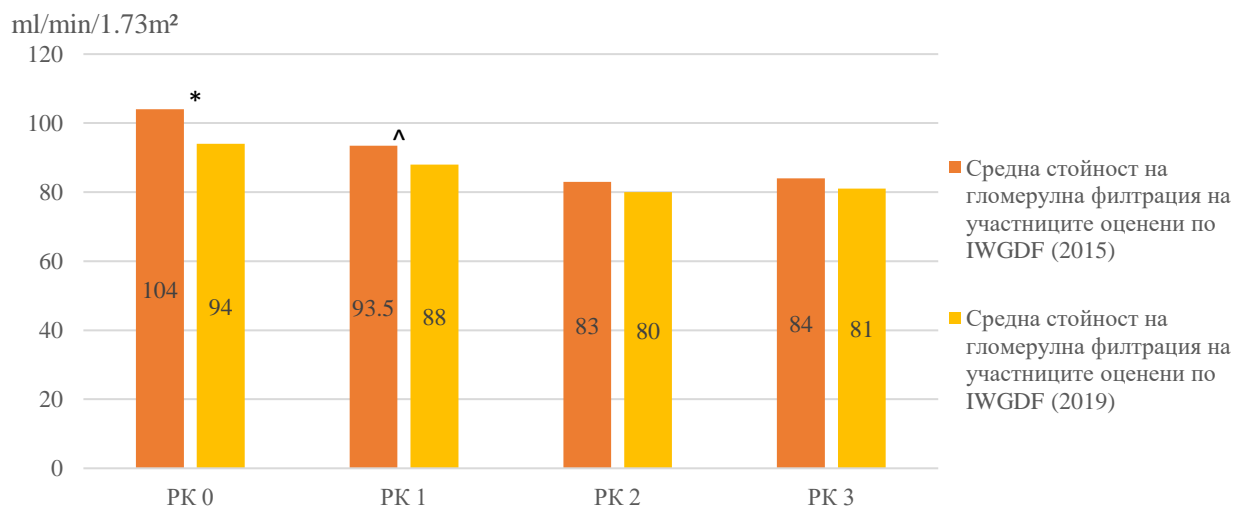
<sup>^</sup> $p < 0.0001$  спрямо PK 1; <sup>~</sup> $p < 0.0001$  спрямо PK 2; <sup>#</sup> $p < 0.0001$  спрямо PK 3;

**Фигура 36.** Средни стойности и сравнение на гломерулна филтрация, изчислена по СКД-ЕРІ формула, в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



^p = 0.002 спрямо PK 1; ~p < 0.0001 спрямо PK 2; #p < 0.0001 спрямо PK 3;

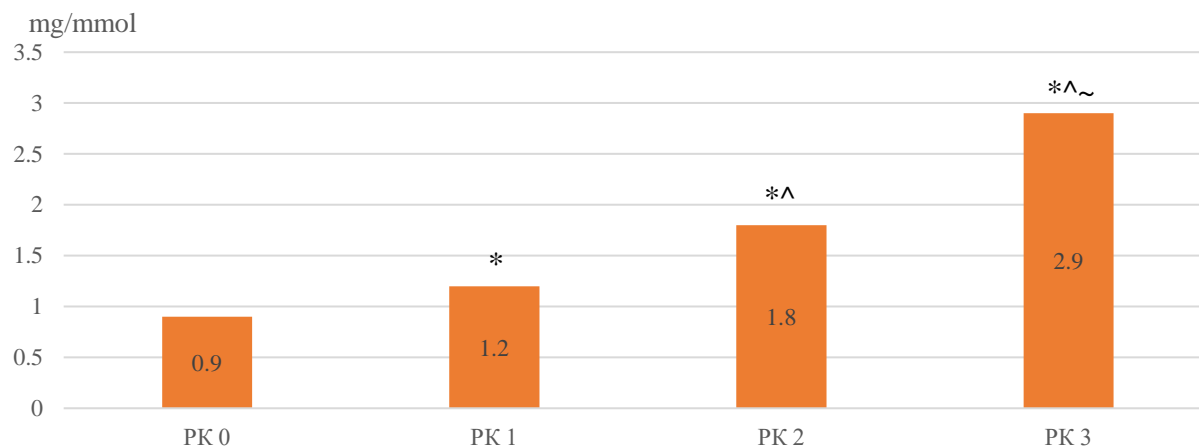
**Фигура 37.** Сравнение на средните стойности на гломерулна филтрация между равностойни рискови категории от двете класификации



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

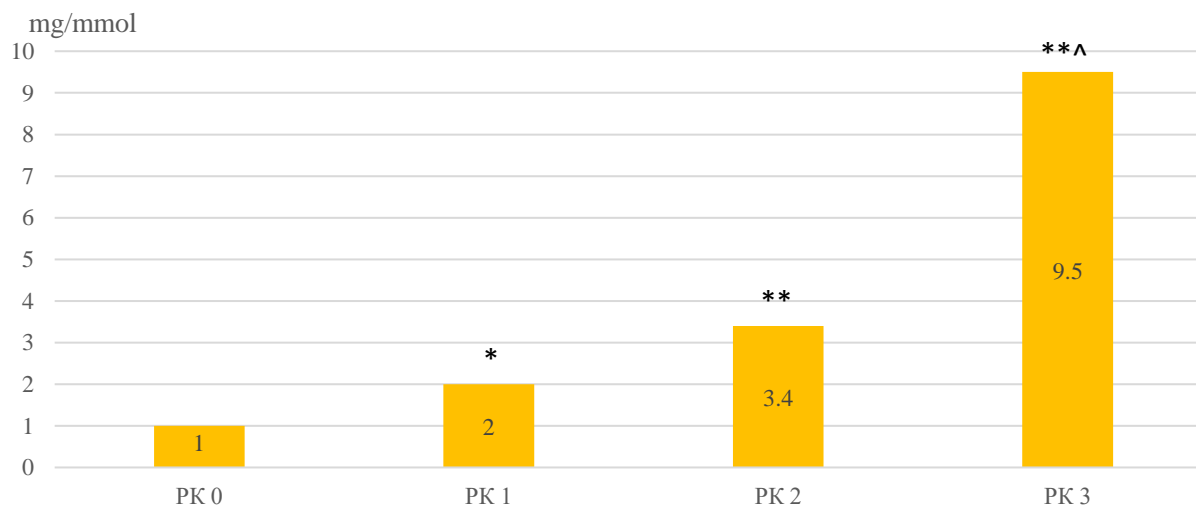
На фигури 38 и 39 са представени средните стойности на отношението албумин/креатинин в урина на лицата и сравнение между различните рискови категории, а на фигура 40 е представено сравнение на равностойни рискови категории между двете класификации.

**Фигура 38.** Средни стойности и сравнение на отношение албумин/креатинин в различните рисковни категории оценени според IWGDF (2015).



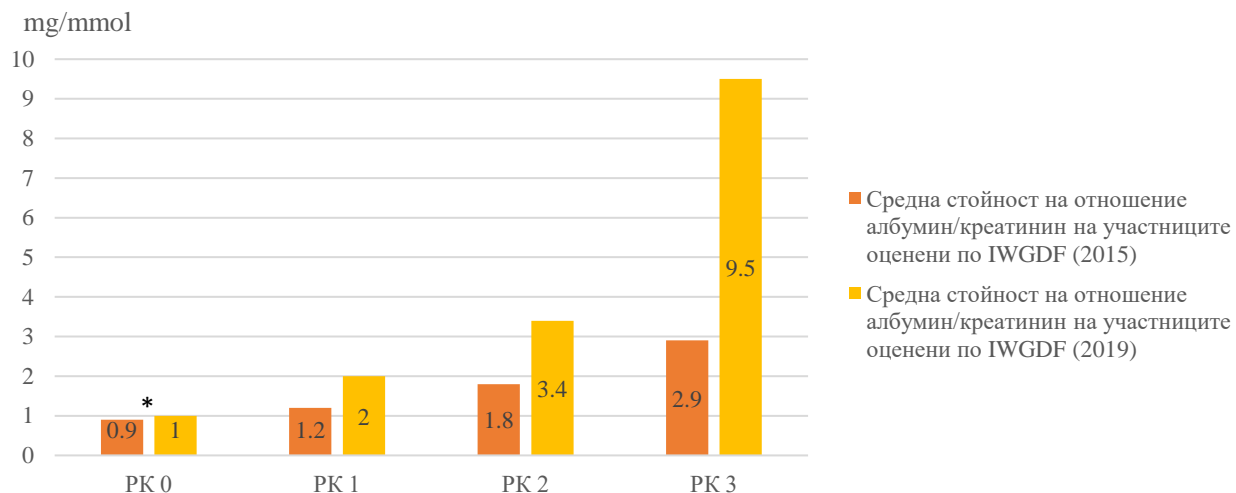
\* $p < 0.0001$  спрямо PK 0; ^ $p < 0.0001$  спрямо PK 1; ~ $p = 0.009$  спрямо PK 2;

**Фигура 39.** Средни стойности и сравнение на отношение албумин/креатинин в различните рисковни категории оценени според IWGDF (2019).



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

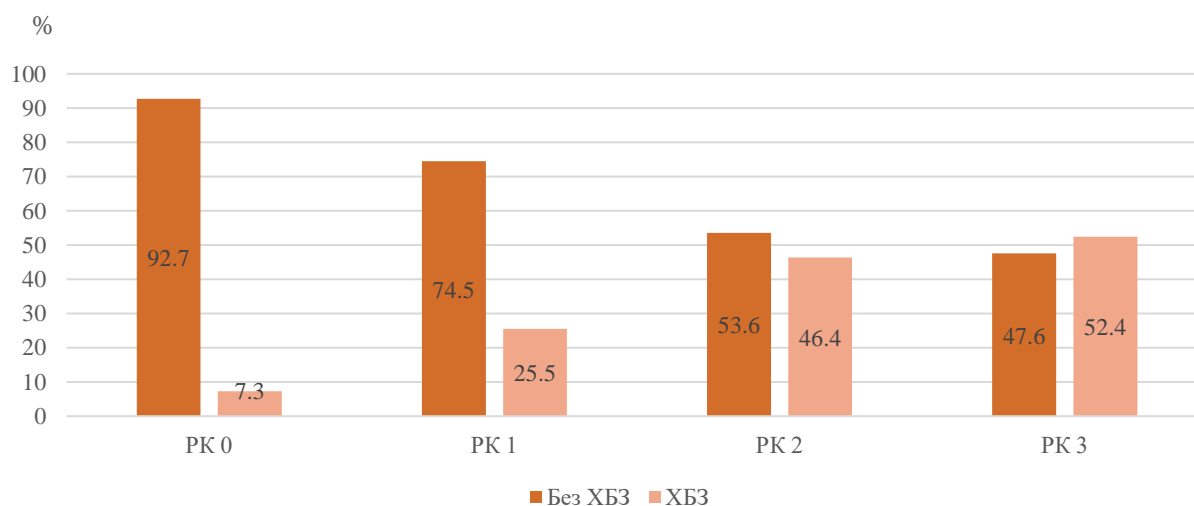
**Фигура 40.** Сравнение на средните стойности на отношение албумин/креатинин на равностойни рискови категории между двете класификации



\* $p=0.003$  между рискови категории 1;

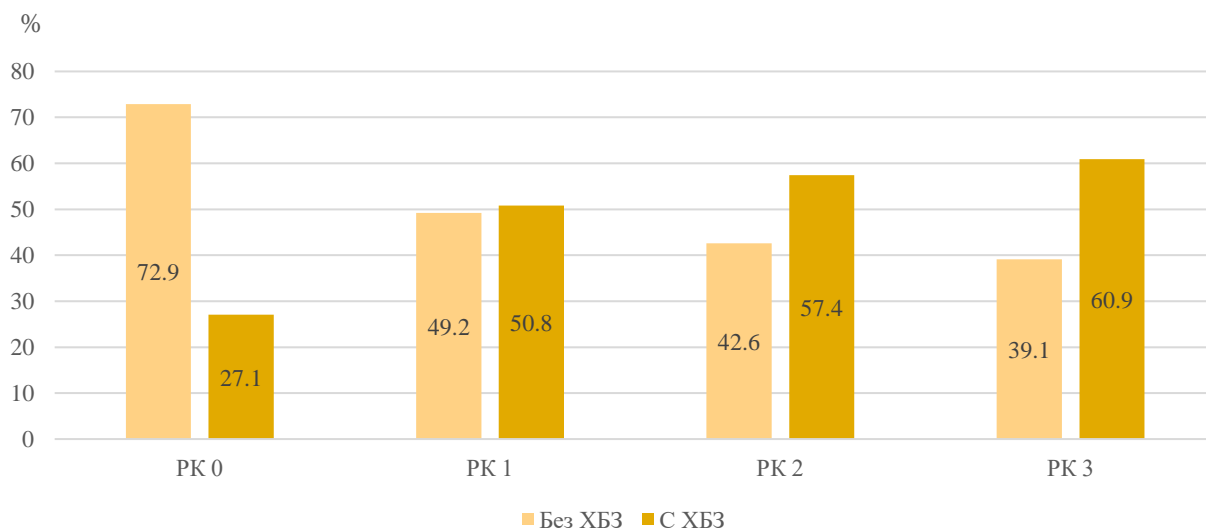
На фигури 41 и 42 е представена честотата на хронично бъбречно заболяване сред лицата в различните рискови категории на двете класификации.

**Фигура 41.** Процентно разпределение на честотата на хронично бъбречно заболяване (степен 1-5) в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



ХБЗ – хронично бъбречно заболяване;  $p < 0.0001$  между различните рискови категории

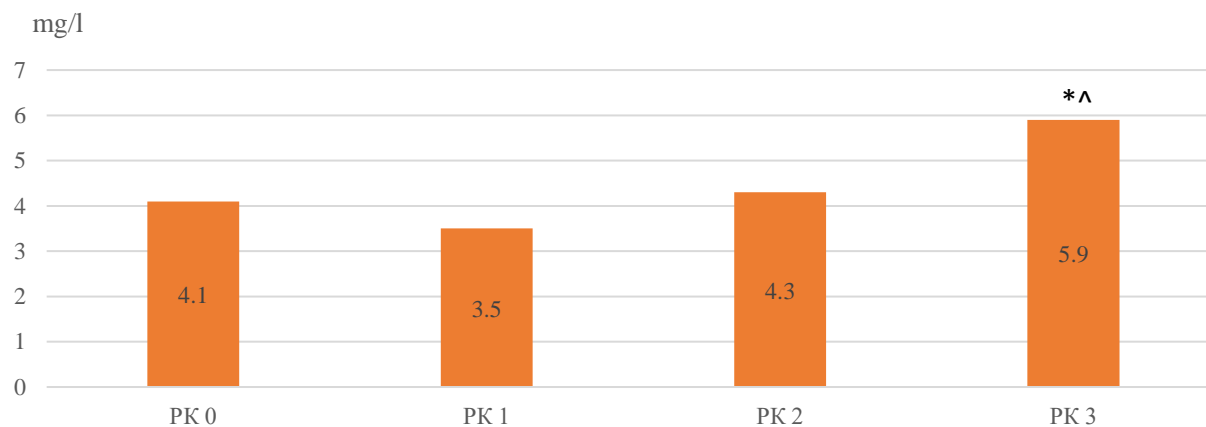
**Фигура 42.** Процентно разпределение на честотата на хронично бъбречно заболяване (степен 1-5) в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



$p < 0.0001$  между различните рискови категории

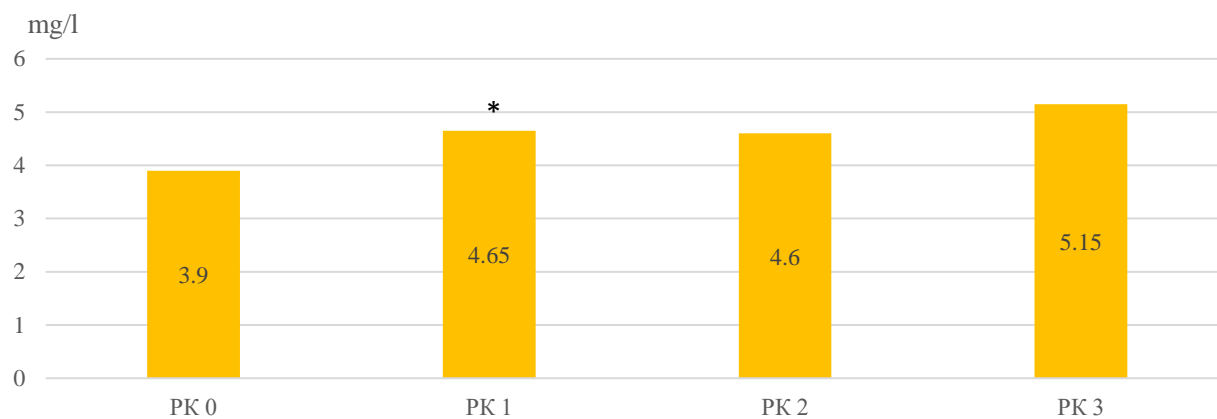
На фигури 43 и 44 са представени сравнения на средните стойности на високочувствителен С-реактивен протеин между различните рискови категории на една класификация, а на фигура 45 е представено сравнението му в равностойни рискови категории между двете класификации.

**Фигура 43.** Средни стойности на серумен високо чувствителен С-реактивен протеин (hsCRP) в различните рискови категории оценени според IWGDF(2015).



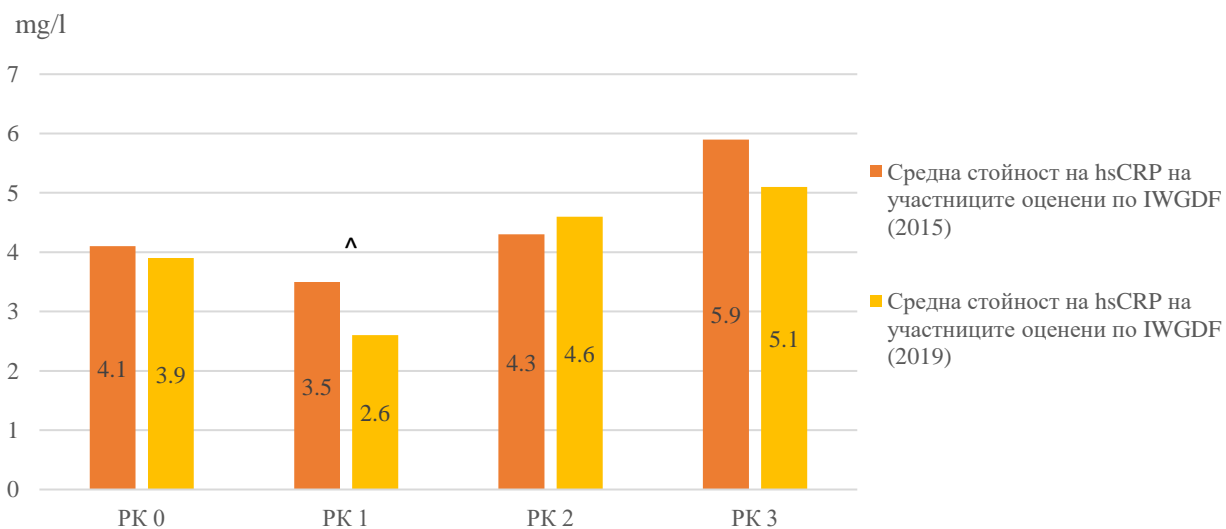
\* $p = 0.049$  спрямо PK 0; ^ $p = 0.039$  спрямо PK 1;

**Фигура 44.** Средни стойности на серумен високо чувствителен С-реактивен протеин в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



\* $p = 0.035$  спрямо PK 0;

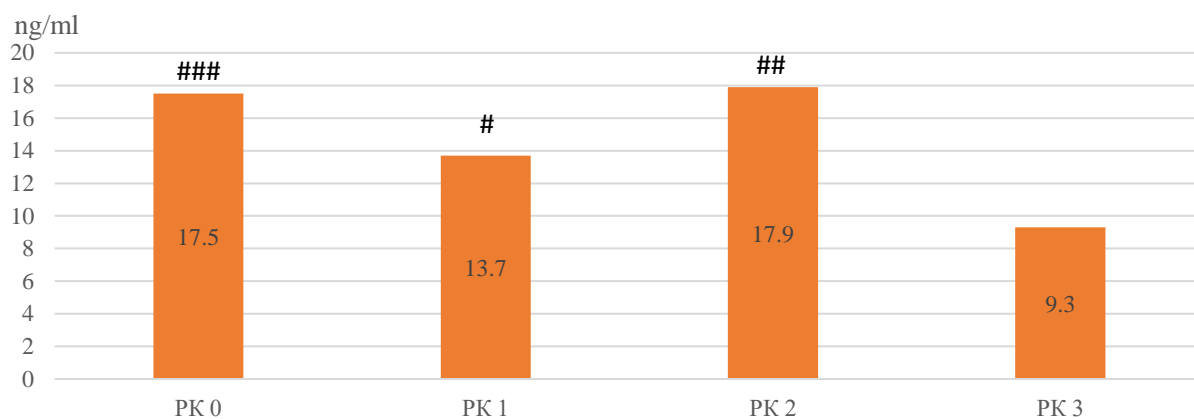
**Фигура 45.** Сравнение на средните стойности на hsCRP между равностойни рискови категории от двете класификации.



$\wedge p = 0.03$  между рискови категории 1;

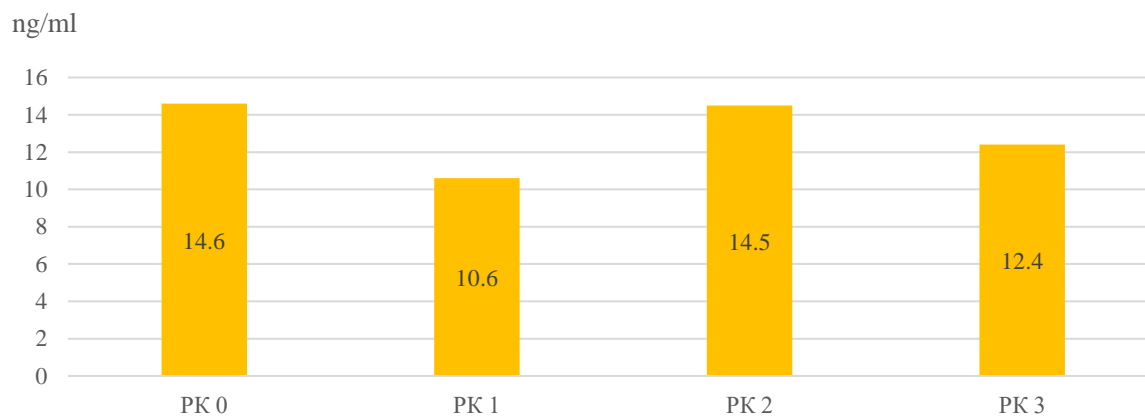
На фигури 46 и 47 са представени сравнения на средните стойности на 25(OH)D между различните рискови категории на една класификация.

**Фигура 46.** Средни стойности на серумен 25(OH)D в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



###p = 0.008 спрямо PK 3; #p = 0.047 спрямо PK 3; ##p = 0.044 спрямо PK 3;

**Фигура 47.** Средни стойности на серумен 25(OH)D в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).

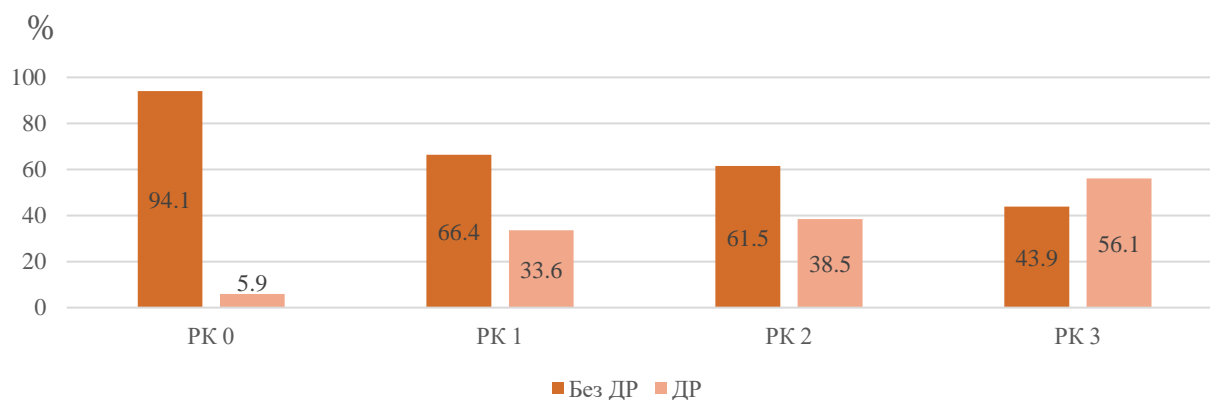


p > 0.05 между различните рискови категории

Няма значима разлика при сравнение на средните стойности на 25(OH)D между равностойни рискови категории от двете класификации ( $p > 0.05$ ).

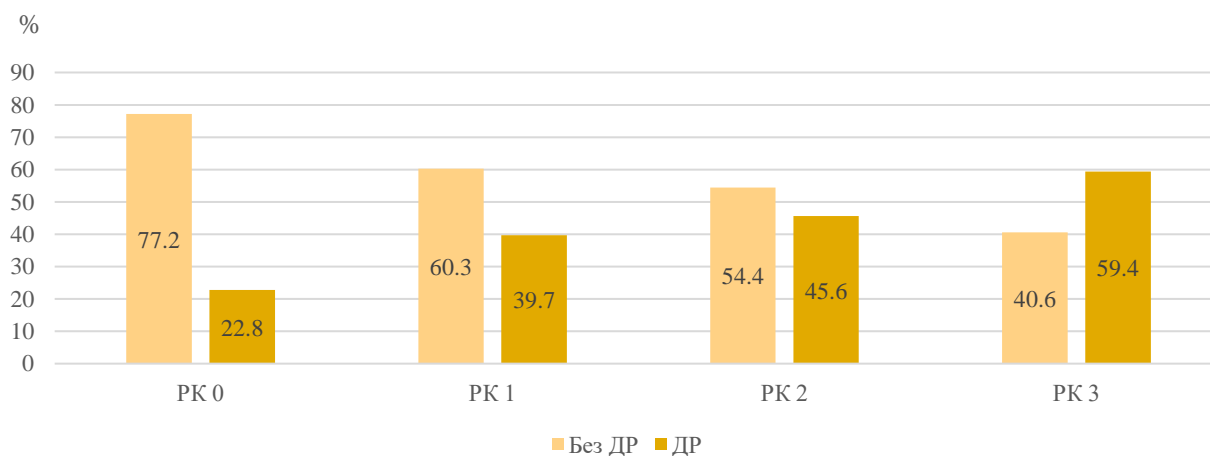
На фигури 48 и 49 е представена честотата на диабетна ретинопатия в различните рискови категории на двете класификации.

**Фигура 48.** Процентно разпределение на честотата на диабетна ретинопатия в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



ДР – диабетна ретинопатия;  $p < 0.0001$  между различните рискови категории

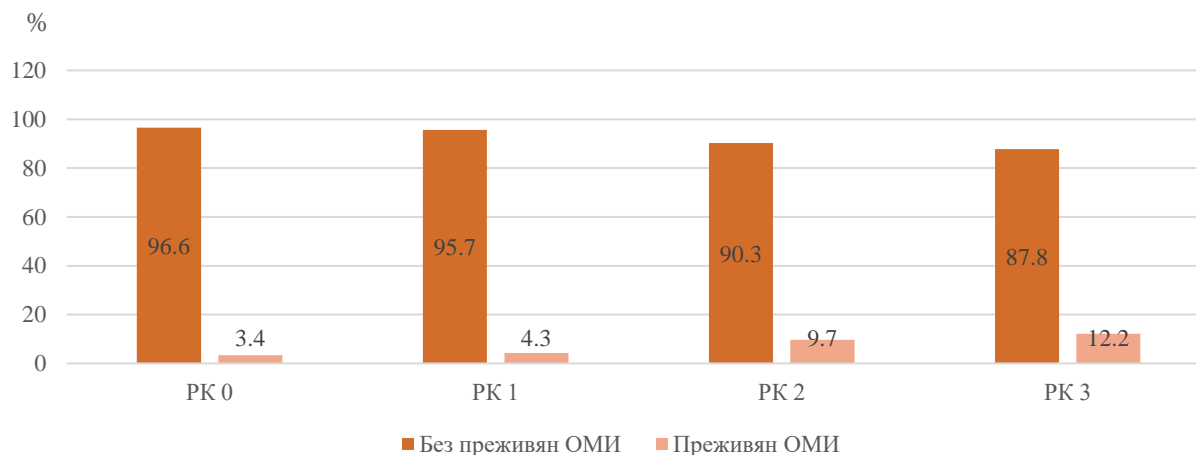
**Фигура 49.** Процентно разпределение на честотата на диабетна ретинопатия в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



ДР – диабетна ретинопатия;  $p < 0.0001$  между различните рискови категории

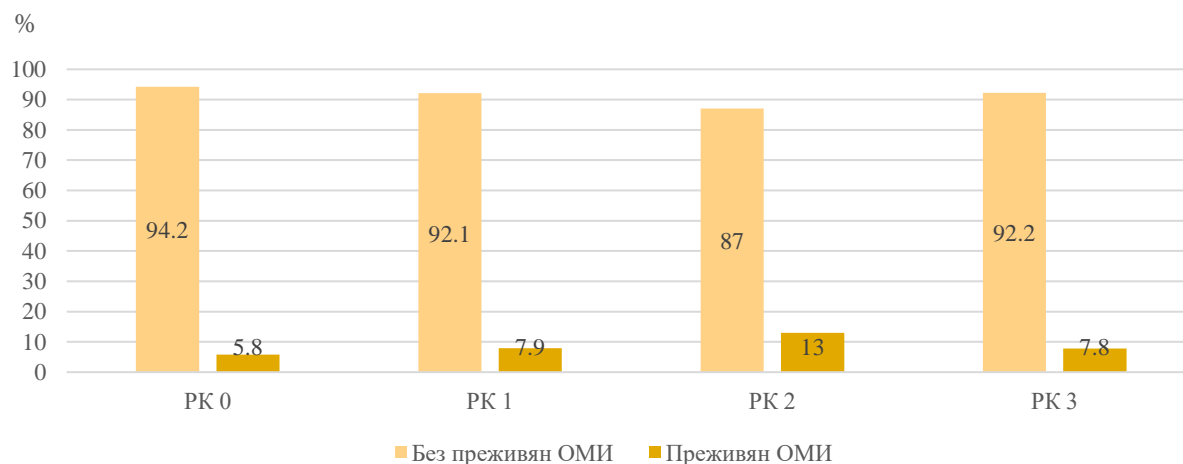
На фигури 50 и 51 е представена честотата на преживяв остър миокарден инфаркт сред участниците в различните рискови категории на двете класификации.

**Фигура 50.** Процентно разпределение на честотата на преживяв остър инфаркт на миокарда в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



ОМИ – остър миокарден инфаркт;

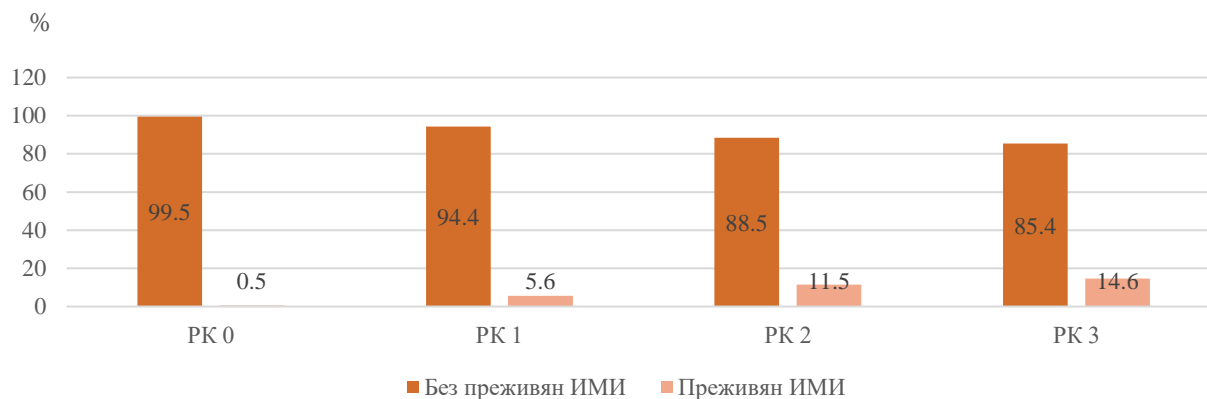
**Фигура 51.** Процентно разпределение на честотата на преживяв остър инфаркт на миокарда в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



ОМИ – остър миокарден инфаркт;

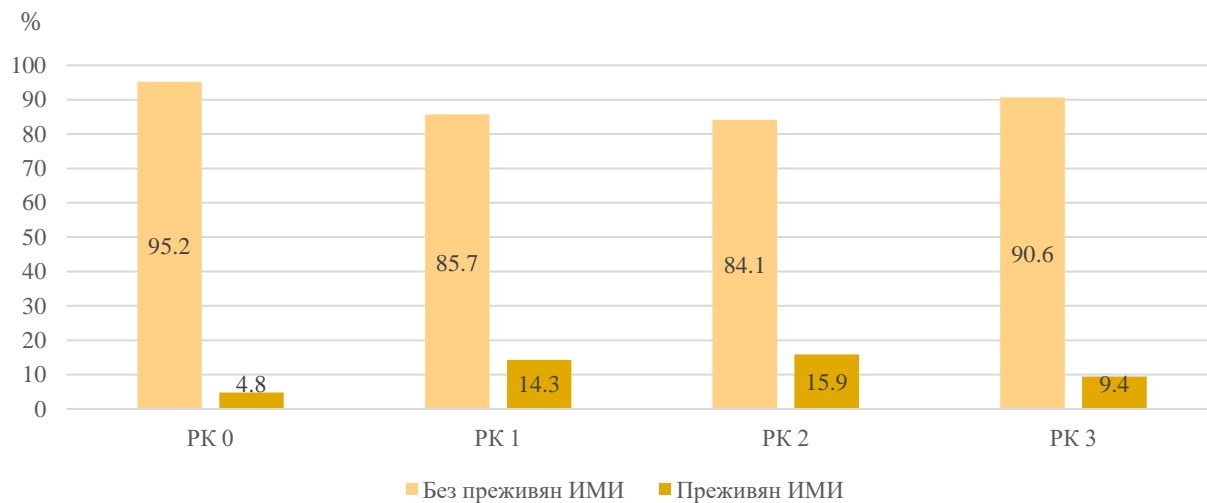
На фигури 52 и 53 е представена честотата на преживяв изхемичен мозъчен инсулт сред участниците в различните рискови категории на двете класификации.

**Фигура 52.** Процентно разпределение на честотата на преживяв изхемичен мозъчен инсулт в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт;

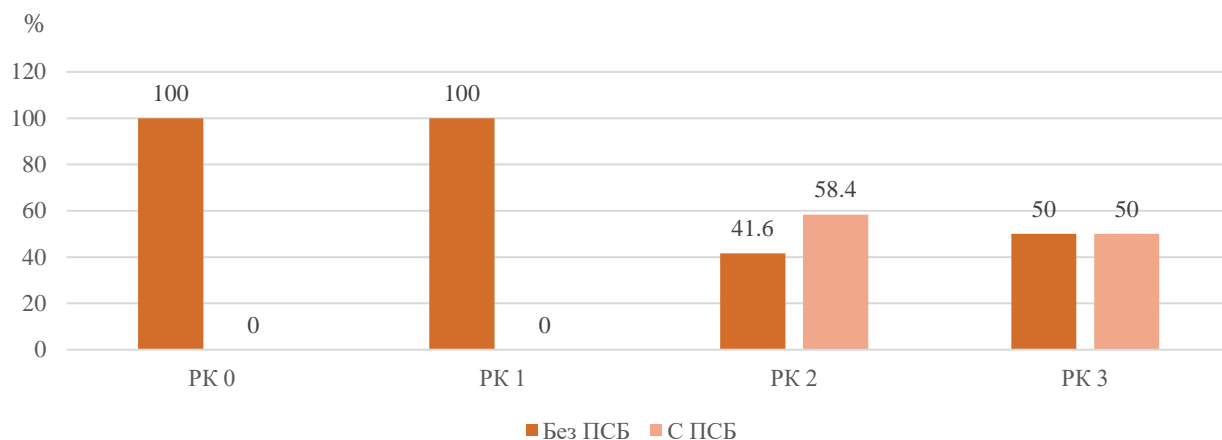
**Фигура 53.** Процентно разпределение на честотата на преживяв изхемичен мозъчен инсулт в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт;

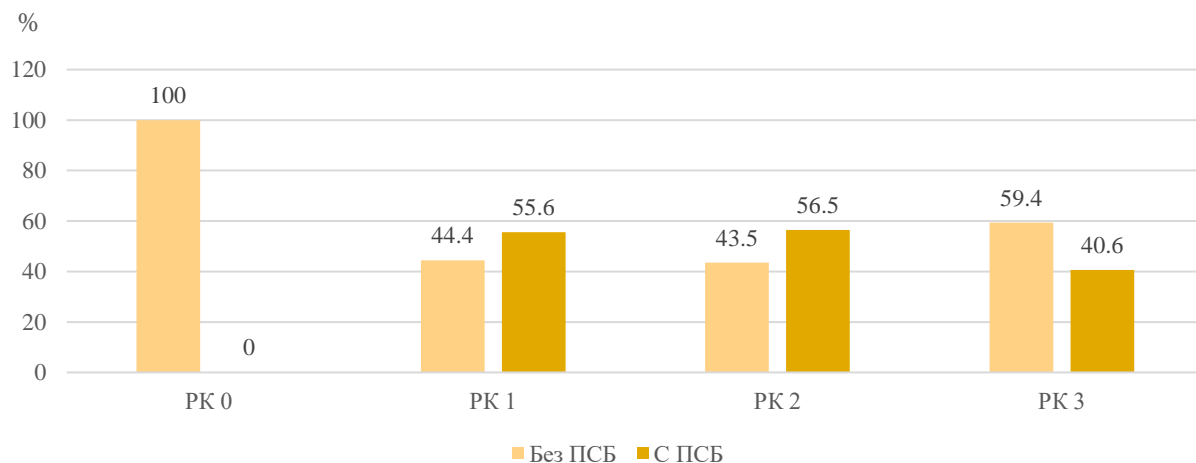
На фигури 54 и 55 е представена честотата на установена периферна съдова болест сред учасниците в различните рискови категории на двете класификации.

**Фигура 54.** Процентно разпределение на ПСБ в различните рискови категории оценени по според IWGDF (2015).



ПСБ – периферна съдова болест;

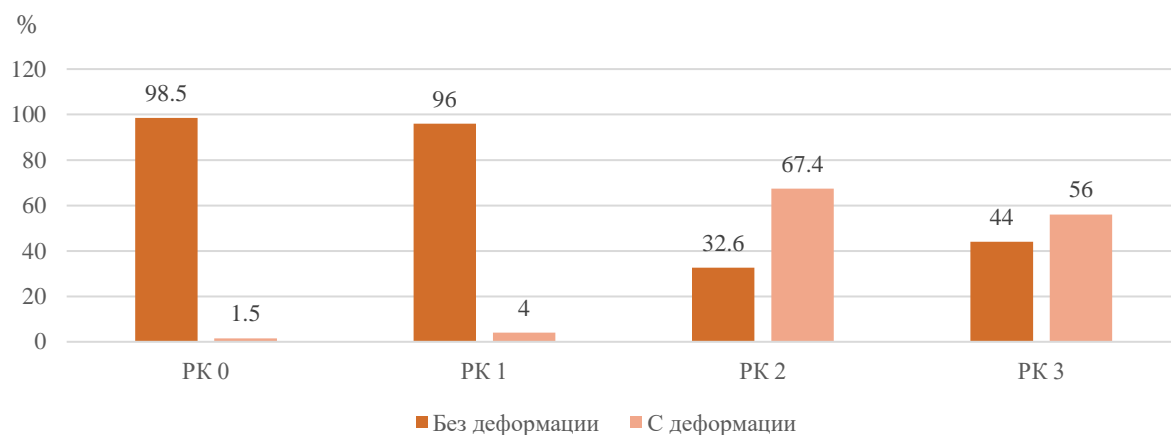
**Фигура 55.** Процентно разпределение на ПСБ в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



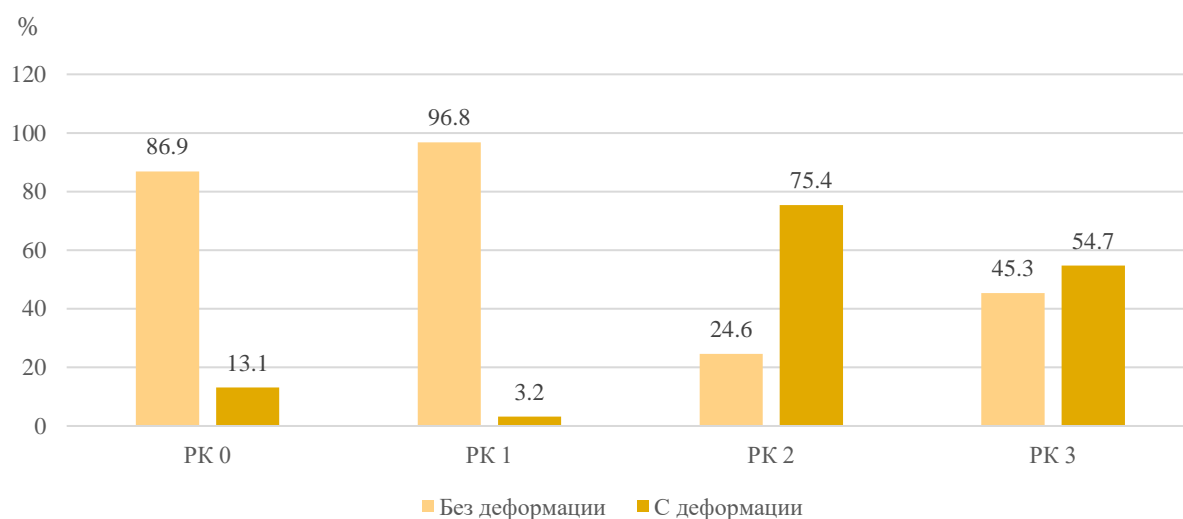
ПСБ – периферна съдова болест;

На фигури 56 и 57 е представена честотата на деформации на стъпалата (пръсти „чукче“, пръсти на граблива птица, халукс валгус, пес планус, пес кавус) сред участниците в различните рискови категории на двете класификации.

**Фигура 56.** Процентно разпределение на честотата на деформации на стъпалата в различните рискови категории оценени според IWGDF (2015).



**Фигура 57.** Процентно разпределение на честотата на деформации на стъпалата в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



На фигури 58 и 59 е представена честотата на преживяна язва/и на стъпалата сред участниците в рискови категории 3 на двете класификации.

**Фигура 58.** Процентно разпределение на честотата на преживяна язва на стъпалата в рискова категория 3 оценени според IWGDF (2015).

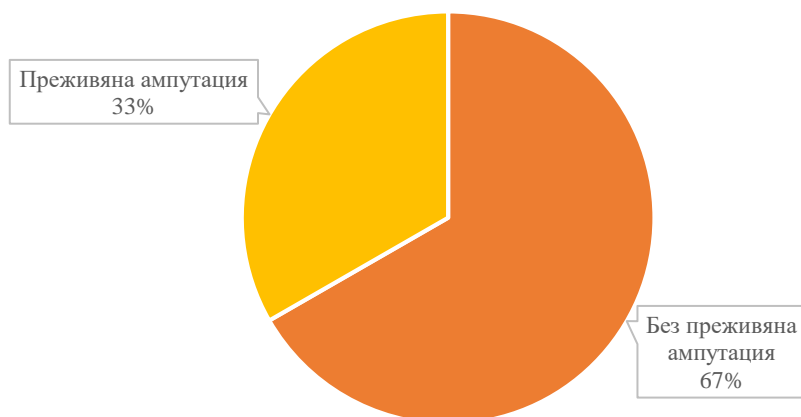


**Фигура 59.** Процентно разпределение на честотата на преживяна язва на стъпалата в рискова категория 3 оценени според IWGDF (2019).

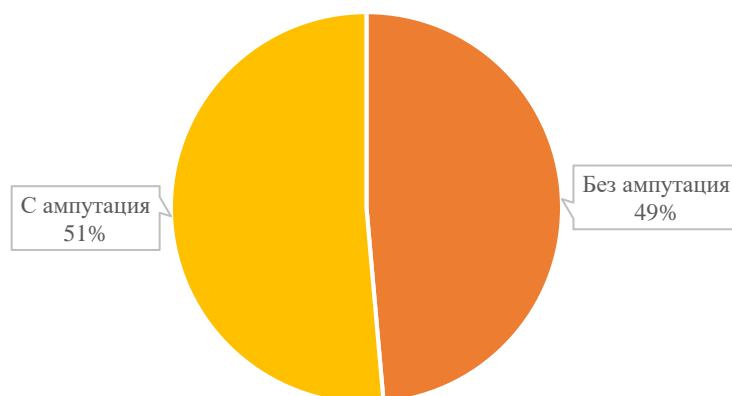


На фигури 60 и 61 е представена честотата на преживяна голяма или малка ампутация на долен крайник сред участниците в рискови категории 3 на двете класификации.

**Фигура 60.** Процентно разпределение на честотата на преживяна голяма или малка ампутация на долен крайник в рискова категория 3 оценени според IWGDF (2015).

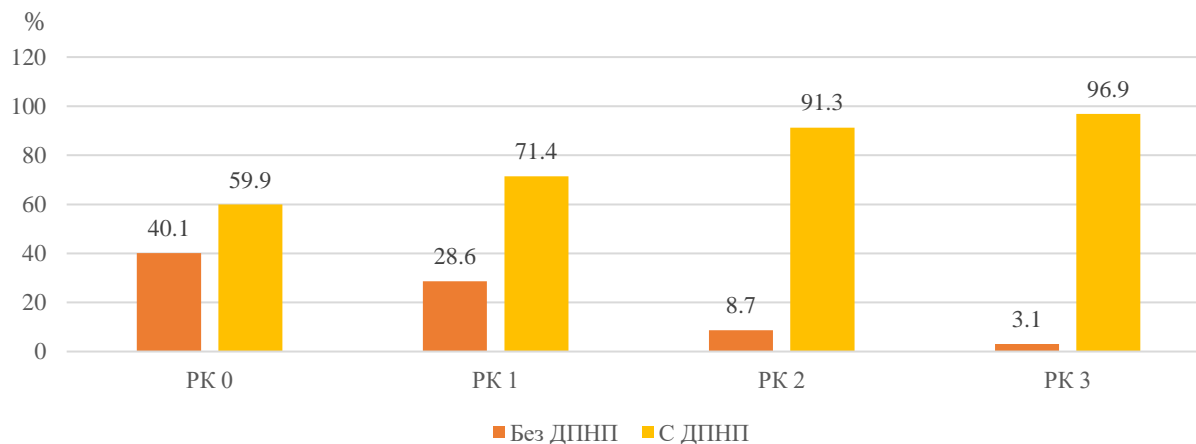


**Фигура 61.** Процентно разпределение на честотата на преживяна голяма или малка ампутация на долен крайник в рискова категория 3 оценени според IWGDF (2019).



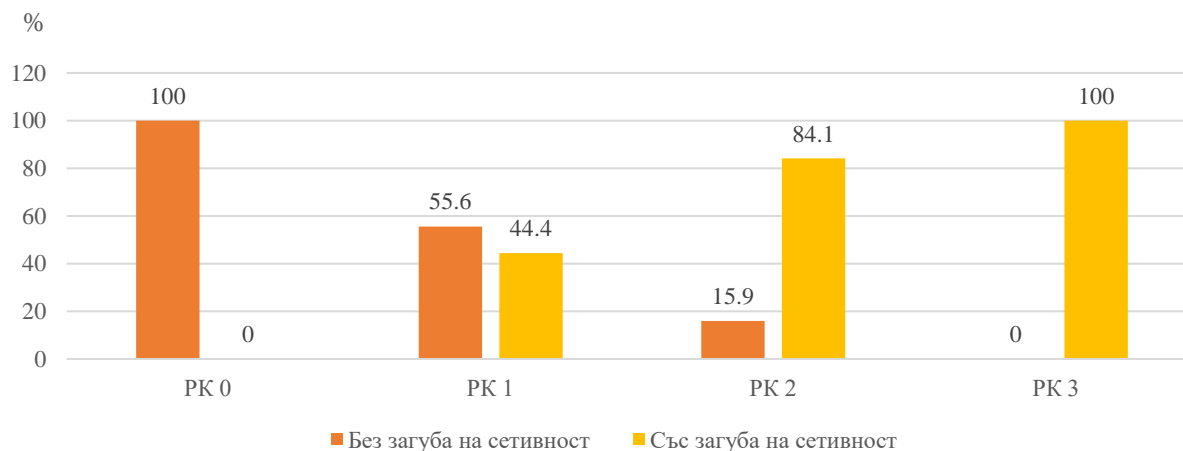
На фигура 62 е представена честотата на ДПНП със и без запазена сетивност на стъпалата в рисковите категории на класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало на IWGDF (2019).

**Фигура 62.** Честота на ДПНП в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



На фигура 63 е представена честотата на ДПНП със загубена сетивност на стъпалата в рисковите категории на класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало според IWGDF (2019).

**Фигура 63.** Процентно разпределение на ДПНП със загуба на сетивност на стъпалата в различните рискови категории оценени според IWGDF (2019).



На фигура 64 е представена честотата на терминален стадий ХБЗ в рискова категория 3 на класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало според IWGDF (2019).

**Фигура 64.** Процентно разпределение на честотата на терминален стадий на хронично бъбречно заболяване в рискова категория 3 оценени според IWGDF (2019).



ХБЗ - хронично бъбречно заболяване;

## 2. Фактори, асоцииращи се с повишен риск от диабетно стъпало в класификацията за оценка на риска на IWGDF (2015)

На таблица 18 са представени фактори, корелиращи с повишен риск от диабетно стъпало.

**Таблица 18.** Корелация между различни фактори и наличие на някоя рискова категория, различна от 0.

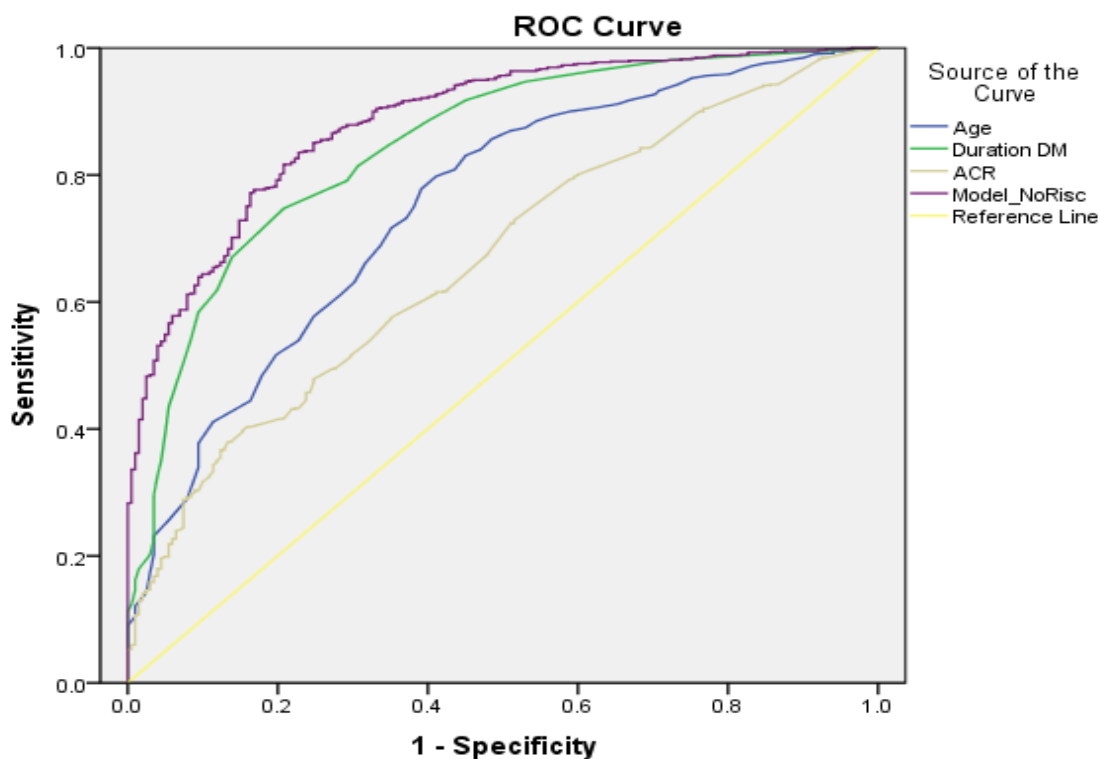
Фактор	Коефициент на корелация (r)	p
Възраст	0.39	p < 0.0001
Давност на захарен диабет	0.44	p < 0.0001
НbA1c	0.10	p = 0.001
ИТМ	0.10	p = 0.001
Обиколка на талия	0.19	p < 0.0001
HDL	- 0.09	p = 0.003
Триглицериди	0.14	p < 0.0001
Гломерулна филтрация	- 0.34	p < 0.0001
Отношение албумин/креатинин	0.29	p < 0.0001
Дислипидемия	0.22	p < 0.0001
Ретинопатия	0.26	p < 0.0001

На таблица 19 са представени факторите, очертали се като независими предиктори за попадане на лице в някоя рискова категория, различна от 0, за развитие на диабетно стъпало, а на фигура 65 е представена площта под кривата за съответните фактори и комбиниран модел от тях.

**Таблица 19.** Фактори, увеличаващи риска от попадане в някоя рискова категория за развитие на диабетно стъпало.

Фактор	Cut-off	Увеличение на риска (в пъти)	Доверителен интервал	p	Процент увеличение на риска
Възраст	54 години	4.9	[95% CI: 02.064-11.645]	p < 0.0001	44 %
Давност на захарен диабет	8.5 години	4.4	[95% CI: 3.147-6.197]	p < 0.0001	39 %
Отношение албумин/креатинин	1.0 mg/mmol	1.3	[95% CI: 1.003-1.668]	p = 0.047	45 %

**Фигура 65.** ROC крива на параметрите, предиктори за попадане на лице в някоя от рисковите категории, различна от 0 - възраст, давност на захарен диабет, отношение албумин/ креатинин, самостоятелно, както и в комбинация.



Diagonal segments are produced by ties.

На таблици 20 и 21 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 20.** Чувствителност, специфичност и площ под кривата за факторите, установени като предиктори за попадане на лице в риск (нисък, среден, висок) от развитие на диабетно стъпало.

Параметър	Площ под кривата	Доверителен интервал	p	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Cut-off
Възраст	0.750	[95% CI: 0.712-0.787]	p<0.0001	72 %	65%	54 години
Давност на захарен диабет	0.846	[95% CI: 0.816-0.876]	p<0.0001	79 %	71%	8.5 години
Отношение албумин/креатинин	0.666	[95% CI: 0.627-0.705]	p<0.0001	62 %	57%	1.0 mg/mmol

**Таблица 21.** Чувствителност, специфичност и площ под кривата за модел/комбинация от факторите, установени като предиктори за попадане на лице в риск (нисък, среден, висок) от развитие на диабетно стъпало.

Параметър	Площ под кривата	Доверителен интервал	P
Комбинация от параметрите	0.885	[95% CI: 0.861-0.908]	p<0.0001

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

На таблица 22 са представени фактори, корелиращи с повишен риск от диабетно стъпало.

**Таблица 22.** Корелация между различни фактори и наличие на някоя рискова категория, различна от 0.

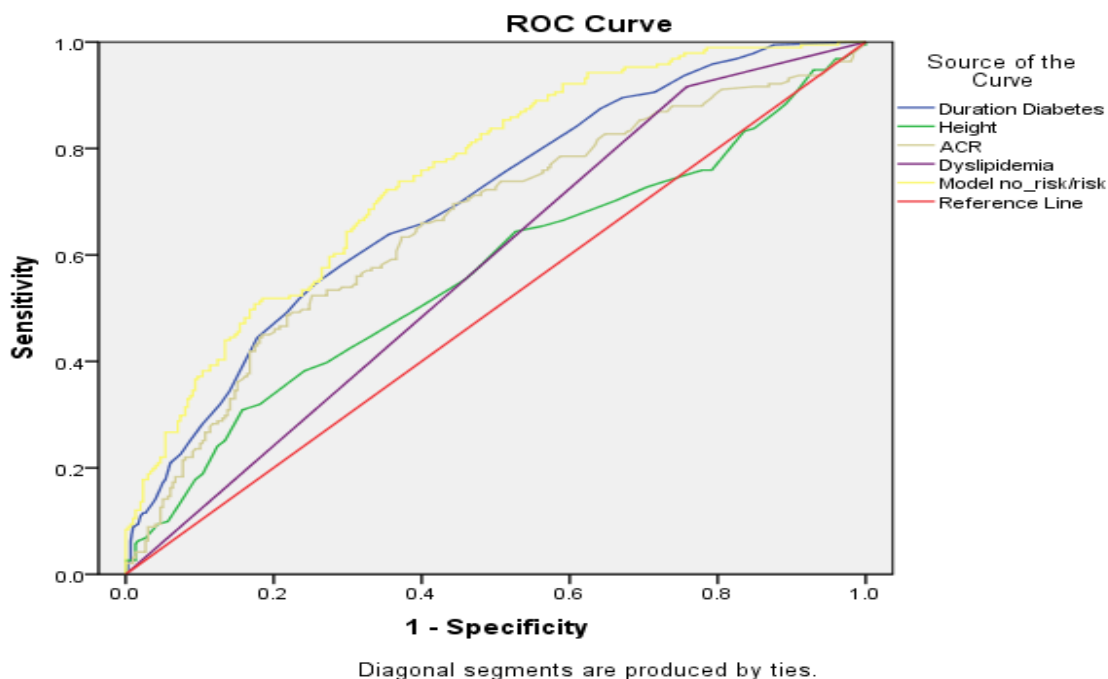
Фактор	Коефициент на корелация (r)	p
Възраст	0.24	p < 0.0001
Давност на захарен диабет	0.33	p < 0.0001
НbA1c	0.13	p = 0.004
Ръст	0.13	p = 0.003
HDL	- 0.16	p < 0.0001
Триглицериди	0.09	p = 0.041
Гломерулна филтрация	- 0.29	p < 0.0001
Отношение албумин/креатинин	0.29	p < 0.0001
Обиколка на талия	0.11	p = 0.050
Дислипидемия	0.22	p < 0.0001
Тютюнопушене	0.14	p = 0.001
Ретинопатия	0.28	p < 0.0001

На таблица 23 са представени факторите, очертали се като независими предиктори за попадане на лице в някоя рискова категория, различна от 0, за развитие на диабетно стъпало, а на фигура 66 е представена площта под кривата за съответните фактори и комбиниран модел от тях.

**Таблица 23.** Фактори, увеличаващи риска от попадане в някоя рискова 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 66.** 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 таблици 24 и 25 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 24.** Чувствителност, специфичност и площ под кривата сред факторите установени като предиктори за попадане на лице в риск (нисък, среден, висок) от развитие на диабетно стъпало.

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/mmol
Наличие на дислипидемия	0.579	[95% CI: 0.528-0.794]	p = 0.003			

**Таблица 25.** Чувствителност, специфичност и площ под кривата сред модел/комбинация от факторите установени като предиктори за попадане на лице в риск (нисък, среден, висок) от развитие на диабетно стъпало.

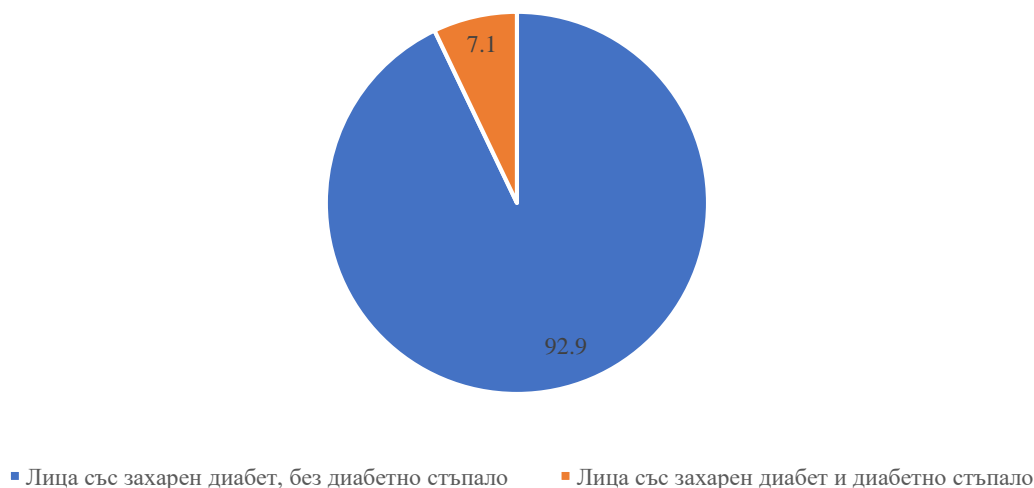
Параметър	Площ под кривата	Доверителен интервал	p
Комбинация от параметрите	0.751	[95% CI: 0.708-0.794]	p<0.0001

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

На фигура 67 е представена честотата на лица с вече развита язва на стъпалото в изследваната популация (представителна извадка българска популация със захарен диабет).

Фигура 67. 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 Таблица 26 са представени основните характеристики на участниците с язва/и на стъпалата.

Таблица 26. Основните характеристики на участниците с язва/и на стъпалата

Брой лица	Пол М/Ж	Възраст (години)	Давност на захарен диабет (години)	НвА1с (%)	ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )	Давност на лезията (месеци)
121	90/31	61.1±10.1	15.84±9.7	9.0±2.1	30.1±5.6	2.7±3.7

ИТМ – индекс на телесна маса. Данните са представени със средна стойност и стандартно отклонение;

На фигура 68 е представено процентното разпределение по пол сред кохортата с диабетно стъпало.

**Фигура 68.** Процентно съотношение по пол в групата с язва/и на стъпалата.



На Таблица 27 са представени основните антропометрични показатели на лицата с диабетно стъпало, сравнени с тези на кохортата без диабетно стъпало.

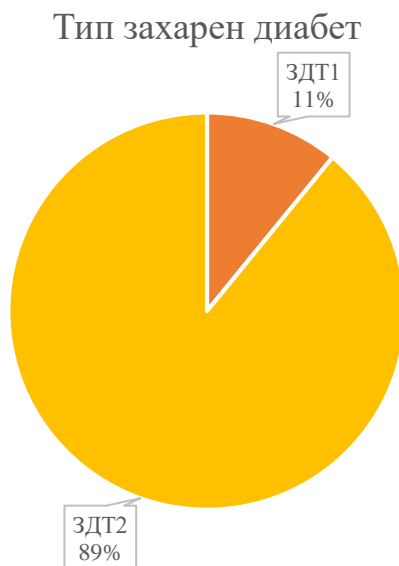
**Таблица 27.** Основни антропометрични данни на участниците с язва/и на стъпалата в сравнение с участниците без лезии.

	ДС	Без ДС	Р
<b>ИТМ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	30.0(26.1-33.2)	30.0(25.2-34.2)	p = 0.651
<b>Тегло</b> (kg)	90.0(78.0-108.0)	85.0(72.0-99.0)	<b>p &lt; 0.0001</b>
<b>Ръст</b> (m)	1.76(1.70-1.82)	1.69(1.62-1.76)	<b>p &lt; 0.0001</b>
<b>Обиколка на талия</b> (cm)	112.0(101.5-121.2)	104.0(93.0-117.0)	<b>p = 0.007</b>

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

На фигура 69 е представено процентното разпределение по тип на захарен диабет сред кохортата с диабетно стъпало.

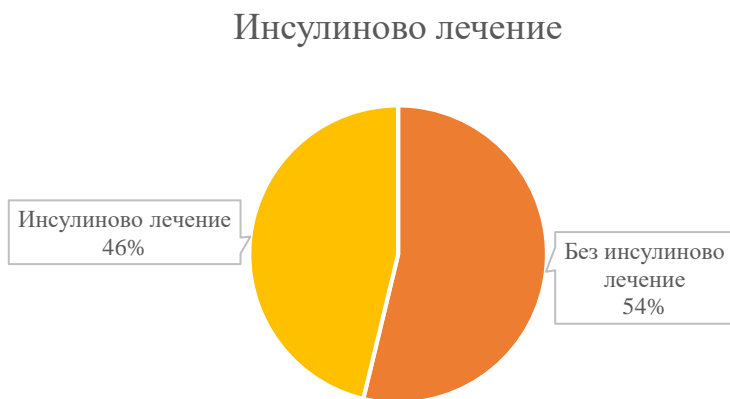
**Фигура 69.** Процентно разпределение по тип захарен диабет сред участниците с язва/и на стъпалата



ЗДТ1 – захарен диабет тип 1; ЗДТ2 – захарен диабет тип 2;

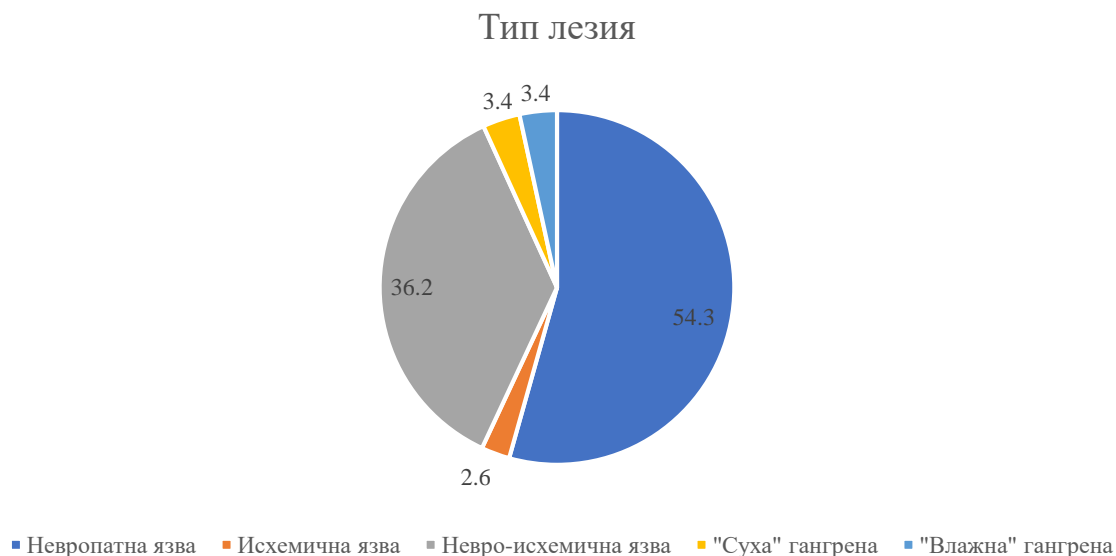
Честотата на инсулиново лечение сред лицата с диабетно стъпало е представена на фигура 70.

**Фигура 70.** Процентно разпределение на инсулиновото лечение сред участниците с язва на стъпалото към момента на хоспитализация



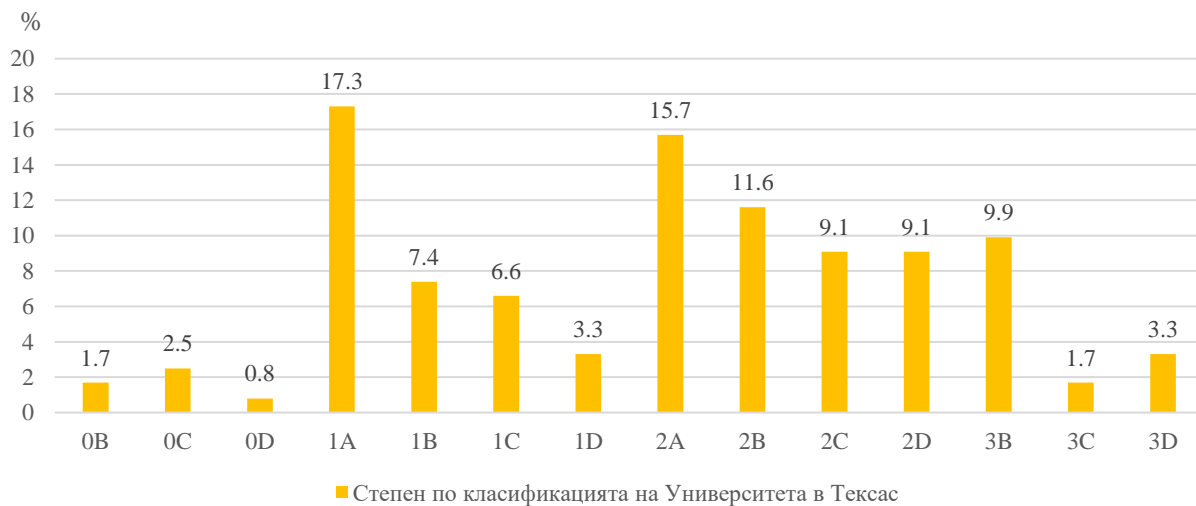
На фигура 71 са представени типовете лезии на стъпалата сред участниците в изследваната кохорта.

**Фигура 71.** Честота на типовете лезии към момента на хоспитализация сред лицата с диабетно стъпало



Оценка на характеристиките на лезиите и честотата на категориите, според класификацията на Тексаския Университет, е представена на фигура 72.

**Фигура 72.** Процентно разпределение на лезиите по различни степени според Класификацията на Тексаския Университет.

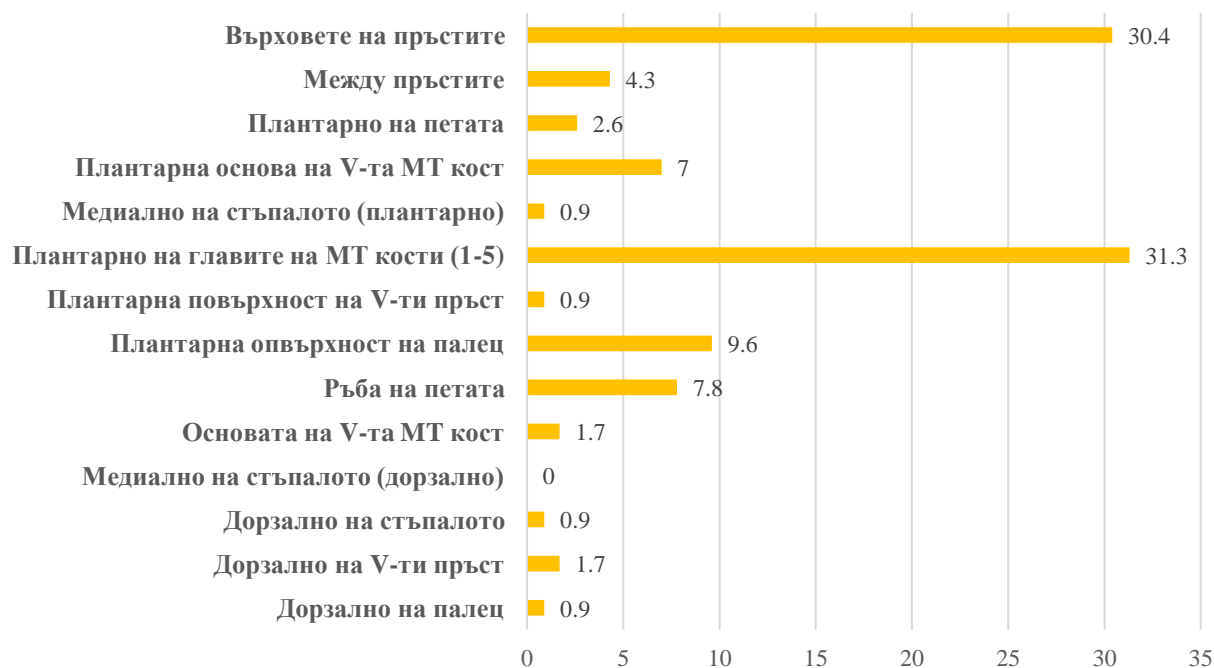


0B – преулцеративна лезия с инфекция; 0C – преулцеративна лезия с исхемия; 0D – преулцеративна лезия с инфекция и исхемия; 1A – повърхностна лезия без инфекция или исхемия; 1B – повърхностна лезия с инфекция; 1C – повърхностна лезия с исхемия; 1D – повърхностна лезия с инфекция и исхемия; 2A – лезия 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 73 е представена честота на различни локализации на лезиите сред лицата с диабетно стъпало.

**Фигура 73.** Честота на различни локализации на лезиите на стъпалата в изследваната кохорта.

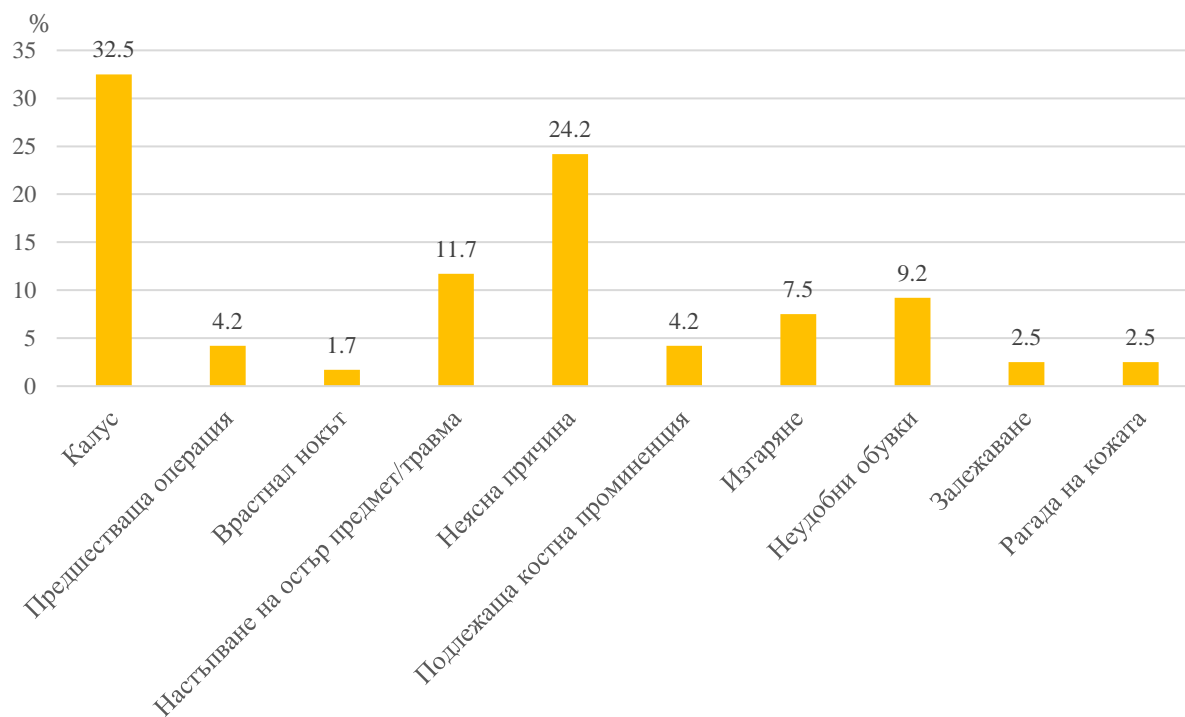
Локализация на лезиите на стъпалата



МТ кост – метатарзална кост;

Факторите, посочени като причина за поява на лезията са представени на фигура 74.

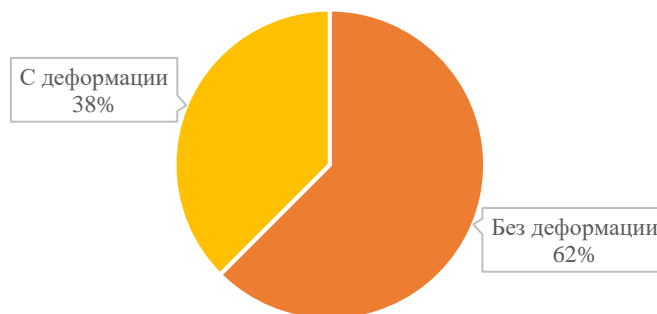
**Фигура 74.** Процентно разпределение на факторите посочени като причина за появата на лезията



Честотата на деформации на стъпалата (пръст „чукче“, пръсти на граблива птица, халукс валгус, пес планус, пес кавус) е представена на фигура 75.

**Фигура 75.** Честота на деформации на стъпалата при участниците с лезии по стъпалата.

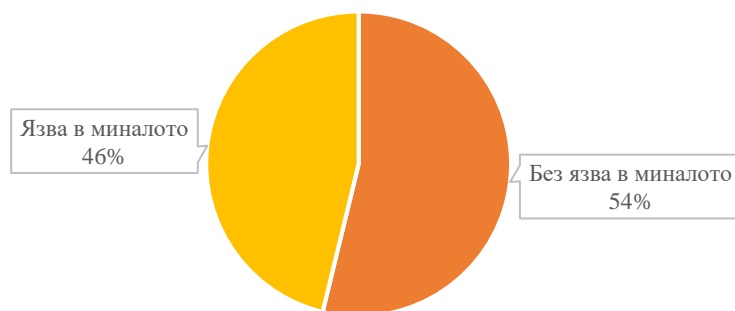
### Деформации на стъпалата



Честотата на преживяна язва в миналото, сред изследваните участници, е представена на фигура 76.

**Фигура 76.** Честота на преживяна язва в миналото при участниците с лезии по стъпалата.

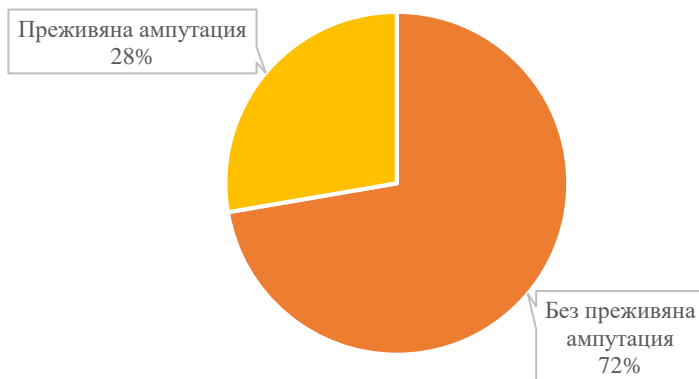
#### Анамнеза за язва в миналото



Честотата на преживяна голяма или малка ампутация на долен крайник, сред изследваните участници, е представена на фигура 77.

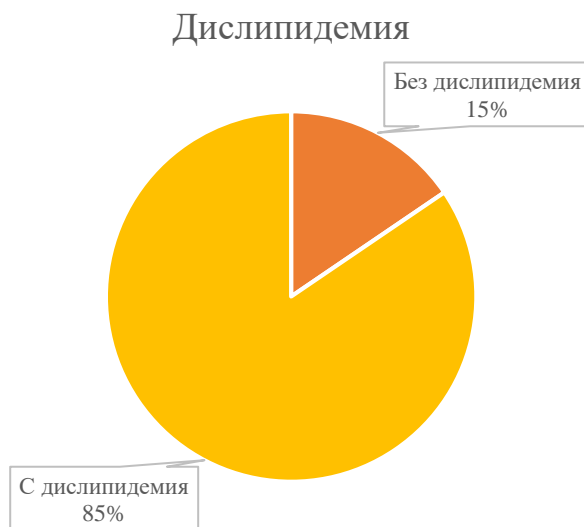
**Фигура 77.** Честота на преживяна в миналото голяма или малка ампутация при участниците с лезии по стъпалата.

#### Преживяна ампутация

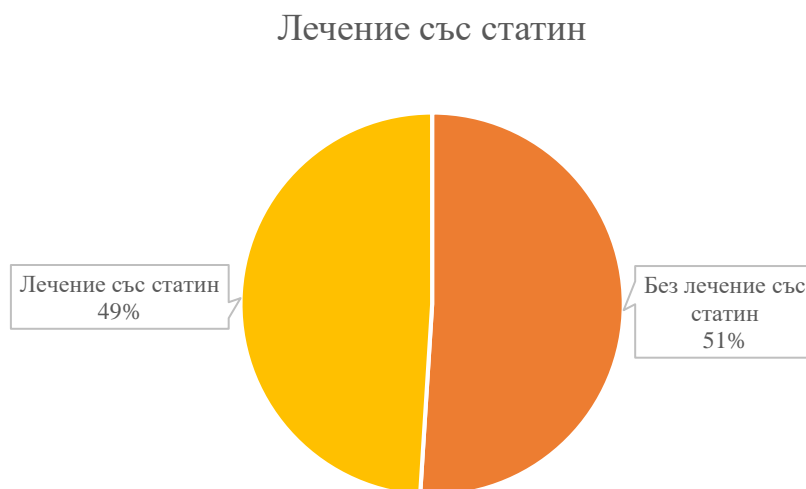


На фигура 78 е представена честотата на дислипидемия сред изследваните участници, а на фигура 79 е представена честотата на лечение със статини.

**Фигура 78.** Процентно разпределение на наличие на дислипидемия сред пациентите с лезии по стъпалата.



**Фигура 79.** Процентно разпределение на лечението със статини сред участниците с дислипидемия и лезии по стъпалата.



На таблица 28 са представени основните липидни показатели на лицата с диабетно стъпало и сравнението им с кохортата без диабетно стъпало.

**Таблица 28.** Средни стойности на основни лабораторни маркери отразяващи липидната обмяна сред участниците с и без лезии по стъпалата.

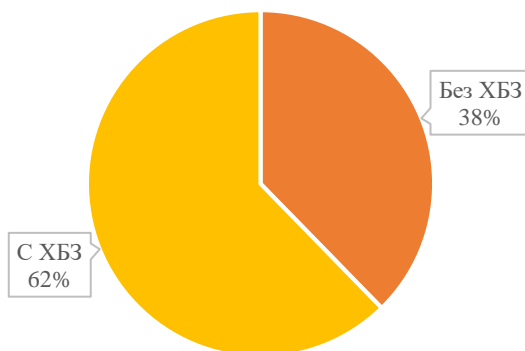
	ДС	Без ДС	p
<b>Общ холестерол</b> (mmol/l)	4.7(4.0-5.8)	5.0 (4.2-5.9)	p > 0.05
<b>HDL холестерол</b> (mmol/l)	1.0(0.8-1.3)	1.1(0.9-1.4)	<b>p = 0.043</b>
<b>LDL холестерол</b> (mmol/l)	2.9(2.3-3.8)	2.9(2.3-3.7)	p > 0.05
<b>Триглицериди</b> (mmol/l)	1.7(1.2-2.6)	1.7(1.1-2.7)	p > 0.05

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

Честотата на хронично бъбречно заболяване сред участниците с диабетно стъпало е представена на фигура 80.

**Фигура 80.** 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 29.

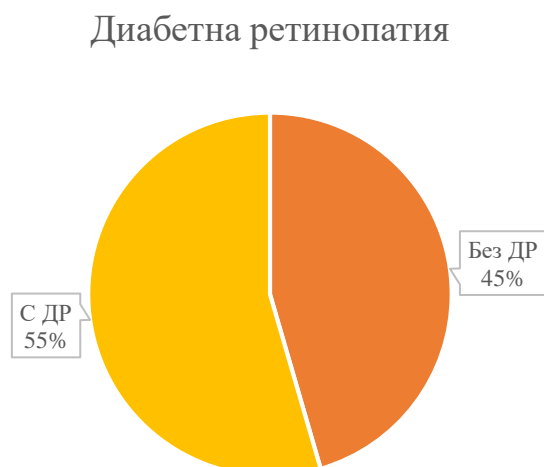
**Таблица 29.** Средни стойности на основни лабораторни маркери отразяващи бъбречна функция сред участниците с язва/и по стъпалата и сравнение с тези без лезии.

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

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

Честотата на диабетна ретинопатия сред лицата с диабетно стъпало е представена на фигура 81.

**Фигура 81.** Честота на диабетна ретинопатия сред лицата с язва/и по стъпалата.



На фигура 82 е представена честотата на диабетна макроангиопатия сред изследваната кохорта.

**Фигура 82.** Честота на диабетна макроангиопатия сред лицата с язва/и по стъпалата.

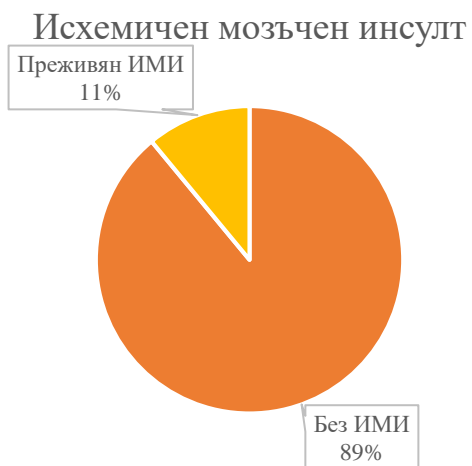


Честотата на преживян остър миокарден инфаркт в изследваната кохорта е представена на фигура 83, а честотата на исхемичен мозъчен инсулт е представена на фигура 84.

**Фигура 83.** Честота на преживян остър инфаркт на миокарда сред лицата с язва/и по стъпалата.



**Фигура 84.** Честота на преживян исхемичен мозъчен инсулт сред лицата с язва/и по стъпалата.



На фигура 85 е представена честотата на диагностицирана периферна съдова болест сред лицата с диабетно стъпало, а на фигура 86 – честотата на преживян периферен съдов инцидент.

**Фигура 85.** Честота на диагностицирана периферна съдова болест сред лицата с язва/и по стъпалата.

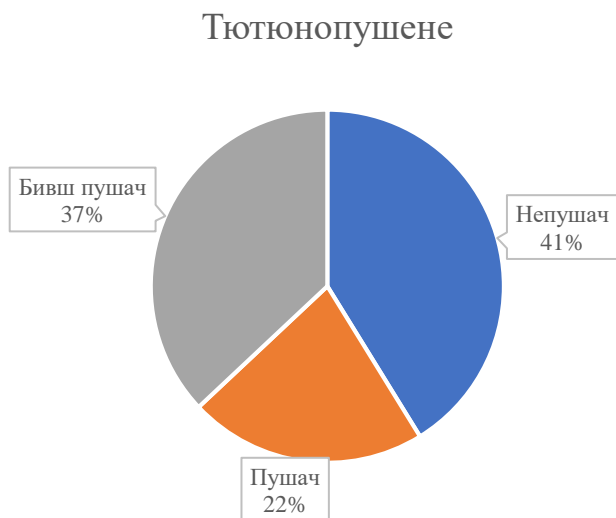


**Фигура 86.** Честота на преживяв периферен съдов инцидент сред лицата с язва/и по стъпалата.



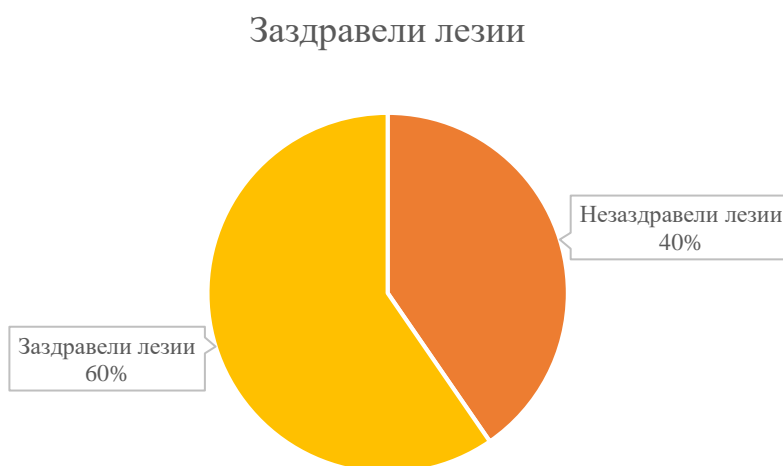
Честотата на тютюнопушене, в изследваната кохорта, е представена на фигура 87.

**Фигура 87.** Процентно разпределение по фактора „тютюнопушене“ в групата с язва/и на стъпалата.

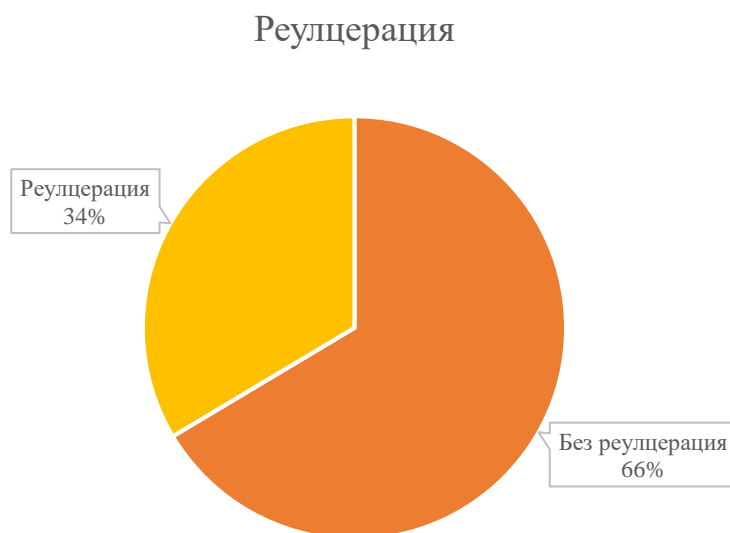


На фигури 88, 89 и 90 са представени честотите на заздравяване на лезии, реулцерация и ампутация на изследваната кохорта за интервал от проследяване от 1 до 3 години.

**Фигура 88.** Честота на заздравели лезии при участниците с лезии по стъпалата при проследяване за период от 1 до 3 години.



**Фигура 89.** Честота на реулцерация при участниците с лезии по стъпалата при проследяване за период от 1 до 3 години.



**Фигура 90.** Честота на преживяна голяма или малка ампутация на долен крайник при проследяване за период от 1 до 3 години.

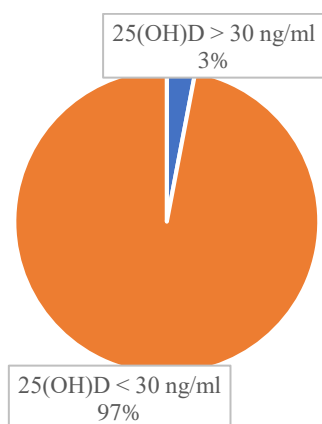


## 5. Оценка на витамин Д статуса при пациенти с и без диабетно стъпало

На участниците с лезии по стъпалата е изследвано ниво на 25(OH)D и серумен калций. Нивата му са сравнени с група участници със захарен диабет и диагностицирана ДПНП, както и контролна група лица със захарен диабет, без известни хронични усложнения на захарния диабет.

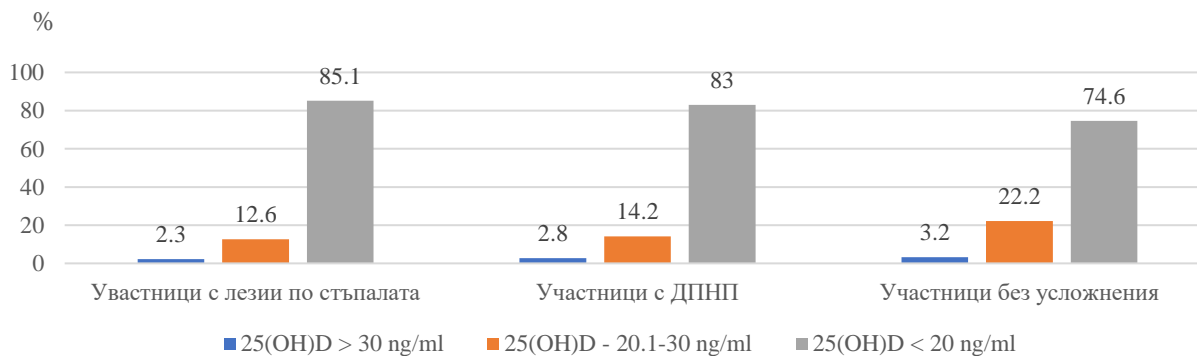
На фигура 91 е представено процентно съотношение на нивото на достатъчност (под и над 30 ng/ml) на 25(OH)D на изследваната кохорта.

**Фигура 91.** Ниво на достатъчност на 25(OH)D в изследваната кохорта.



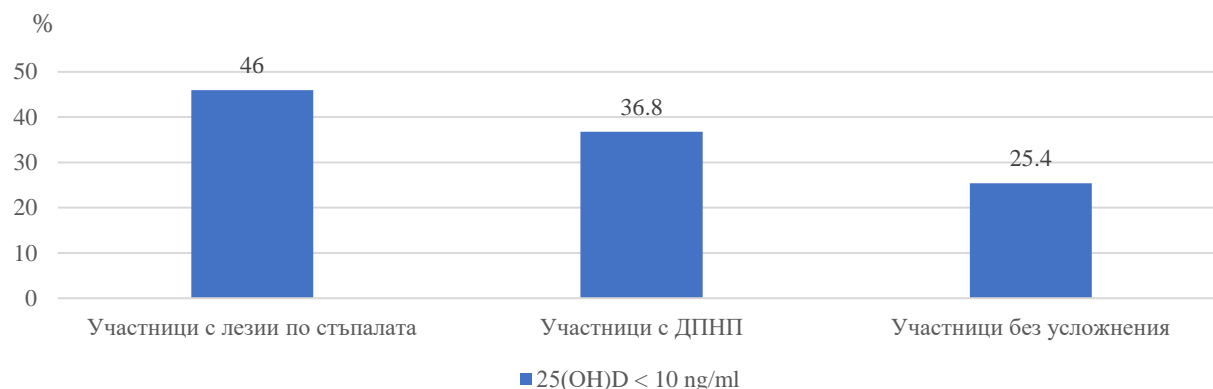
На фигура 92 е представено процентно разпределение на участниците в категориите с нормално ниво на 25(OH)D (> 30 ng/ml), недостатъчност (20.1 – 30 ng/ml) и дефицит (< 20 ng/ml).

**Фигура 92.** Разпределение на участниците в зависимост от нивото на достатъчност на 25(OH)D.



На фигура 93 е представено процентното разпределение на лицата с тежък дефицит на 25(OH)D в различните групи.

**Фигура 93.** Процентно разпределение по групи на участниците с тежък дефицит на 25(OH)D (<10 ng/ml).



Основните характеристики на участниците в различните групи са представени на таблица 30.

**Таблица 30.** Основни характеристики на участниците според наличието на лезии по стъпалата, ДПНП и без хронични усложнения на захарния диабет.

Параметър	Участници със ЗД и лезии по стъпалата (n = 87)	Участници със ЗД и ДПНП (n = 106)	Участници със ЗД без усложнения (n = 63)	р
<b>Пол</b> (Мъж/Жена)	68/19	54/52	30/33	
<b>Възраст</b> (години)	61.2 ± 8.9 **	60.3 ± 9.5 *	55.2 ± 11.4	**p = 0.001 *p = 0.004
<b>ИТМ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	30.5 ± 5.8	32.1 ± 6.6	31.2 ± 5.9	p > 0.05
<b>НЬА1с</b> (%)	8.8 ± 2.1**	8.4 ± 1.5*	7.7 ± 1.6	**p < 0.0001 *p = 0.043

<b>eGFR-EPI</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	86.5(68.0-97.2)*	91.0(75.2-99.0)	94.0(81.0-107.0)	<b>* p = 0.008</b>
<b>Давност на ЗД</b> (години)	14.0(9.0-20.0)*	14.5(10.0-20.2)*	5.0(2.0-9.0)	<b>*p &lt; 0.0001</b>

ЗД – захарен диабет; ИТМ – индекс на телесна маса; \* - спрямо групата без усложнения; Ниво на значимост след Бонферони корекция -  $p < 0.017$ . Данните са представени със средна стойност и стандартно отклонение и медиана с 25-ти и 75-ти перцентил.

Сравнение на средните стойности на серумни 25(OH)D и калций на изследваните групи е представено на Таблица 31.

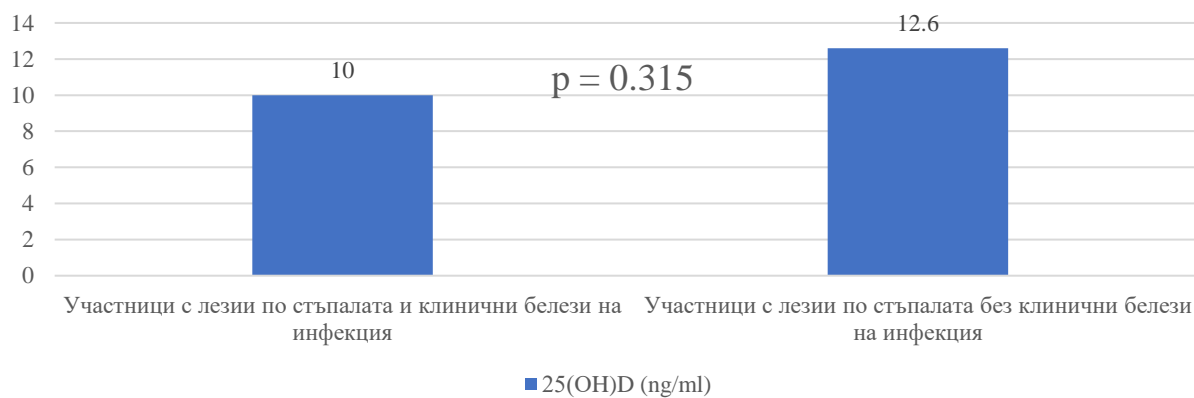
**Таблица 31.** Средни стойности на серумен 25(OH)D и серумен калций на изследваните групи и сравнение между тях.

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

ЗД – захарен диабет; \* - спрямо групата без усложнения; Ниво на значимост след Бонферони корекция -  $p < 0.017$ . Данните са представени със средна стойност и стандартно отклонение и медиана с 25-ти и 75-ти перцентил.

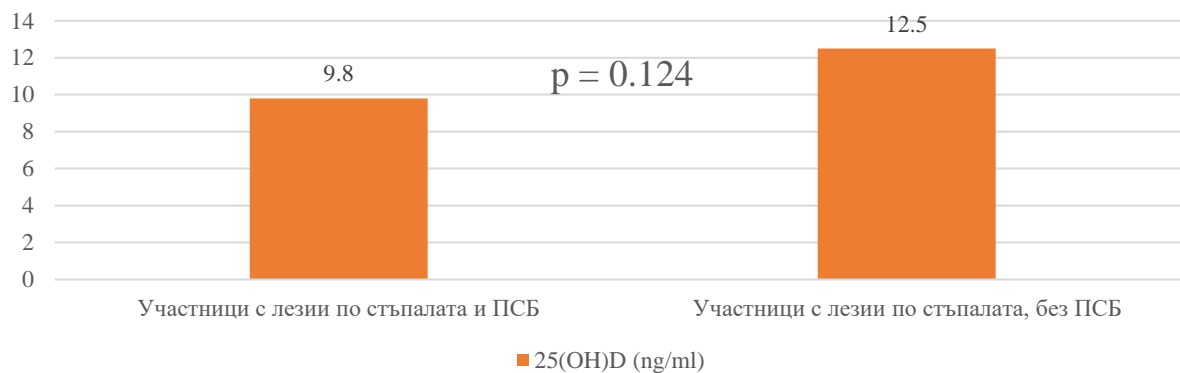
На фигура 94 е представено сравнение между средните нива на 25(OH)D сред участниците с диабетно стъпало и клинични белези на инфекция и участниците с диабетно стъпало, без клинични белези на инфекция.

**Фигура 94.** Ниво на 25(ОН)D в групата с лезии на стъпалата с и без клинични белези на инфекция.



На фигура 95 е представено сравнение на средните стойности на 25(ОН)D сред участниците с диабетно стъпало и периферна съдова болест и участниците с диабетно стъпало без периферна съдова болест.

**Фигура 95.** Ниво на 25(ОН)D в групата с лезии на стъпалата с и без периферна съдова болест



ПСБ – периферна съдова болест

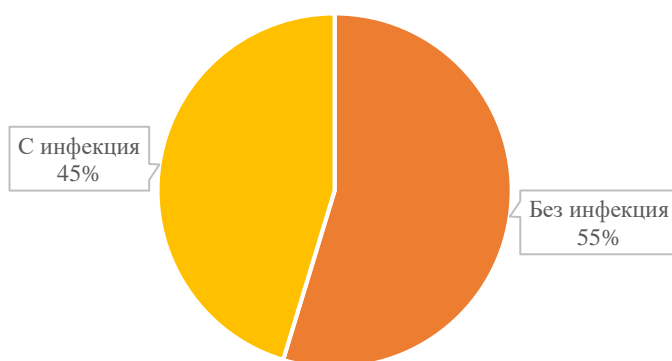
## 6. Сравнителен анализ на различни лабораторни маркери за диагностика на инфекцията при язва на стъпалото

Участниците с лезии по стъпалата са оценени в зависимост от наличието или липсата на клинични белези на инфекция и съответно разделени в групи с и без белези на инфекция, както и сравнени с контролна група лица със захарен диабет, без лезии по стъпалат, и уеднаквени по пол, възраст и давност на захарния диабет с групата с лезии по стъпалата.

На фигура 96 е представена честотата на клинични белези на инфекция сред изследваната кохорта от участници с диабетно стъпало.

**Фигура 96.** Честота на наличието на инфекция на лезиите в групата с лезии по стъпалата към момента на хоспитализация.

Клинични белези на инфекция



Основните характеристики на изследваните групи са представени на таблица 32.

**Таблица 32.** Основни характеристики на участниците с и без клинични белези на инфекция и в сравнение с контролна група, уеднаквена по възраст, давност и тип на захарния диабет.

Параметър	Участници с язва на стъпалото и инфекция (ИДС)	Участници с язва на стъпалото, без инфекция (НИДС)	Участници със захарен диабет, без лезии по стъпалата (ЗД)	p

<b>Пол</b> мъж/жена	33/8	24/11	35/8	
<b>Тип захарен диабет</b> ЗДТ2/ЗДТ1	35/6	31/4	37/6	
<b>Възраст</b> (години)	60.59 ± 9.54	59.40 ± 11.60	60.72 ± 9.34	p > 0.05
<b>Давност на захарен диабет</b> (години)	14.90 ± 8.54	17.74 ± 10.39	16.19 ± 9.71	p > 0.05
<b>ИТМ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	29.40 (25.55-33.05)	30.70 (26.90-35.30)	31.40 (26.90-35.80)	p > 0.05
<b>НbA1c</b> (%)	9.12 ± 2.16	9.52 ± 2.23 ^	8.17 ± 1.84	<b>^p = 0.016</b>
<b>eGFR (СКД-EPI)</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	79.37 ± 26.11	82.14 ± 24.67	75.87 ± 20.94	p > 0.05

ИТМ – индекс на телесна маса; Данните са представени със средна стойност и стандартно отклонение и медиана с 25-ти и 75-ти перцентил. ^ - спрямо групата със захарен диабет.

Сравнение на средните стойности на възпалителните маркери между изследваните групи е представено на таблица 33.

**Таблица 33.** Средни стойности на изследваните възпалителни маркери в изследваните групи и сравнение между тях.

<b>Параметър</b>	<b>Участници с язва на стъпалото и инфекция (ИДС)</b>	<b>Участници с язва на стъпалото, без инфекция (НИДС)</b>	<b>Участници със захарен диабет, без лезии по стъпалата (ЗД)</b>	<b>P</b>
<b>СУЕ</b> (mm/h)	50.0 (35.0 – 92.5)*^	15.0 (10.0 – 24.0)	15.0 (10.0 – 15.0)	<b>*p &lt;0.0001</b> <b>^ p &lt;0.0001</b>

<b>WBC</b> (x10 <sup>9</sup> /L)	9.72 ± 3.55*^	7.88 ± 1.92	7.58 ± 1.66	* <b>p = 0.008</b> ^ <b>p = 0.001</b>
<b>hsCRP</b> (mg/L)	37.7 ± 47.5*^	5.07 ± 3.67	3.91 ± 2.26	* <b>p &lt; 0.0001</b> ^ <b>p &lt; 0.0001</b>
<b>PCT</b> (ng/ml)	0.046 (0.032-0.072)	0.037 (0.027-0.057)	0.034 (0.027-0.054)	p > 0.05

PCT – прокалцитонин; hsCRP – високо чувствителен C-реактивен протеин; WBC – бели кръвни клетки; СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите;. \* - спрямо групата с диабетно стъпало без инфекция; ^ - спрямо групата със захарен диабет; Данните са представени със средна стойност и стандартно отклонение и медиана с 25-ти и 75-ти перцентил.

Участниците с клинични белези на инфекция са разделени на подгрупи в зависимост от тежестта на инфекцията, оценени по обединената класификация на IDSA/IWGDF, както следва – Степен 1 – неинфектирани, Степен 2 – лека инфекция, Степен 3 – средно тежка инфекция. На таблица 34 е представено сравнение на средните стойности на основни лабораторни маркери за инфекция между подгрупите с различна по тежест инфекция.

**Таблица 34.** Сравнение на лабораторни маркери за инфекция сред участниците с язва и различни степени на тежест на инфекцията, определени по критериите на IDSA/IWGDF класификацията.

	<b>Степен 1</b> <b>n = 35</b>	<b>Степен 2</b> <b>n = 22</b>	<b>Степен 3</b> <b>n = 19</b>	<b>P</b>
<b>PCT</b> (ng/ml)	0.037 (0.027-0.057)	0.040 (0.025-0.054)	0.055 (0.042-0.091)*	* <b>p = 0.010</b>
<b>hsCRP</b> (mg/L)	5.07 ± 3.67	16.2 ± 20.5	62.8 ± 57.3*^	* <b>p &lt; 0.0001</b> ^ <b>p &lt; 0.0001</b>
<b>WBC</b> (x10 <sup>9</sup> /L)	7.88 ± 1.92	8.31 ± 2.46	11.35 ± 3.97*^	* <b>p &lt; 0.0001</b> ^ <b>p = 0.002</b>

<b>СУЕ</b> (mm/h)	15.0 (10.0 - 24.0)	40.0 (34.0 – 67.5)*	80.0 (42.5–100.0)*	<b>*p &lt; 0.0001</b> <b>*p &lt; 0.0001</b>
----------------------	--------------------	---------------------	--------------------	--

Ниво на значимост след Бонферони корекция е 0.017. PCT – прокалцитонин; hsCRP – високо чувствителен С-реактивен протеин; WBC – бели кръвни клетки; СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите. \* - спрямо Степен 1; ^ - спрямо Степен 2; Данните са представени със средна стойност и стандартно отклонение и медиана с 25-ти и 75-ти перцентил.

На таблица 35 са представени възпалителните маркери, корелиращи с тежестта на инфекцията.

**Таблица 35.** Фактори, корелиращи с тежестта на инфекцията.

<b>Фактор</b>	<b>Коефициент на корелация (r)</b>	<b>p</b>
<b>PCT</b>	r = 0.262	p = 0.022
<b>hsCRP</b>	r = 0.675	p < 0.0001

PCT – прокалцитонин; hsCRP – високо чувствителен С-реактивен протеин;

Чувствителността, специфичността, площта под кривата и граничните стойности на различните възпалителни маркери, както на комбинирания им модел са представени на таблица 36.

**Таблица 36.** Чувствителност, специфичност и площ под кривата за прокалцитонин, високочувствителен С-реактивен протеин и комбиниран модел от двата маркера при участниците с язва на стъпалото и клинични белези за инфекция, както и тези със Степен 2 и Степен 3 тежест на инфекцията по IDSA/IWGDF.

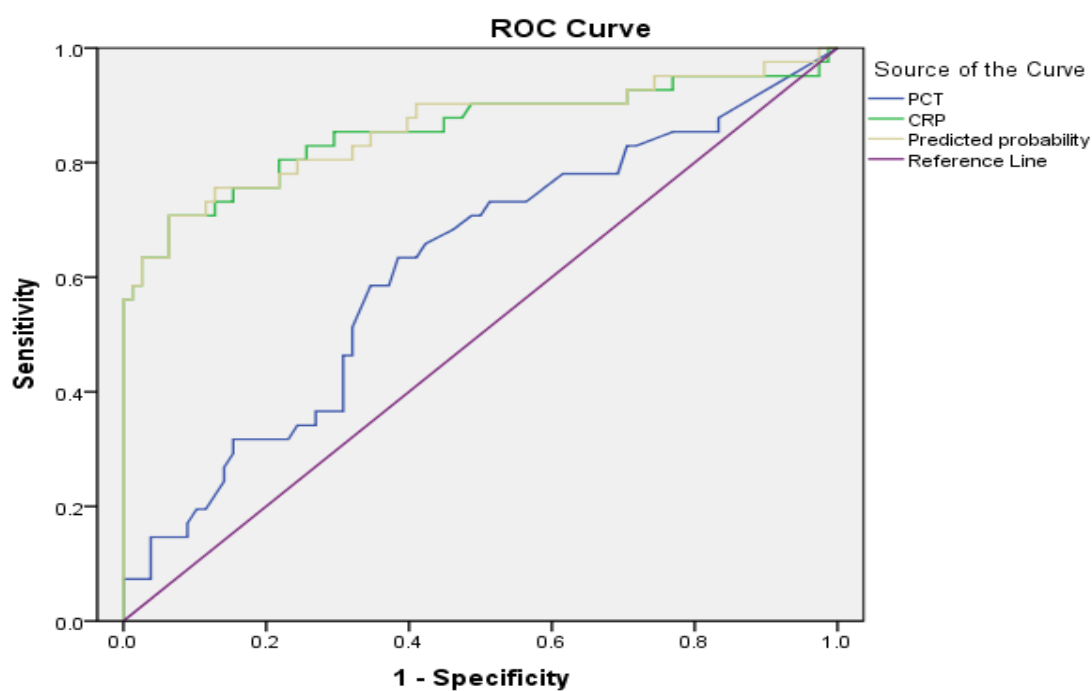
<b>Групи</b>	<b>Маркер</b>	<b>Площ под кривата</b>	<b>p</b>	<b>Чувствителност</b>	<b>Специфичност</b>	<b>Гранична стойност</b>
<b>Участници с язва на стъпалото и инфекция (ИДС)</b>	<i>PCT</i>	0.617 [95% CI: 0.509-0.724]	<b>p=0.037</b>	63%	62%	0.041 ng/ml
	<i>hsCRP</i>	<b>0.856</b> [95% CI: 0.772-0.941]	<b>p&lt;0.0001</b>	80%	79%	5.57 mg/l
	<i>PCT + hsCRP</i>	<b>0.860</b> [95% CI: 0.778-0.942]	<b>p&lt;0.0001</b>	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]	<b>p=0.007</b>	68%	69%	0.47 ng/ml
	<i>hsCRP</i>	<b>0.911</b> [95% CI: 0.840-0.983]	<b>p&lt;0.0001</b>	84%	84%	14.3 mg/l
	<i>PCT + hsCRP</i>	<b>0.911</b> [95% CI: 0.841-0.982]	<b>p&lt;0.0001</b>	84%	83%	

PCT – прокалцитонин; hsCRP – високо чувствителен С-реактивен протеин;

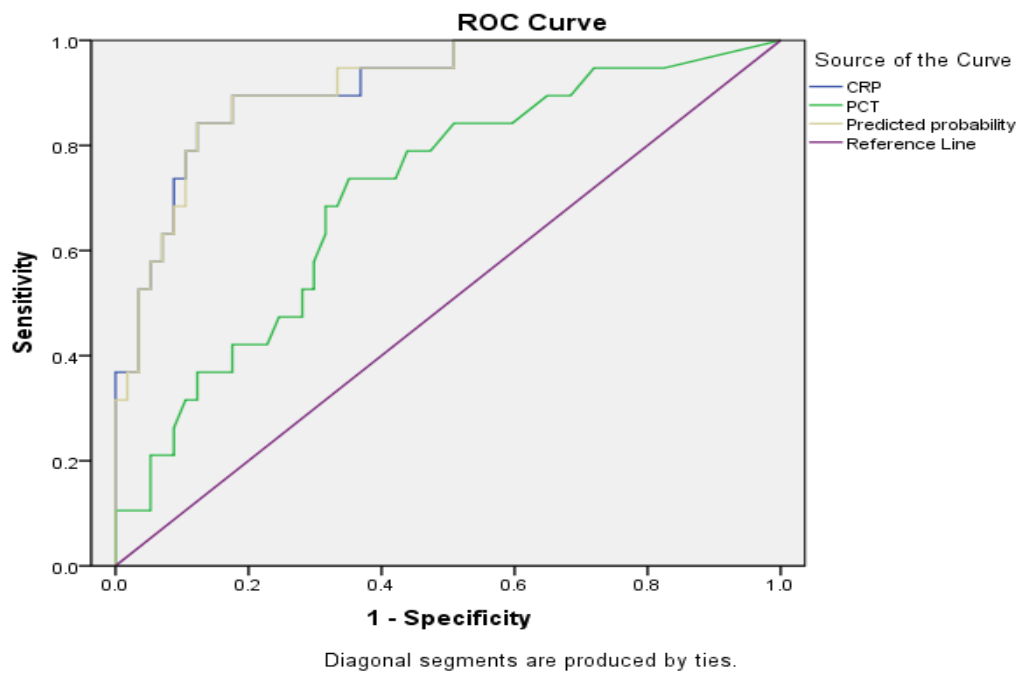
На фигури 96 и 97 са представени площта под кривата на прокалцитонин, hsCRP и комбинираният им модел за групите без инфекция и със средно тежка степен на инфекция.

**Фиг. 96.** Площ под кривата за инфламаторните маркери – прокалцитонин и високочувствителен С-реактивен протеин самостоятелно и в комбинация при участниците с язва на стъпалото и клинични белези за инфекция.



Diagonal segments are produced by ties.

**Фиг. 97.** Площ под кривата за инфламаторните маркери – прокалцитонин и високочувствителен С-реактивен протеин самостоятелно и в комбинация при участниците с язва на стъпалото и инфекция, оценена като средно тежка (Степен 3).



## **ОБСЪЖДАНЕ**

### **1. Анализ на резултатите от скрининга за диабетно стъпало**

В настоящия труд са анализирани данните на общо 1696 пациенти със захарен диабет, хоспитализирани в Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология към МУ-София. От тях – 377 със ЗДТ1 и 1319 със ЗДТ2.

1575 лица са без лезии по стъпалата и на тях е извършен скрининг и оценка на риска от диабетно стъпало според класификацията разработена и публикувана от IWGDF. През 2019 г., в хода на набиране на лицата по настоящия труд, споменатата работна група актуализира препоръките си за превенция и лечение на диабетно стъпало, като в тях е направена съществена промяна в класификацията, използвана за оценка на риска от диабетно стъпало – уточнено е, че ДПП сама по себе си, без загуба на сетивност не поставя в допълнителен риск от развитие на диабетно стъпало лицата със захарен диабет. Също така, към допълнителните рискови фактори е добавена и последна степен на хронично бъбречно заболяване (гломерулна филтрация < 15 ml/min). Предвид това, към набраната дотогава група от 1067 лица според класификацията от 2015 г. допълнително е събрана група от 508 пациенти със захарен диабет, на които е извършена оценка на риска от диабетно стъпало в съответствие с критериите на класификацията от 2019 г..

Понастоящем, публикувани проучвания по отношение честотата на различните рискови категории, техните характеристики и възможната им връзка с допълнителни рискови фактори на практика липсват. Поради това, директна съпоставка на получените резултати, с резултати на други автори не е възможно да се направи.

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

В настоящия труд е направена оценка на риска от диабетно стъпало на 1067 лица със захарен диабет (249 със ЗДТ1 и 818 със ЗДТ2), според класификацията за оценка на риска, публикувана в препоръките на IWGDF от 2015 година. Тъй като през 2019 г. IWGDF актуализира препоръките си за превенция и лечение на диабетно стъпало, като е публикувана променена и разширена класификация за оценка на риска от диабетно

стъпало <sup>73</sup>, оценка на риска е направена допълнително на 508 лица със захарен диабет (115 със ЗДТ1 и 393 със ЗДТ2) в съответствие с критериите на новата класификация. И според двете класификации съществуват 4 рискови категории, според които с увеличаването на рисковата категория се увеличава и риска от поява на диабетно стъпало, като за всяка рискова категория е препоръчан индивидуален интервал на проследяване, чиято ефективност до момента не е оценена.

Забелязва се, че според класификацията от 2015 г., най-голям процент от изследваната кохорта попада в рискова категория 1 – 46% (само с ДПНП), което поставя лицата в нисък риск от поява на диабетно стъпало, следвана от рискова категория 2 (ДПНП с ПСБ и/или деформация на стъпалото) – 27% в среден риск, 19% са в рискова категория 0 (без ДПНП, които са с много нисък риск) и само 8% са в рискова категория 3 (ДПНП и анамнеза за язва или ампутация в миналото), които са с висок риск от поява на нова или рецидив на язва.

По-различно изглежда процентното разпределение според класификацията от 2019 г. - повече от половината участници (64%) попадат в рискова категория 0 (нямат загуба на сетивност, резултат от ДПНП и нямат ПСБ), следователно имат много нисък риск от поява на диабетно стъпало. Останалите се разпределят по следния начин: 12 % в рискова категория 1 (ДПНП със загуба на сетивност или ПСБ) – нисък риск, 14% в рискова категория 2 – среден риск и 13% в рискова категория 3 – висок риск.

Тези различия възникват основно поради променения критерий за риск при наличие на ДПНП, т.е според съвременната класификация, ДПНП със запазена сетивност не е повод за поставяне на определено лице в по-висока рискова категория, както е случаят с класификацията от 2015 г. Това е причината за превалиране на рискова категория 1 при старата класификация и на рискова категория 0 при новата. Прекласифицирането, обаче, на лицата с ДПНП със запазена сетивност от 1-ва в 0-ва рискова категория, според съвременните изисквания, води до известни рискове – с намаляването на рисковата категория се увеличава препоръчаният интервал на проследяване от веднъж на 6 месеца на веднъж на 12 месеца. Не е изключено в този по-голям период сетивността да бъде нарушена, което обичайно остава незабелязано от пациентите, и това да отложи във времето откриването и своевременното лечение на новопоявила се лезия. Лицата с деформации на стъпалата, второстепенен рисков фактор за поява на язва <sup>19,18</sup>, но със запазена сетивност и без ПСБ, според критериите на класификацията от 2019 г., попадат

в по-ниска рискова категория спрямо старата класификация, което също увеличава препоръчания период на проследяване от веднъж на всеки 3-6 месеца на веднъж годишно. От друга страна, има причина определящият фактор да е загубата на сетивност, тъй като, при липса на такава, алармирацият симптом – болка е запазен и това не нарушава своевременното установяване на новопоявила се лезия.

Установява се значима разлика на средната възраст на участниците в различните рискови групи, оценени по класификацията от 2015 г. (РК 1, 2 и 3 спрямо РК 0 –  $p < 0.0001$ ), като очаквано, най-млади са участниците в РК 0, т.е. без усложнения, спрямо всички останали, както и с нарастване на рисковата категория нараства и средната възраст. Същата тенденция се запазва и при сравнение на средните възрасти между различните рискови групи оценени по класификацията от 2019 г. (РК 1, 2 и 3 спрямо РК 0 съответно  $p = 0.001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.004$ ).

Прави впечатление, че и при двете системи за стратификация на риска, най-рисковите лица (РК3) са със значимо по-ниска средна възраст спрямо тези в среден риск (РК 2), ( $p = 0.001$  и  $p = 0.038$  за класификациите от 2015 и 2019 г.), и от това може да се заключи, че попадането на лице във висока рискова категория не е задължително обвързано с фактора възраст. Това сходство вероятно може да се обясни с факта, че и в двете класификации в РК 2 и РК 3 попадат много сходни по профил пациенти.

При директно сравнение на съпоставими рискови категории от системите за стратификация на риска от 2015 г. и 2019 г. се установява значима разлика във възрастта между рискови категории 0 ( $p < 0.0001$ ) и между рискови категории 1 ( $p = 0.002$ ). Прави впечатление, че според актуалната система лицата, които не са в риск или попадат в нисък риск (рискова категория 0 и 1), 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. Това също се обяснява с факта, че наличието на загуба на сетивност на стъпалата, а не просто ДПНП, е необходимо условие за попадане в по-висока рискова категория, без оглед на възрастта. Така, макар според някои автори възрастта да увеличава риска<sup>10</sup>, в конкретния случай дори по-възрастни хора с ДПНП, но със запазена сетивност, и без ПСБ, имат малка вероятност от поява на диабетно стъпало.

Установява се прогресивно увеличаване на давността на захарния диабет с покачване на рисковите категории при класификацията от 2015 г. (РК 1, 2 и 3 спрямо РК 0 и РК 2 и 3

спрямо РК 1 –  $p < 0.0001$ ; РК 3 спрямо РК 2 –  $p = 0.026$ ); за разлика от това, при класификацията от 2019 г., значимо по-млади са само участниците в РК 0 спрямо останалите (РК 1, 2 и 3 спрямо РК 0 –  $p < 0.0001$ ). 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<sup>13</sup>. Това вероятно е и обяснението за получената значима разлика в давността на захарния диабет при сравнение на съпоставими рискови категории на двете класификации ( $p < 0.0001$  между рискови категории 0,  $p = 0.006$  между рискови категории 1,  $p = 0.034$  между рискови категории 2).

Установява се значима разлика в съотношението по пол само в РК 3 ( $p = 0.001$ ) и при двете системи за класификация и липса на разлика при директно сравнение на еднакви РК между двете класификации. Както вече бе споменато, 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<sup>11, 93, 97, 233</sup>. Това до голяма степен обяснява разликата в съотношенията, наблюдавана само сред високорисковите пациенти на настоящото проучване.

Тъй като много голям процент от участниците в изследваните кохорти са със ЗДТ2, то разликите между процентното съотношение по тип захарен диабет в различните категории не би следвало да се интерпретират като връзка между типа захарен диабет и определена рискова категория. Това твърдение се подкрепи и от направения регресионен анализ, от който типа захарен диабет не се очертава като независим предиктор за попадане на лице в риск от диабетно стъпало. Резултатите от метаанализ върху 67 проучвания, обаче, сочат обратното<sup>11</sup>. Въпреки това, авторите уточняват, че не е описан механизъм, който да обяснява по-високата честота на язви сред лица със ЗДТ2, както и че епидемиологията на диабетно стъпало сред популация от ЗДТ1 не е добре проучена.

И при двете класификации се установява значимо по-лош гликемичен контрол, оценен чрез гликиран хемоглобин, при участниците във висок риск – преживели язва или ампутация, спрямо тези с много нисък риск – без ДПНП ( $p = 0.016$ ) и такива с ДПНП, но със запазена сетивност ( $p = 0.015$ ), като само при участниците, оценени по класификацията от 2019 г., се наблюдава и значимо по-висок HbA1c сред тези с ДПНП

със загубена сетивност и/или ПСБ спрямо такива без усложнения ( $p = 0.024$ ). Това е до голяма степен очакван резултат, тъй като хипергликемията е в основата на патофизиологичния механизъм, водещ до неврологични и съдови усложнения при захарен диабет, с каквито се характеризират участниците във високите рискови категории. Установено е, че продължителната хипергликемия увеличава два пъти риска от лезии на стъпалата<sup>101</sup>, както и, че е предиктор за поява<sup>77</sup> и рецидив на язви<sup>100</sup>. Тъй като многократно е доказвано, че диабетното стъпало е резултат от мултифакторен процес, не би трябвало вниманието да се фокусира само върху гликемичния контрол.

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<sup>91, 92, 93</sup>, което обяснява и статистически значимата разлика в ръста на участниците, попадащи в рисковата категория 3, спрямо останалите категории, наблюдавана и при двете класификации ( $p = 0.016$  при РК 3 спрямо РК 1 и  $p = 0.002$  спрямо РК 2 според IWGDF 2015 г. и РК 3 спрямо РК 0, 1 и 2 съответно  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.032$ ,  $p = 0.023$  според IWGDF 2019 г.). Не се установява разлика между средния ръст на участниците при сравнение на равностийни групи между двете класификации. Както бе споменато, предполага се, че една потенциална причина за това е дължината на периферните нерви, която предполага по-голяма повърхност на аксона, податлива към локални увреждащи агенти, като например крайни продукти на гликирането, както и намалената регенеративна способност на периферните нерви в епидермиса и субепидермалната дерма при захарен диабет<sup>95</sup>. Алтернативно обяснение би било повишеното хидростатично налягане, което изпитват долните крайници в изправено положение при по-високите хора, както и загуба на компенсаторни реакции на малките кръвоносни съдове при по-възрастни лица и с по-голяма давност на захарния диабет<sup>93</sup>.

Противоречиви са резултатите по отношение ИТМ при изследваните кохорти. При класификацията от 2015 г., участниците в РК 2 са със значимо по-висок ИТМ в сравнение с тези от РК 1 ( $p = 0.007$ ) и РК 0 ( $p < 0.0001$ ), докато при класификацията от 2019 г., и при сравнение на равностойни рискови категории на двете класификации, такава разлика не се установява. Спорни са резултатите и на други проучвания<sup>91,96,97</sup>. Според метаанализ на голям брой проучвания е установена асоциация между ИТМ и появата на диабетно стъпало – ИТМ  $< 25 \text{ kg/m}^2$  и ИТМ  $> 45 \text{ kg/m}^2$  корелират с по-висок риск от развитие на язва<sup>11</sup>, но връзката на ИТМ в интервала  $25\text{-}45 \text{ kg/m}^2$ , какъвто е и случаят с настоящата изследвана кохорта, остава неясна. Имайки предвид резултатите

за ИТМ, сходни се наблюдават и по отношение на обиколката на талията. Според класификацията от 2015 г., участниците с много нисък риск (без хронични усложнения) имат значимо по-малка обиколка на талията спрямо останалите категории (РК 1, 2 и 3 спрямо РК 0, съответно  $p = 0.014$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.003$ ). Липсва разлика между рисковите категории на класификацията от 2019 г., както и между рисковите категории между двете класификации. Проучване от САЩ установява по-висока честота на полиневропатия сред лица със затлъстяване с нормогликемия спрямо тези с нормално тегло, сред тези с предиабет и диабет, както и асоциацията на полиневропатията с обиколката на талия <sup>234</sup>. Основната разлика между категориите с много нисък риск на двете класификации е именно ДПНП, в РК 0 по старата класификация не попадат лица с ДПНП, докато в РК 0 според новата класификация попадат както лица без усложнения, така и с ДПНП със запазена сетивност. Споменатата асоциация на компоненти на метаболитния синдром и ДПНП до някаква степен може да обясни наблюдаваната разлика по отношение ИТМ и обиколка на талия между рисковите категории на двете класификации.

Не се установява разлика по отношение фактора тютюнопушене в различните рискови категории на двете класификации, но прави впечатление, че във всяка РК и при двете класификации поне половината от лицата са или активни пушачи или имат анамнеза за тютюнопушене в миналото. В такъв случай трудно може да се коментира потенциална връзка между тютюнопушене и наличието на някоя рискова категория. Трябва да се отчете, обаче, относителната субективност на получените данни, защото не малко от изследваните лица не смятат изпусването на няколко цигари дневно или пушенето на електронни устройства за активно тютюнопушене.

Не се установява връзка и значима разлика в честотата на инсулиново лечение при различните рискови категории на двете класификации. Липса на връзка на инсулиновото лечение с изявата на диабетно стъпало е описана и от други автори <sup>77</sup>. Противно на това, според проучването на Воуко и сътрудници, инсулиновото лечение е независимо свързано с по-висок риск от диабетно стъпало <sup>25</sup>, без да се коментират потенциалните механизми за това.

Що се отнася до наличието на дислипидемия, и при двете системи за стартификация 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. Правят впечатление резултатите на РК 0 (без усложнения) от класификацията от 2015 г., където почти половината участници са без дислипидемия и със значимо по-ниски серумни триглицериди, като това е и причината за ниската честота на антилипемична терапия сред тях. Тази тенденция не се наблюдава при съпоставимата рискова група от новата класификация вероятно заради различния профил на пациентите, попадащи в нея (без и с усложнения). И при двете класификации лицата с висок риск от диабетно стъпало имат значимо по-нисък HDL холестерол спрямо лицата с нисък риск ( $p < 0.0001$  за РК 0 спрямо РК 3,  $p = 0.003$  за РК 2 спрямо РК 3 по IWGDF (2015);  $p = 0.015$  за РК 0 спрямо РК 3 по IWGDF (2019)). Нивата на общ холестерол и LDL холестерол, обаче, не показват значими различия между рисковите категории. Някои автори отричат връзката на дислипидемията с повишения риск от поява на диабетно стъпало<sup>94</sup>. Въпреки това, за клиничната практика би било добре да се обърне по-особено внимание на дислипидемията при лица в РК 3, тъй като, според едно проучване, тя е доказан рисков фактор за рецидив на язва<sup>90</sup>. Макар че и при двете класификации половината пациенти в РК 3 са на антилипемична терапия, то честотата на дислипидемия остава трайно висока – 81% - 92%. Не се установява разлика между средните нива на общ холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол и триглицериди при сравнение на съпоставими рискови категории между двете класификации.

Тъй като редица доказателства сочат за връзката между хроничното бъбречно заболяване, дори в неавансирал стадий, и риска от развитие на язва при диабетно стъпало<sup>35,37 38</sup>, не са изненадващи данните и от настоящото проучване, според които хората с нисък риск от диабетно стъпало, според двете класификации, имат по-висока гломерулна филтрация ( $p < 0.001$  за РК 0 и 1 спрямо РК 3 по IWGDF (2015);  $p < 0.0001$  за РК 0 спрямо РК 3 по IWGDF (2019)) и по-ниско ниво на отношение албумин/креатинин в урината спрямо тези с висок риск ( $p < 0.0001$  за РК 3 спрямо РК 0 по IWGDF (2015);  $p < 0.0001$  за РК 3 спрямо РК 0 по IWGDF (2019)). С нарастване на рисковата категория гломерулната филтрация намалява, а степента на албуминурия се увеличава. Натрупаните доказателства в тази насока дават основание терминалната бъбречна недостатъчност да бъде добавена като допълнителен рисков фактор в последните препоръки на IWGDF от 2019 г. Макар и добавен само в осъвременената система за стратификация на риска, тенденцията за прогресивно увеличаване честотата на ХБЗ

заедно с увеличаване на рисковата категория се запазва и при двете класификации ( $p < 0.0001$  между рисковите категории по двете класификации).

Установява се известна разлика между нивата на високочувствителен С-реактивен протеин между РК 0 и 1 спрямо РК 3 ( $p = 0.049$ ;  $p = 0.039$ ) на класификацията от 2015 г. и РК 0 и РК 1 ( $p = 0.035$ ) на класификацията от 2019 г. Интерпретация на тези резултати, обаче, не би била много уместна, тъй като в изключващите критерии за скрининга не са включени възможни инфекциозни и възпалителни заболявания, неоплазми и хронични заболявания, които имат потенциала да покачат серумния CRP.

По отношение нивото на достатъчност на 25(OH)D се установява, че средните му стойности във всички РК на двете класификации са под препоръчаното от Дружеството на Ендокринолозите ниво от поне 30 ng/ml<sup>232</sup>. Няма разлика между средните нива на витамин Д между различните РК на класификацията от 2019 г., както и между съпоставими групи между двете класификации. При класификацията от 2015 г., най-ниско ниво очаквано се наблюдава във високата рискова категория (РК 0, 1 и 2 спрямо РК 3 съответно  $p = 0.008$ ,  $p = 0.047$ ). Възможно е това да е резултат от редица фактори – намалена подвижност на лицата и съответно по-малка експозиция на слънце, нарушена бъбречна функция, неадекватно хранене и грижи.

Установява се значително покачване на честотата на диабетна ретинопатия (пролиферативна и непролиферативна) с покачване на рисковите категории и при двете класификации ( $p < 0.0001$  между различните рискови категории). Това се обяснява с доказаната връзка на диабетната ретинопатия с изязвата на язви по стъпалата<sup>11, 72, 97, 98, 99</sup>.

По отношение на съдовите инциденти, има известна тенденция за покачване на честотата им с нарастване на рисковата категория и при двете класификации. Това се обяснява с факта, че ПСБ е необходим критерий за попадане на лице в по-висок рик, респективно честотата и на други макросъдови усложнения е по-висока, което вероятно е предразполагащия фактор към съдови инциденти.

Както е известно, комбинацията от захарен диабет и ПСБ е доказан значим рисков фактор за поява на хронични рани и ампутации<sup>32</sup>. Процентът лица с ПСБ е по-висок сред лицата със среден и висок риск спрямо тези с нисък и много нисък в класификацията от 2015 г. и спрямо тези с много нисък риск в класификацията от 2019 г. Това се обяснява със спецификите на класификациите – ПСБ е един от главните рискови фактори, необходими за попадане на лице във висока рискова категория. Почти

равномерното разпределение на лица с и без ПСБ в рисковата категория 3 и при двете класификации съвпада с публикуваните до момента данни за честота на ПСБ в проучването EURODIALE<sup>28</sup>.

Наблюдава се значимо нарастване на честотата на деформациите на стъпалата с нарастване на рисковата категория и при двете класификации. Това вероятно е свързано с нарастването тежестта на ДПНП, както и това, че деформациите са един от второстепенните рискови фактори и причина за попадане на лице в среден риск и при двете класификации. Това, което прави впечатление е, че и при двете класификации РК 3 има по-ниска честота на деформации спрямо РК 2. Това още веднъж доказва, че деформациите са важно, но не задължително условие за появата на язва при диабетно стъпало.

Направен е анализ на честотата на преживяна язва и ампутаци сред участниците с висок риск и при двете класификации. По отношение анамнезата за преживяна язва, разлика между двете класификации почти липсава – 94 % и респективно 95% вече имат преживяна язва, докато 33% от участниците, оценени според старата класификация, и 51% според новата вече са преживели ампутация на някакво ниво на долния крайник.

Направени са няколко допълнителни, дескриптивни анализа, които важат само за новата класификация за стратификация на риска от диабетно стъпало, тъй като, за разлика от старата, при нея фигурират няколко допълнителни фактора. От анализа на честотата на ДПНП прави впечатление, че най-висок процент лица с ДПНП има в категорията с висок риск и с намаляването на категорията честотата спада. В РК 0 около 40% от участниците са без ДПНП. Подобен анализ не е удачно да се направи за класификацията от 2015 г., тъй като ДПНП е задължително условие за попадане в различна от нулева РК. Очаквано, поради спецификите на системата за стратификация, загуба на сетивност в резултат на ДПНП се наблюдава само сред участниците в РК различни от нулева и честотата ѝ при РК 3 достига 100%.

Многократно е доказвано, че лицата с терминален стадий на бъбречна недостатъчност и на хемодиализно лечение са застрашени от развитие на диабетно стъпало<sup>35, 37, 38, 39, 40</sup>. В изследваната кохорта 7.8% от лицата в РК 3 имат гломерулна филтрация под 15 ml/min, съответно терминален стадий ХБЗ. Тези резултати вероятно биха търпели промени в зависимост от спецификата на центъра, в който се провежда скринингът.

В заключение, висок процент от скринираните пациенти със захарен диабет са в риск от развитие на диабетно стъпало. От получените резултати може да се каже, че основните различия между двете класификации се отнасят главно за лицата в много нисък и нисък риск (РК 0 и РК 1), профилът на лицата попадащи във високите рискови категории до голяма степен се припокрива, което обяснява липсата на значима разлика по редица показатели. Голяма част от лицата, които по новата класификация биха попаднали в РК 0, в старата се разпределят между рискови категории 0 и 1.

Особеностите на актуалната класификация водят до това в по-ниските рискови категории да попадат и по-възрастни лица, с по-голяма давност на захарния диабет, но със съхранена сетивност на стъпалата, а в по-високите – лица със загубена сетивност, от мъжки пол, с по-лош гликемичен контрол, по-висок ръст и с по-тежко нарушена бъбречна функция. Въпреки че не всички от изброените фактори се очертават като независим предиктор и не са задължителни условия за попадане на лице в определена рискова категория, е възможно те да имат своята, макар и минимална роля, в този мултифакторен процес.

## **1.2 Фактори, асоцииращи се с повишен риск от диабетно стъпало**

Направен е корелационен и регресионен анализ за търсене на връзка и предиктори за попадане на лице в някоя от категориите с нисък, среден и висок риск на двете класификации за стратификация на риска от диабетно стъпало поотделно.

За класификацията от 2015 г. се установява, че факторите възраст, давност за ЗД, HbA1c, ИТМ, обиколка на талия, триглицериди, отношение албумин/креатинин, наличие на дислипидемия и ретинопатия корелират позитивно с вероятността от попадане в някоя от категориите с повишен риск от поява на диабетно стъпало ( $p < 0.0001$  за факторите възраст, давност на захарен диабет, обиколка на талия, триглицериди, отношение албумин/креатинин, дислипидемия и ретинопатия,  $p = 0.001$  за HbA1c, ИТМ), а гломерулната филтрация и HDL холестерол корелират негативно ( $p = 0.003$  за HDL холестерол,  $p < 0.0001$  за гломерулна филтрация). След направения регресионен анализ, обаче, само факторите възраст, давност на захарен диабет и отношение албумин/креатинин се очертават като независими предиктори за попадане на лице в рискова категория, различна от нулева. С най-добра чувствителност (79%) и специфичност (71%) се откроява факторът давност на захарния диабет, следван от възрастта (чувствителност 72%, специфичност 65%) и отношението албумин/креатинин

(чувствителност 62%, специфичност 57%). Построеният модел, комбинация от параметрите, очертали се като предиктори, демонстрира най-добра предиктивна стойност спрямо факторите поотделно (AUC 0,885), следователно комбинацията от характеристики – възраст над 54 години, давност на захарен диабет над 8.5 години и отношение албумин/креатинин в урина над 1 mg/mmol, са независими предиктори за попадане на лице в риск от диабетно стъпало в съответствие с класификацията за оценка на риска от 2015 г.

За класификацията от 2019 г. беше направен отделен анализ, поради съществените разлики с предходната. При нея се установява позитивна корелация между риска от диабетно стъпало и факторите възраст, давност на захарен диабет, HbA1c, ръст, обиколка на талията, триглицериди, отношение албумин/креатинин, наличие на дислипидемия, тютюнопушене и ретинопатия ( $p < 0.0001$  за факторите възраст, давност на захарен диабет, отношение албумин/креатинин, дислипидемия, ретинопатия;  $p = 0.004$  за HbA1c;  $p = 0.003$  за ръст;  $p = 0.041$  за триглицериди;  $p = 0.050$  за обиколка на талия;  $p = 0.001$  за тютюнопушене). Както при старата класификация, негативно корелират HDL холестерол и гломерулната филтрация ( $p < 0.0001$ ). След регресионен анализ като независими предиктори за наличие на риск от диабетно стъпало се очертават само давността на захарен диабет, ръста, отношението албумин/креатинин и наличието на дислипидемия, като нито един от тях не се очертава като по-добър предиктор спрямо останалите. Както и при старата класификация, комбинираният модел има най-добра предиктивна стойност (AUC – 0.751), т. е. лице със захарен диабет и характеристики – давност за ЗД над 12.5 години, ръст над 170 cm, отношение албумин/креатинин над 1.56 mg/mmol и наличие на дислипидемия е с повишена вероятност да попадне в някоя от категориите с повишен риск на класификацията за оценка на риска от диабетно стъпало от 2019 г.

Въпреки че в други проучвания като значими предиктори за язва на стъпалото са посочени HbA1c, нарушено зрение, преживяна ампутация, онихомикоза, анамнеза за язва на стъпалото, липсващи пулсации и загубена сетивност<sup>70, 77, 235</sup>, вероятно не би било удачно да се съпоставят получените резултати с тези от настоящия труд, защото дизайнът на проучванията е коренно различен.

В потвърждение на данните от редица автори<sup>10, 16, 17, 90, 93, 94</sup>, 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. Според съвременно проучване, 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 <sup>236</sup>. 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 <sup>19</sup>.

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

В настоящия труд са включени 121 лица с язва/и на стъпалата, новопоявили се или давностни, на които е направен дескриптивен анализ на основните характеристики, като част от тях са сравнени с тези на лицата без диабетно стъпало, взели участие в скрининга за оценка на риска от диабетно стъпало.

Лицата с диабетно стъпало представляват 7% от изследваната популация, представляваща представителна извадка на българска популация пациенти със захарен диабет. Установената честота на това усложнение за българска популация заема междинна позиция сред докладваната честота от 2 % в повечето развити страни и около 11 % в някои африкански държави <sup>7</sup>. Тези различия вероятно се обуславят от редица социални, икономически и културни особености на изследваните популации. Липсата на рутинен и утвърден подход за превенция на усложненията на стъпалата при пациентите със захарен диабет в България, както и липсата на специализирани центрове с мултидисциплинарен подход за лечение, вероятно обяснява по-високата честота на лезии на стъпалата в България, в сравнение с повечето развити страни.

Установява се голяма разлика в процентно съотношение по фактора пол (75% мъже срещу 25% жени) в изследваната кохорта от лица с диабетно стъпало, тъй като, както вече бе споменато, мъжкият пол е доказан рисков фактор за поява на язва при диабетно стъпало. В потвърждение на тези резултати редица проучвания сочат, че мъжкият пол е по-често засегнат не само от язви по стъпалата, но и от гангрени и ампутации <sup>10, 97, 233</sup>. Потенциално обяснение на тази тенденция може да е по-високият среден ръст при мъжете, както и по-високата честота на ДПНП със загуба на сетивност <sup>93</sup>. В допълнение, някои автори обясняват тази тенденция с повишена загриженост към здравето при женския пол и по-негативно отношение при мъжете <sup>97</sup>. Както бе споменато, по-високият ръст е рисков фактор за ДПНП със загуба на сетивност <sup>91, 93, 92</sup>, което обяснява статистически значимата разлика в ръста на участниците с диабетно стъпало спрямо тези без лезии ( $p < 0.0001$ ). Подобна тенденция бе наблюдавана и сред участниците с висок риск от диабетно стъпало, взели участие в скрининга към настоящото проучване. Както бе коментирано, вероятни причини за това са по-голямата дължина на нерва, податлива към локални увреждащи агенти <sup>95</sup>, повишеното хидростатично налягане на долните крайници в изправено положение при по-високите хора, както и загуба на

компенсаторни реакции на малките кръвоносни съдове при повишено налягане при захарен диабет с голяма давност<sup>93</sup>. Някои автори съобщават за връзка между високото телесно тегло и обиколка на талията с повишен риск не само от захарен диабет тип 2, но и от диабетно стъпало<sup>94</sup>. В подкрепа на тези данни говорят и настоящите резултати - участниците с язва са със значимо по-голяма средна обиколка на талията и телесно тегло спрямо участниците без диабетно стъпало (съответно  $p = 0.007$  и  $p < 0.0001$ ). В проучването на Воуко и сътрудници се съобщава, че тегло на пациента с 20 килограма над оптималното значимо увеличава риска от диабетно стъпало<sup>25</sup>.

Според други автори, липсва връзка между ИТМ и риска от развитие на диабетно стъпало<sup>91</sup>, което също се потвърждава и в настоящия труд. В противовес на това, има данни за значимо по-нисък среден ИТМ при хора с диабетно стъпало<sup>11</sup>, гангрена или ампутация<sup>96,97</sup> в сравнение с такива без усложнения. Възможно е тези данни да се интерпретират с по-високия ръст на лицата с язви на стъпалата, както и някои съпътстващи диабетното стъпало социални фактори - неадекватно хранене, социална изолация, повишена честота на депресивни състояния.

Прави впечатление, че почти 90% от участниците са със ЗДТ2 за сметка само на 10% със ЗДТ1. Този резултат не е неочакван, поради фактът, че болшинството пациенти, взели участие в настоящото проучване, са със ЗДТ2, който е значимо по-чест. Понастоящем не са и установени убедителни доказателства за връзка между типа захарен диабет и изявата на лезии на стъпалата, въпреки че в проучването на Zhang и сътрудници се докладва за по-висока честота на язви сред популацията със ЗДТ2 в сравнение с популацията със ЗДТ1<sup>11</sup>.

Почти половината от участниците в настоящото проучване са на инсулиново лечение, като според голямо американско проучване, инсулиновото лечение няма отношение към появата на язви<sup>77</sup>, по-вероятно е то да е следствие на дългогодишното лечение на захарния диабет и изчерпаните терапевтични възможности, тъй като е известно, че лицата с диабетно стъпало са с голяма давност на захарния диабет.

Според настоящото проучване, половината язви при диабетно стъпало са с характеристиките на невропатни - 54%, следвани от невроисхемични язви 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 друго проучване<sup>28</sup>.

Лезиите при участниците бяха описани и класифицирани според международно утвърдената и добила популярност класификация на Тексаския Университет <sup>57</sup>. Най-висок процент са тези от категория 1А и 2А – повърхността лезия без инфекция или исхемия или по-дълбока лезия (мускул, сухожилие) без инфекция или исхемия. Този резултат е обясним с факта, че при болшинството лица, взели участие в настоящото проучване, водещата причината за хоспитализация е лечение на декомпенсиран захарен диабет, а лезиите на стъпалата в немалък процент от случаите са случайна находка. Естеството на клиниката, в която бе извършено настоящото проучване не предполага хоспитализация на пациенти с хирургични заболявания – критична исхемия на крайника, тежки инфекции или гангрена, което обяснява получените резултати и ниската честота на подобни пациенти в изследваната кохорта.

Що се отнася до локализацията на лезиите, подобно на публикуваните резултати в проучването EURODIALE <sup>28</sup>, при 30% от участниците лезията е локализирана на върха на пръстите и при почти 10% на върха на палеца. За разлика от него, обаче, в което се съобщава за много висока честота на язви, които са разположени по неплантарната повърхност на стъпалото (52%), в настоящото проучване при най-много лица язвите са плантарно разположени - 31% на проекционното място на главите на 1-ва до 5-та метатарзална кост.

В допълнение към очерталите се като главни рискови фактори, са анамнестичните данни за вече преживяна язва или някакво ниво на ампутация <sup>19</sup>. В изследваната кохорта почти половината от участниците са имали язва на стъпалото в миналото, а почти 1/3 са преживели малка или голяма ампутация. Честотата на предхождаща ампутация в настоящото проучване е значимо по-висока в сравнение с проспективно проучване от Обединеното Кралство, в което се съобщава за само 1.3% предхождащи ампутации <sup>10</sup>. Въпреки това, при тази категория пациенти годишната честота на реулцерация може да достигне 30-50%, а с напредване на времето процентът допълнително се покачва, причините, както вече бе обяснено, са както чисто биологични, така и поведенчески. Ето защо все по-често в литературата започва да се използва терминът „ремисия на язва“ в сравнение с „излекуване“ <sup>4, 19</sup>, това е и причината за въведените от IWGDF термини „стъпало в ремисия“ и „дни без язва“ <sup>1</sup>. В такъв случай би следвало клиничните усилия да бъдат съсредоточени както в насока лечение и зарастване на лезията, така и в насока удължаване на периода без язви. Вероятно ефективността на мерките за лечение и

превенция ще могат да се оценяват именно чрез продължителността на периода без рецидив на язва.

Наблюдава се голяма честота (около 40%) на деформациите (пръст „чукче“, „пръсти на граблива птица“, пес кавус и пес планус) сред изследваните лица с диабетно стъпало. Установено е, че всяка деформация на стъпалото, съчетана с някой от основните рискови фактори като ДПНП и ПСБ, допълнително увеличава риска от поява на язва, тъй като създава повишено налягане в определени области на стъпалото и хронично повтарящ се натиск в зона с намалена чувствителност. До такива заключения стигат и редица водещи изследователи в областта <sup>4, 10, 19, 18</sup>.

Над 1/3 от изследваната кохорта лица съобщават като причина за появата на лезия предшестващ калус. Това не е неочакван резултат, защото формирането на калуси е израз на авансирала ДПНП <sup>18</sup>. Следват 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. Както стана ясно, диабетното стъпало не е самостоятелно усложнение на захарния диабет, то е резултат от взаимодействието на множество фактори (ДПНП, микросъдови и макросъдови усложнения) при захарен диабет. При над 50% от изследваната кохорта се наблюдава пролиферативна или непролиферативна диабетна ретинопатия, които вероятно повлияват зрителната острота на засегнатите лица. В публикуваната литература, редица автори коментират индиректния й ефект, допринасящ за появата на лезии по стъпалата, чрез нарушение на зрението <sup>72, 98, 97</sup>, някои дори я обособяват като самостоятелен предиктор за появата на диабетно стъпало <sup>99</sup>. По-малък процент от участниците съобщават, че причината за лезията е травматична – около 12%, следвана от носене на неудобни обувки, термична травма, предшестваща хирургична процедура, рагади по стъпалата, продължително залежаване и вратнали нокти. За разлика от настоящите резултати, според проучването The North-West Diabetes Foot Care Study основната причина за поява на язва е натискът от неудобни обувки (55% от случаите), следван от травми (15%), фисури (7%), нараняване при самолечение (6%) и неизвестни причини и други (17%) <sup>10</sup>. Редица изследователски екипи съобщават за комбинации от различни фактори, довеждащи до появата на язва. Според Reiber и съавтори най-честата триада от причини, водещи до улцерация и присъстваща в почти 2/3 случаите в тяхното проучване е невропатия, деформация и травма <sup>27</sup>. Според друг изследователски екип, най-честата причина за травма на стъпалата е носенето на

неподходящи обувки и ходенето бос<sup>105</sup>. Съобщава се и за честа комбинация от ДПНП и химическа травма – неправилно използване на пластири за премахване на кожни образувания<sup>19</sup>. Вероятно тези разнопосочни резултати са следствие различния дизайн на проучванията, както и значимите културни, социално-икономически различия и наличието на обучение за самостоятелни грижи за стъпалата в изследваните популации.

Тенденцията за висока честота на дислипидемията се запазва както в кохортата без язви, така и в тази с язви. Според някои автори, дислипидемията е съществен рисков фактор за невъзможност за ремисия на язва и появата на нова<sup>90</sup>. При 85% от изследваните лица с лезии по стъпалата е налице дислипидемия, като в 50% от случаите лицата са приемали антилипемична терапия към момента на хоспитализацията. Забелязва се, че в рисковите категории, които се свързват с нисък риск от развитие на диабетно стъпало, значимо по-малък процент от лицата с дислипидемия са на антилипемична терапия в сравнение с тези с диабетно стъпало. Вероятно причината за тази разлика се крие в по-честото насочено търсене и лечение на рисковите фактори за атеросклероза при лицата с диабетно стъпало, както и във високата честота на периферна съдова болест. Вероятно има значение и осъзнатостта на пациентите с диабетно стъпало за тежестта на заболяването, мотивацията и придържането към изписаната антилипемична терапия. Въпреки това, не се наблюдава значима разлика в нивата на общ холестерол, LDL холестерол и триглицериди сред участниците с диабетно стъпало в сравнение с тези без диабетно стъпало, дори нивата им на HDL холестерол са значимо по-ниски.

Както вече бе неколккратно споменато, авансиралото хронично бъбречно заболяване е един от значимите рискови фактори за развитие на язви по стъпалата<sup>73,114</sup>. Ето защо не е изненадващо, че над 60% от лицата в групата с диабетно стъпало имат някаква степен на хронично бъбречно заболяване. Резултатите от настоящото проучване го потвърждават. 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 ( $p = 0.007$ ) и значимо по-високо серумно ниво на креатинин ( $p = 0.008$ ) и отношение албумин/креатинин в урина ( $p < 0.0001$ ) при лицата с язви по стъпалата. Според Boulton и съавтори, наличието на каквато и да е по тежест диабетна нефропатия е предпоставка за по-висок риск от поява на язви по стъпалата<sup>19</sup>.

Очаквано, честотата на диабетна макроангиопатия в изследваната кохорта е висока – 54%, а доказана периферна съдова болест е налице при 37%. В проучването

EURODIALE се наблюдават значително по-лоши резултати от лечението, по-висока честота на големи ампутации и смъртност сред лицата с ПСБ, в сравнение с тези без ПСБ. Нещо повече, вземайки предвид патофизиологичните различия при лицата с ПСБ, както и различния терапевтичен подход, авторите смятат за уместно разделянето на язвите при диабетно стъпало на такива с и без ПСБ <sup>237</sup>.

При 15% от изследваните лица има анамнеза за преживян периферен съдов инцидент. 7% от участниците вече имат преживян остър миокарден инфаркт, а 11% преживян исхемичен мозъчен инсулт. За тези цифри допринасят не само захарният диабет със своите съдови усложнения, но и някои културни особености на населението като тютюнопушенето – над половината от лицата с диабетно стъпало са активни пушачи или имат анамнеза за дългогодишно тютюнопушене. Както е известно, тютюнопушенето е рисков фактор за съдови усложнения. Тъй като около половината пациенти с диабетно стъпало имат увреден съдов терен, не е учудващо, че то се очертава и като рисков фактор за поява на язви при диабетно стъпало. Ежедневната хипоксия, която предизвиква, може допълнително да влоши съдовите и неврологични усложнения, които така или иначе съществуват при захарен диабет <sup>11</sup>. Въпреки това, интерпретацията на тези данни е трудна, тъй като, както вече беше коментирано, подобна честота на тютюнопушене се наблюдава и сред лицата без диабетно стъпало, взели участие в скрининга към настоящия труд.

При лечение и проследяване на участниците за период от 1 до 3 години, при 60 % се наблюдава пълна епителизация на лезията. Този резултат до известна степен се доближава до резултата от проучването EURODIALE, при което пълно възстановяване на лезията се наблюдава при 77 % от проследяваната кохорта <sup>237</sup>. В друго проспективно проучване от Обединеното Кралство се съобщава за значително по-нисък процент на излекуване на язви за период от 1 година – 45.5% <sup>185</sup>. Възможно е голямата разлика в резултатите да е резултат от хетерогенността на изследваните кохорти – в настоящото проучване са включени лица както с, така и без данни за инфекция, проучването EURODIALE проследява лица без инфекция, а проследяваната кохорта в последното проучване е била изцяло с участници с инфекция на диабетно стъпало, която сериозно затруднява лечението на лезията и влошава прогнозата ѝ.

В изследваната група, при 36 % от лицата, за същия период на проследяване, се наблюдава реулцерация на същото или различно място. Получените резултати се

доближават до тези, докладвани и от други автори, в които се съобщава за честота на реулцерацията до 40 % от случаите в рамките на 1 година <sup>4</sup>, за разлика от това, в друго проучване се съобщава за реулцерация в рамките на 2 години само при 4.4% от проследяваните лица <sup>10</sup>. Тази огромна разлика в получените резултати вероятно се дължи на редица причини – различно качество и достъп до медицински грижи в различните страни, различни подходи и ефективност на превенцията на реулцерация, някои социално-икономически бариери, както и различна ангажираност на пациентите към здравното им състояние. Трябва да се вземе под внимание, че при проучването, докладващо ниска честота на реулцерация, проследяването е извършено с въпросник изпратен по пощата, което предразполага към множество субективни грешки и занижена критичност от страна на участниците.

При 26 % от изследваната кохорта се налага малка или голяма ампутация. Резултатите са съпоставими с тези от проучването ERODIALE, в което за периода на проследяване от 1 година – 5 % са преживели голяма ампутация, а сред тези, които са излекувани, 17% са преживели малка ампутация <sup>237</sup>.

## 2. Специфични лабораторни маркери при диабетно стъпало

### 2.1 Витамин Д статус при диабетно стъпало

В настоящия труд е направена оценка на Витамин Д статуса и нивото му на достатъчност, както и потенциалната му връзка с наличието на язви по стъпалата при лица със захарен диабет. Извършено е сравнение с група със захарен диабет и ДПНП и контролна група със захарен диабет без хронични усложнения. За тази цел от събраната група с лезии на стъпалата са подбрани 87 лица, при които липсват изключващи критерии, зададени при дизайна на проучването. Нивата им на 25(OH)D и серумен калций са сравнени с тези на 106 лица със захарен диабет и диабетна полиневропатия и 63 лица със захарен диабет без усложнения.

Дефицитът на 25(OH)D изглежда е често срещано състояние сред популацията със ЗДТ2<sup>238</sup>, като това се потвърждава и от получените резултати, тъй като от цялата изследвана кохорта 97 % имат недостатъчност или дефицит и само при 3% се наблюдава ниво на 25(OH)D над 30 ng/ml. В наскоро публикувано проучване, оценяващо Витамин Д статуса в средиземноморска популация от здрави лица, лица със захарен диабет и лица с диабетно стъпало, се съобщава, че хората със захарен диабет, със или без диабетно стъпало, имат значимо по-ниско ниво на 25(OH)D в сравнение със здравата популация<sup>239</sup>. Според получените резултати от настоящия труд, тенденция за по-ниски серумни нива на 25(OH)D се наблюдава и в групата с диабетно стъпало, където 97 % са с недостатъчност или дефицит, а от тях 48 % с ниво на 25(OH)D < 10 ng/ml.

Тези данни ясно демонстрират понижените нива на Витамин Д сред хората със захарен диабет и язви по стъпалата в сравнение с тези без язви, потвърдени при настоящото проучване ( $p = 0.001$ ), особено що се отнася за категорията с тежък дефицит (48% срещу 33%). Известни са и други публикувани проучвания, които докладват подобни понижени нива на Витамин Д сред пациенти със захарен диабет и язви на стъпалата в сравнение с такива без язви<sup>240</sup>, както и проспективно проучване от Индия на лица със захарен диабет с и без лезии по стъпалата. Въз основа на тези резултати авторите съобщават за предполагаема роля на Витамин Д в патогенезата на язвите при диабетно стъпало<sup>164</sup>. В публикуван мета-анализ върху седем проучвания, които оценяват нивата на 25(OH)D сред лица с диабетно стъпало, се потвърждават значимо по-ниските му нива в популацията с язви, както и се съобщава за връзка между нивата на 25(OH)D < 10 ng/ml и повишения риск от поява на язва на стъпалото при захарен диабет<sup>241</sup>. Други автори

посочват тежкия Витамин Д дефицит  $< 10 \text{ ng/ml}$  като потенциален рисков фактор за инфекция при диабетно стъпало <sup>177</sup>. Резултатите от настоящото проучване сочат, че почти половината от участниците с лезии по стъпалата са с тежък дефицит ( $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/ml}$ ), в сравнение с 37 % в групата с ДПНП и 25% в групата без хронични усложнения. Сходни резултати са наблюдавани и от други автори <sup>240</sup>.

Ясна е връзката между нивата на Витамин Д и продължителността на излагане на слънчева светлина <sup>239</sup>. Възможно обяснение на получените резултати може да се даде с факта, че повечето пациенти с диабетно стъпало са с до известна степен намалена мобилност, което предразполага към по-рядко излагане на слънчева светлина, но имобилизацията е и част от терапевтичния алгоритъм при повечето пациенти с диабетно стъпало. Също така, 74% от изследваните лица в настоящото проучване са пенсионирани или със занижена грижа към здравословното си състояние. Друг често negliжиран фактор сред тази популация е здравословното хранене. В проучването на Рена и съавтори се очертават най-честите хранителни дефицити сред хората с диабетно стъпало, с водеща позиция на Витамин Д дефицита <sup>242</sup>.

В пълен противовес на гореспоменатите резултати, има публикувани данни, сочещи повишено ниво на Витамин Д сред пациенти със захарен диабет и хронични язви на стъпалата <sup>243</sup>. Както е уточнено и от авторите, това е единственото проучване показващо такива резултати. Необходимо е допълнително изследване и потвърждаване на това твърдение.

Комбинация от много ниски нива на Витамин Д и компрометиран имунен статус може да бъде възможна причина за затруднено зарастване на рани при лица със ЗДТ2 и диабетно стъпало. Счита се, че витамин Д играе важна роля за заздравяването на язви по няколко възможни механизма. Съобщава се, че  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  повлиява пролиферацията и оцеляването на кератиноцитите <sup>244</sup>. Освен това е наблюдавано, че суплементацията с по-активния метаболит -  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  увеличава производството на антимикробни пептиди в кератиноцитни култури от лица с диабетно стъпало и индиректно стимулира миграцията и пролиферацията на кератиноцитите <sup>245</sup>. Допълнително е установено, че Витамин Д подобрява гликемичния контрол и по този начин оказва индиректен положителен ефект върху заздравяването на рани <sup>167</sup>. Съобщава се също, че оказва някои положителни ефекти върху имунната система, като повишен хемотаксис, автофагия и фаголизозомно сливане на имунните клетки, както и

повишена фагоцитна активност <sup>246</sup>. Известно е, че 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> повишава хемотактичния и фагоцитния капацитет на макрофагите, както и е мощен супресор на интерферон-γ-медираната активация на макрофагите <sup>247</sup>. Следователно, дефицитът на Витамин Д вероятно допринася за нарушената функция на макрофагите <sup>248</sup>, в допълнение към захарния диабет <sup>249</sup>.

Все още не е изяснена ролята на дефицита на Витамин Д за развитието и тежестта на инфекциите при диабетно стъпало. За тази цел, кохортата от лица с лезии по стъпалата е разделена на две подгрупи – с клинични белези на инфекция и такива без инфекция. Резултатите не показват разлика в нивото на Витамин Д между подгрупите с диабетно стъпало със и без инфекция, което е в контраст с някои публикувани данни <sup>177</sup>. Също така, редица автори коментират връзка между нивата на Витамин Д и периферната съдова болест <sup>250</sup>. Както е известно, почти половината от лицата с диабетно стъпало имат някаква степен на съдово увреждане <sup>28</sup>. Поради тази причина е сравнено нивото на Витамин Д в групата с язва на стъпалата при тези, които имат установена периферна съдова болест и при тези без периферна съдова болест, и разлика не е установена.

Известни са две проучвания, в които се коментира потенциална връзка между дефицита на Витамин Д и инфекциите при диабетно стъпало, като вероятно дефицитът му, по неясен механизъм, засилва възпалителния отговор в допълнение към хипергликемията при захарен диабет <sup>251, 178</sup>. Противно на гореспоменатото, и в съответствие с настоящите данни, в друго проучване са установени сходни серумни нива на Витамин Д при пациенти с и без инфекция. Въпреки това, авторите съобщават за асоциация между по-ниските нива на 25(ОН)D и по-лошия отговор към лечение на инфекцията, включително ампутации или смърт <sup>252</sup>. Необходими са допълнителни проучвания, за да се изясни имунорегулаторната роля на витамин Д при инфекции на диабетно стъпало.

Повечето от гореспоменатите проучвания съобщават за по-ниски нива на 25(ОН)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(ОН)D сред лицата с ДПНП в сравнение с тези без усложнения ( $p = 0.031$ ). Връзка между ДПНП и Витамин Д дефицит съобщават и редица други проучвания <sup>253, 254, 255</sup>. Поради това, може да се предположи, че дефицитът на Витамин Д вероятно е самостоятелен рисков фактор за изява на ДПНП <sup>256</sup>. Вероятно обяснение на този факт е връзката му с хроничното

възпаление и хипергликемията <sup>257</sup>, както и вероятният му невропротективен ефект, наблюдаван при експериментални животински модели <sup>258</sup>. Освен това, се смята, че има връзка между нивата му и проинфламаторните цитокини, които играят роля в патогенезата на ДПНП <sup>253</sup>. Тъй като в настоящото проучване не бе наблюдавана разлика в нивата на 25(ОН)D сред лицата с язва на стъпалата и подгрупата с ДПНП, а ДПНП е необходимо предварително съществуващо условие за появата на лезии, то в такъв случай се поражда въпроса дали ниското ниво на Витамин Д не е кофактор по-скоро за развитие на ДПНП, значимо по-ранен етап в развитието на диабетното стъпало, отколкото директно за появата на язва. Ясна е ролята и на редицата кофактори в патогенезата на язвите при диабетно стъпало, тъй като не всички лица с ДПНП и ниско ниво на 25(ОН)D развиват диабетно стъпало. Тук трябва да се вземат предвид особеностите на участниците в различните подгрупи – участниците в групата с язви на стъпалата и в тази с ДПНП са значимо по-възрастни от тези със захарен диабет без усложнения, имат значимо по-лош гликемичен контрол и по-голяма давност на захарния диабет, а както е известно, всеки един от тези фактори има отношение към витамин Д статуса <sup>259</sup>. Не се наблюдава разлика между средния ИТМ в различните групи, което е в противовес с известния факт, че лицата със затлъстяване по-често страдат от Витамин Д дефицит спрямо тези с нормално тегло <sup>259</sup>.

Най-добре изученият ефект на Витамин Д е участието му в калциево-фосфорната хомеостаза. Липсата му води до вторичен хиперпаратиреоидизъм с повишена мобилизация на калций от костите към кръвта, което в дългосрочен план води до остеопения и остеопороза. Това е от голямо значение, тъй като деминерализацията на костите е една от характеристиките на диабетната остеоартропатия (стъпало на Шарко) при лица с диабет. Според сходно публикувано изследване при лица с диабетно стъпало е установена хипокалциемия при 11% от изследваните участници с язви на стъпалата <sup>240</sup>. За разлика от тези данни, в настоящото проучване липсва разлика по отношение серумните нива на калций при изследваните групи, както и не се наблюдават лица със серумен калций извън референтни граници.

В настоящото проучване беше прието ниво на достатъчност на 25(ОН)D  $\geq 30$  ng/ml, но не е съвсем ясно дали препоръчаните в The Endocrine Society Clinical Practice Guideline количества за суплементация с Витамин Д, на лица в риск от дефицит, са достатъчни за осъществяване на потенциалните му несkeletalни ефекти <sup>232</sup>. Възможно е дори категорията пациенти с голяма давност на захарен диабет, затлъстяване, напреднала

възраст и хронични усложнения да имат нужда от по-различно таргетно ниво и по-големи количества при суплементация <sup>240</sup>. Въпреки това, в литературата не се препоръчват конкретни дози на заместителната терапия при такава категория пациенти. Също така се коментира повишен риск от поява на язви и инфекции на диабетно стъпало при понижен Витамин Д, но липсват препоръки за профилактична суплементация с 25(ОН)D с цел превенция на тези състояние. Твърде малко са проучванията, чиято цел е да оцени потенциала на суплементация с Витамин Д по отношение зарастването на лезии при диабетно стъпало. В едно такова проспективно проучване се твърди, че суплементация с високи дози Витамин Д (холекалциферол 40 000 IU/седмично), в продължение на 24 седмици, се асоциира с намаляване на тежестта на клиничните оплаквания от ДПНП, както и с подобряване на микроциркулацията на кожата и цитокиновия профил при пациенти със захарен диабет тип 2 <sup>260</sup>, което от своя старана ускорява зарастването на лезии. Вече беше коментиран ефектът на Витамин Д върху гликемичния контрол и по този начин индиректният му ефект по отношение зарастването на рани.

В друго, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, изследващо ефекта на суплементация с Витамин Д (50 000 IU на всеки 2 седмици), в продължение на 12 седмици, върху заздравяването на язви при диабетно стъпало (степен 3 според класификацията на „Wagner-Meggitt“), се съобщава, че при пациентите, получаващи Витамин Д има значително намаляване на размера, дълбочината и интензитета на еритем на язвата. Също така, приемът на витамин Д е съобщено, че води до подобрен гликемичен контрол, липиден профил и намаление на възпалителните биомаркери <sup>167</sup>. По-малко клинично проучване съобщава, че интрамускулното инжектиране на 150 000 или 300 000 IU Витамин Д води до значително намаляване на размера на язвата сред 47 пациенти със степен  $\leq 2$ , оценени според критериите на класификацията Wagner <sup>261</sup>. На базата на тези няколко проучвания може да се предположи, че постигането на адекватно серумно ниво на 25(ОН)D би имало благоприятен ефект върху заздравяването на лезии при диабетно стъпало.

Очаквано, лицата с диабетно стъпало имат по-лош гликемичен контрол в сравнение с групата без лезии ( $p < 0.0001$ ) и подгрупата без усложнения ( $p = 0.043$ ). По-високият HbA1c се свързва с повишен риск за развитие на язва на стъпалото при захарен диабет <sup>262</sup>, както и с по-дълъг период на зарастване на раните <sup>263</sup> и това трябва да се вземе предвид при интерпретацията на Витамин Д дефицита като фактор за развитие на язви.

При интерпретацията на настоящите резултати трябва да се вземе под внимание крос-секционния характер на настоящото проучване, както и неособено големия брой участници. Също така, възможността от сезонни вариации в нивото на Витамин Д може да е изиграла известна роля при оценката на нивата му. Влиянието на някои индивидуални фактори като начин на живот, излагане на слънчева светлина и диетичен режим, също не е взето предвид, както и на някои фактори като серумен паратхормон, албумин и ниво на Витамин Д свързващия глобулин.

Потенциалната връзка между дефицита на Витамин Д и наличието на язви при диабетно стъпало остава интересен и оспорван въпрос, особено като се имат предвид противоречивите данни от различни проучвания. Необходими са допълнителни проспективни проучвания, за да се изясни причинно-следствената връзка между статуса на Витамин Д и риска от диабетно стъпало и да се проучи дали суплементацията с Витамин Д би била ефективна допълнителна терапия към одобрените в момента протоколи за лечение. В заключение, може да се каже, че пациентите с диабетно стъпало и ДПНП са изложени на по-висок риск от ниски нива на 25(OH)D, както и, че е възможно дефицитът на Витамин Д да играе роля в развитието на хронични усложнения при захарен диабет. Следователно, при тази популация е уместно рутинното изследване на нивото му, 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**

В настоящия труд е направен сравнителен анализ на някои от най-често използваните лабораторни маркери за инфекция (скорост на утаяване на еритроцити, брой левкоцити и високо чувствителен С-реактивен протеин), както и по-новият и по-рядко използван в рутинната клинична практика прокалцитонин, по отношение на техния диагностичен потенциал при леки инфекции на диабетно стъпало. Тъй като групата пациенти с диабетно стъпало е подбрана в третичен център по ендокринология, това не предполага в нея да попадат хирургични пациенти, каквито са тези с тежка инфекция (по критериите на IDSA/IWGDF), следователно са обхванати само такива без клинични белези на инфекция и с лека до средно тежка инфекция по критериите на IDSA/IWGDF класификацията, които на практика представляват и най-големия диагностичен проблем.

От получените резултати прави впечатление, че почти половината от лицата (45%), които отговарят на критериите на проучването и са включени в него, при първата си хоспитализация или преглед, вече са с клинични белези на инфекция. Подобни наблюдения са докладвани и от други автори<sup>28, 184</sup>. Редица са вероятните причини за тези резултати. От една страна, липсата на болка като алармиращ симптом може да доведе до ненавременно разпознаване на белезите на инфекция, а от друга страна и до negliжиране на проблема и прекалено дълго забавяне на търсенето на медицински грижи. Трябва да се вземат предвид и някои социално-икономически фактори на региона, като достъп до медицинска помощ, наличие на обучени специалисти и специализирани центрове, както и цената на медицинските грижи. Известен е фактът, че продължителното отлагане на търсене на медицинска помощ се асоциира с по-тежко протичане на инфекцията, по-голяма вероятност от неуспех на медикаментозното лечение, както и увеличава честотата на големи ампутации<sup>264</sup>.

Не се установи значима разлика по отношение на възрастта, давността на захарния диабет, индексът на телесна маса и гломерулната филтрация на участниците с клинични белези на инфекция спрямо тези с язва на стъпалото, но без инфекция. Очаквано, няма разлика и между групата с инфекция и контролната група, тъй като дизайнът на проучването изисква уеднаквяване на групите по пол, възраст и давност на захарния диабет. Установи се значимо по-висок HbA1c сред участниците с лезии на стъпалата без

инфекция спрямо контролната група ( $p = 0.016$ ) и съизмерим с този при групата с инфекции. Подобни резултати са наблюдавали и други автори<sup>213,265</sup>. Това може да се интерпретира с факта, че появата на лезии и инфекции на стъпалата са многофакторни процеси, а не само резултат от хипергликемията. Въпреки това, добрият контрол на гликемията е основен компонент от лечението на диабетното стъпало, като според някои автори поддържане на HbA1c в интервала между 7% и 8% по време на лечение на диабетно стъпало се асоциира с по-добри резултати<sup>266</sup>. За разлика от получените резултати, при подобно проучване се съобщава за по-лош гликемичен контрол в групата с инфекции<sup>267</sup>. Това вероятно се дължи на различния дизайн на проучванията, като в настоящото проучване са изследвани само лица с лека и средно тежка инфекция, докато повечето подобни проучвания не разделят участниците в зависимост от тежестта на инфекцията, и са включени от хора с лека инфекция до такива със сепсис и или остеомиелит.

Малко са публикуваните сходни проучвания, които директно сравняват диагностичната стойност на различни инфламаторни биомаркери при инфекции на диабетно стъпало; още по-малко са тези, чийто фокус са леките инфекции. Различни проучвания, изследващи възпалителни маркери при диабетно стъпало, докладват противоречиви резултати. Според някои публикувани данни, не се установява връзка между нивата на възпалителните маркери и тежестта на инфекциите на долните крайници. Проучване на Altaу и сътрудници не открива разлика в нивата на левкоцити, СУЕ, CRP, PCT, IL-6 и IL-8 между група с леки и група с тежки инфекции (според класификацията на Wagner)<sup>268</sup>. В друго проучване са установени по-високи нива на възпалителни маркери при наличие на инфекция<sup>269</sup>.

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 клинични белези на инфекция (съответно  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.008$ ), както и в сравнение с контролната група от лица със захарен диабет ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.001$ ). Това се потвърждава и от редица други проучвания<sup>222, 213, 267, 269</sup>.

#### *Скорост на утаяване на еритроцитите*

По-висока скорост на утаяване на еритроцитите се наблюдава при инфектираните спрямо неинфектираните язви при диабетно стъпало ( $p < 0.0001$ ), но не и сред

различните по тежест категории на инфекция (лека и средно тежка), което го прави не особено информативен по отношение тежестта на инфекцията, а по-скоро само за наличието на такава. Липсва значима разлика между скоростта на утаяване на еритроцитите при групата с неинфектирани язви спрямо контролната група.

#### *Брой левкоцити*

Левкоцитозата е универсален, общоприет маркер за бактериална инфекция. В настоящото проучване се установи значимо по-висок брой левкоцити в групата с инфектирано дабетно стъпало спрямо тази без инфекция ( $p = 0.008$ ), както и спрямо контролната група ( $p = 0.001$ ). Очаквано, липсва значима разлика между броя левкоцити 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 ( $p < 0.0001$ ), както и спрямо неинфектираните лица с дабетно стъпало ( $p = 0.002$ ). Леката инфекция не се отличава с по-висок брой левкоцити от неинфектираните, което прави показателя ненадежден по отношение диагнозата ѝ. Подобен слаб информативен потенциал на хематологичните показатели е съобщен и в други проучвания на инфекции при дабетно стъпало <sup>214, 222</sup>.

#### *Високочувствителен C-реактивен протеин (hsCRP)*

Серумните нива на hsCRP са значимо по-високи при лицата с инфекция, спрямо тези без инфекция ( $p < 0.0001$ ) и спрямо контролната група ( $p < 0.0001$ ). В групата с инфекция на дабетно стъпало CRP демонстрира най-висока чувствителност (80%) и специфичност (76%) спрямо останалите показатели, изследвани поотделно. Прагова стойност на  $hsCRP > 5,57 \text{ mg/L}$  с голяма вероятност потвърждава наличие на инфекция на язва.

Не се наблюдава разлика в нивата на hsCRP в подгрупата с лека инфекция в сравнение с групата с неинфектирани лезии. В такъв случай не би било удачно да се взема под внимание граничната стойност на hsCRP, тъй като чувствителността и специфичността на показателя при тях е твърде ниска – площ под кривата – 0.53. Противно на това, някои автори съобщават за значимо увеличение в нивата на CRP в отговор на локална инфекция <sup>270</sup>.

Участниците, при които е налице средно тежка инфекция имат значимо по-високо серумно ниво на hsCRP спрямо тези с лека инфекция ( $p < 0.0001$ ) и тези без инфекция ( $p < 0.0001$ ), като при тях е установена прагова стойност на hsCRP - 14,3 mg/L, над която с

голяма вероятност се потвърждава наличие на средно тежка инфекция. Чувствителността и специфичността на hsCRP при тази категория пациенти е значимо по-висока – 84%, площ под кривата – 0.91.

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.

### *Прокалцитонин*

Нормалното ниво на PCT обичайно е много ниско ( $< 0,05$  ng/mL), но при бактериални инфекции може да се наблюдава стократно увеличение на тези стойности. Противно на очакванията, 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 стойност от 0,041 ng/ml е определена като гранична за наличието на инфекция в групата с клинични белези на инфекция, а ниво на прокалцитонин 0,470 ng/ml е определено като прагова стойност за подгрупата със средно тежка инфекция. Поради това резултати, надхвърлящи уточнените гранични стойности се асоциират с наличие на инфекция и средно-тежка инфекция, но със значително по-ниска чувствителност и специфичност в сравнение с граничните стойности при hsCRP. В подобно проучване са докладвани съпоставими гранични стойности, чувствителност и специфичност за прокалцитонин по отношение диагностичната му стойност <sup>267</sup>.

Предвид много ниската чувствителност и специфичност на показателя в подгрупата с леки инфекции, интерпретирането на граничната му стойност при тези пациенти е лишено от смисъл. 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.

### *Комбиниран модел (hsCRP и прокалцитонин)*

Установено е, че нивата на прокалцитонин и hsCRP корелират с тежестта на инфекцията, но не са достатъчно надеждни за отдиференциране на лека инфекция от липсата на инфекция при диабетно стъпало. Тъй като фокусът на настоящия труд е основно върху

по-съвременните диагностични инфламаторни маркери, е построен комбиниран модел от hsCRP и прокалцитонин. Получените резултати показват, че чувствителността и специфичността на комбинирания модел по отношение диагностика на леки и средно тежки инфекции се доближават и до голяма степен 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. Всъщност, в случаите с локалната инфекция, без системни прояви, се наблюдава само ограничено повишаване на нивата на прокалцитонин <sup>222</sup>. Пациентите, включени в настоящото проучване, са предимно с леки инфекции, което потенциално обяснява получените резултати. В подкрепа на това са и данните на екип от немски изследователи, които анализират данните от постоперативни инфекции на пациенти, претърпели оперативна интервенция в областта на гръдния кош, и установяват, че комбинация от висок PCT и висок CRP е характерна предимно за системни инфекции, докато комбинацията от нисък PCT и висок CRP е характерна за локални инфекции <sup>270</sup>.

Няма консенсус по отношение на това кой е най-ефективният възпалителен маркер за диагноза на инфекции при диабетно стъпало. Някои автори посочват СУЕ като най-чувствителен и специфичен <sup>267</sup>, други - hsCRP <sup>222</sup>.

До момента са проведени малко проучвания за оценка на диагностичните ползи от използването на прокалцитонин като възпалителен маркер при инфекции на диабетно стъпало. 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 <sup>271</sup> или умерено тежка инфекция <sup>211</sup>. Park и сътрудници съобщават, че прокалцитонин е полезен диагностичен маркер само за разграничаване на умерена от тежка инфекция <sup>211</sup>. В контраст на това, други две проучвания показват значително повишени нива на прокалцитонин сред пациенти с инфекция на диабетно стъпало в сравнение с пациенти без инфекция, както и по-добра диагностична точност на PCT спрямо hsCRP <sup>269,210</sup>. И тези разлики вероятно могат да бъдат обяснени с различния дизайн на проучванията, който не включва оценка на тежестта на инфекцията - част от участниците са имали данни за остеомиелит или повишена температура, признаци на умерена или тежка инфекция според IDSA/IWGDF класификацията<sup>181</sup>. Тези данни потвърждават схващането, че повишени нива на прокалцитонин са типични за тежки и системни инфекции <sup>218</sup>. Повишени нива на прокалцитонин са наблюдавани и

при по-тежки инфекции според класификацията на Wagner-Meggit <sup>212</sup>, както и при пациенти с костни инфекции <sup>219</sup>. В този случай, обаче, не може да се прави сравнение на получените резултати с тези от настоящия труд, тъй като участниците са оценени по две отделни класификации за оценка на лезиите и инфекцията при диабетно стъпало, които имат значими различия.

Що се отнася до тежките инфекции и такива, ангажиращи костни структури, Park и сътрудници посочват прокалцитонин като единствения надежден лабораторен маркер за разграничаване на мекотъканна инфекция при диабетно стъпало от инфекция, усложнена с остеомиелит <sup>211</sup>. В противовес на това твърдение, друго проучване отрича ползите от използване на прокалцитонин за отдиференциране на остеомиелит от мекотъканна инфекция <sup>272</sup>. Други автори съобщават, че СУЕ > 70 мм/ч има много висока чувствителност (89.5%) и специфичност (100 %) по отношение на диагнозата на остеомиелит <sup>273</sup>.

Настоящото проучване не потвърждава ползите от използване на прокалцитонин като прогностичен маркер. Що се отнася до ампутациите, той е докладван като полезен маркер за прогнозиране на нивото на ампутация. Установено е, че при пациентите с по-високи изходни нива на прокалцитонин е по-вероятно да последва по-агресивна хирургична процедура или ампутация под или над коляното <sup>274</sup>.

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 потвърждение на това, резултатите от няколко проучвания сочат hsCRP като най-информативният маркер за разграничаване между неинфектирано диабетно стъпало и диабетно стъпало с инфекция, както и между средно тежка и тежка инфекция <sup>211, 212, 219, 265</sup>.

Някои литературни източници сочат, че прокалцитонин може да бъде по-ефективен диагностичен маркер, когато се изследва в комбинация с някои други маркери като СУЕ и CRP <sup>267</sup>. Jeandrot и съавтори докладват висока ефективност на комбинацията от CRP и PCT за разграничаване на неинфектирано диабетно стъпало от диабетно стъпало с лека инфекция <sup>222</sup>. Резултати от настоящото проучване не потвърждават тези данни -

комбинацията от двата маркера няма по-добра диагностична стойност спрямо hsCRP, използван самостоятелно.

Противоречивите резултати от различни проучвания потвърждават, че лабораторните маркери не могат да изместят клиничния преглед при оценка на тежестта на инфекцията<sup>268</sup>. Диагнозата инфекция при диабетно стъпало трябва да се основава главно на клиничната оценка, а лабораторните маркери да служат като допълнение в нейна подкрепа, което е и в съответствие с публикуваните експертни препоръки<sup>181</sup>.

В заключение, може да се изтъкне, 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. При леки до средно тежки инфекции прокалцитонин не е ефективен прогностичен маркер за изход от състоянието. Не на последно място, някои автори изтъкват значимо по-ниската цена на изследване на hsCRP в сравнение с тази на прокалцитонин, което логично го прави по-широко достъпен<sup>222</sup>, както и фактът, че анализ на прокалцитонин не е възможен във всяка лаборатория<sup>267</sup>.

Въпреки че има достатъчно доказателства за ползата от лабораторната находка при инфекции на диабетно стъпало, тя трябва да се използва само като част от цялостния диагностичен подход. Инфламаторните маркери не бива да се използват като самостоятелни диагностични критерии, тъй като са недостатъчно специфични, а предиктивната им роля е недостатъчно проучена. Спад в нивата на някои от серумните инфламаторни маркери може да се използва при проследяване на ефективността от лечението при диабетно стъпало. И така, подробната клинична оценка остава най-полезният метод за диагностика на лека инфекция при диабетно стъпало.

## 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 ДПНП, 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 честотата на различните рискови категории 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 левцити, 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.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, et al. IWGDF Definitions and criteria for diabetic foot disease. *IWGDF Guidel*. Published online 2019. doi:10.1002/dmrr
2. *International Diabetes Federation, 10th Edition.*; 2021. doi:10.1016/j.diabres.2013.10.013
3. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-1724. doi:10.1016/S0140-6736(05)67698-2
4. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-2375. doi:10.1056/nejmra1615439
5. Reiber GE, Ledoux WR. Epidemiology of Foot Ulcers and Amputations in People with Diabetes: Evidence for Prevention. In: *The Evidence Base for Diabetes Care: Second Edition.* ; 2010:403-417. doi:10.1002/9780470682807.ch24
6. Mishara SC, Chhatbar K, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ*. 2017;359(5064).
7. Ibrahim A, Jude E, Langton K, et al. *International Diabetes Federation Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot 2017.*; 2017. doi:10.1016/j.diabres.2017.09.002
8. Lazzarini PA, Hurn SE, Fernando ME, et al. Prevalence of foot disease and risk factors in general inpatient populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(11):e008544. doi:10.1136/bmjopen-2015-008544
9. Bobircă F, Mihalache O, Georgescu D, Pătraescu T. The New Prognostic-Therapeutic Index for Diabetic Foot Surgery -Extended Analysis. *Diabetologia*. 2016;111(2):151-155.
10. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: Incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002;19(5):377-384. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00698.x
11. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis†. *Ann Med*. 2017;49(2):106-116. doi:10.1080/07853890.2016.1231932
12. Boulton AJM. The diabetic foot: From art to science. *Diabetologia*. 2004;47(8):1343-1353. doi:10.1007/s00125-004-1463-y
13. Rathur HM. Recent advances in the diagnosis and management of diabetic neuropathy. *J Bone Jt Surg - Br Vol*. 2005;87-B(12):1605-1610. doi:10.1302/0301-620X.87B12.16710
14. Boulton A. The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(1):2-5. doi:10.1016/s0965-206x(05)51016-7
15. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia*. 1998;41(11):1263-1269. doi:10.1007/s001250051063
16. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458-1486. doi:10.2337/diacare.27.6.1458
17. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):1-13. doi:10.1007/s11892-019-1212-8.Epidemiology
18. Boulton AJM. *Diabetic Neuropathy and Foot Complications*. Vol 126. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. doi:10.1016/B978-0-444-53480-4.00008-4
19. Boulton A, Armstrong D, Kirsner R, et al. Diagnosis and Management of Diabetic foot complications. *Am Diabetes Assoc*. Published online 2018. doi:10.5005/jp/books/12560\_24

20. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes—2021. In: *Diabetes Care*. Vol 44. ; 2021:S151-S167. doi:10.2337/dc21-S011
21. Balducci, Stefano, Sacchetti, Massimo, Haxhi, Jonida, Orlando, Giorgio, D'Errico, Valeria, Fallucca, Sara, Menini, Stefano, Pugliese G. Physical Exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;32(30):13-23. doi:10.1002/dmrr
22. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018;31(2-4):43-48. doi:10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001
23. Lavery L, Peters E, Williams J, Murdoch D, Hudson A, Lavery D. Reevaluating the Way We Classify the Diabetic Foot. *Diabetes Care*. 2008;31(1):154-156. doi:10.2337/dc07-1302.Abbreviations
24. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, et al. IWGDF Guideline on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;36(S1):1-18. doi:10.1002/dmrr.3269
25. Boyko E, Ahroni J, Stensel V, Forsberg R, Davignon D, Smith D. A Prospective Study of Risk Factors for Diabetic Foot Ulcer. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1036-1042. doi:10.1016/S0022-5347(06)00589-1
26. Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, Hunink MGM. Systematic Review of Guidelines on Peripheral Artery Disease Screening. *Am J Med*. 2012;125(2):198-208.e3. doi:10.1016/j.amjmed.2011.06.027
27. Reiber G, Vileikyte L, Boyko E, et al. Causal Pathways for Incident Lower- Extremity Ulcers in Patients With Diabetes from Two Settings. *Diabetes Care*. 1999;22(1):157-162.
28. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25. doi:10.1007/s00125-006-0491-1
29. Morbach S, Furchert H, Groblichhoff U, et al. Long-Term Prognosis of Diabetic Foot Patients and Their Limbs. *Diabetes Care*. 2012;35(April):2021-2027. doi:10.2337/dc12-0200
30. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288-1293. doi:10.2337/dc05-2425
31. Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract*. 2014;68(9):1161-1164. doi:10.1111/ijcp.12440
32. Richter L, Freisinger E, Lüders F, Gebauer K, Meyborg M, Malyar NM. Impact of diabetes type on treatment and outcome of patients with peripheral artery disease. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(6):504-510. doi:10.1177/1479164118793986
33. Apelqvist J, Lepantalo M. The ulcerated leg: when to revascularize. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;28(30):30-35. doi:10.1002/dmrr
34. Lewis S, Raj D, Guzman NJ. Renal Failure: Implications of Chronic Kidney Disease in the Management of the Diabetic Foot. *Semin Vasc Surg*. 2012;25(2):82-88. doi:10.1053/j.semvascsurg.2012.04.007
35. Winocour PH. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabet Med*. Published online 2018:1-25. doi:10.1111/ijlh.12426
36. Hill CJ, Cardwell CR, Patterson CC, et al. Chronic kidney disease and diabetes in the National

- Health Service: A cross-sectional survey of the UK National Diabetes Audit. *Diabet Med*. 2014;31(4):448-454. doi:10.1111/dme.12312
37. Game FL, Chipchase SY, Hubbard R, Burden RP, Jeffcoate WJ. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3207-3210. doi:10.1093/ndt/gfl427
  38. Valabhji J. Foot problems in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Ren Care*. 2012;38(SUPPL. 1):99-108. doi:10.1111/j.1755-6686.2012.00284.x
  39. Ndip A, Lavery LA, Lafontaine J, et al. High levels of foot ulceration and amputation risk in a multiracial cohort of diabetic patients on dialysis therapy. *Diabetes Care*. 2010;33(4):878-880. doi:10.2337/dc09-2007
  40. Ndip A, Rutter MK, Vileikyte L, et al. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1811-1816. doi:10.2337/dc10-0255
  41. Vileikyte L, Pouwer F, Gonzalez JS. Psychosocial research in the diabetic foot: Are we making progress? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;36(S1). doi:10.1002/dmrr.3257
  42. Gonzalez JS, Vileikyte L, Ulbrecht JS, et al. Depression predicts first but not recurrent diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2015;53(10):2241-2248. doi:10.1007/s00125-010-1821-x
  43. Wicks K, Torbica T, Mace KA. Myeloid cell dysfunction and the pathogenesis of the diabetic chronic wound. *Semin Immunol*. 2014;26(4):341-353. doi:10.1016/j.smim.2014.04.006
  44. Mirza RE, Fang MM, Ennis WJ, Kohl TJ. Blocking interleukin-1 $\beta$  induces a healing-associated wound macrophage phenotype and improves healing in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(7):2579-2587. doi:10.2337/db12-1450
  45. Mirza R, Fang M, Novak M, et al. Macrophage PPAR- $\gamma$  and Impaired Wound Healing in Type 2 Diabetes. *J Pathol*. 2016;236(4):233-244. doi:10.1002/path.4548.Macrophage
  46. Gibson DJ, Schultz GS. Molecular Wound Assessments: Matrix Metalloproteinases. *Adv Wound Care*. 2014;2(1):18-23. doi:10.1089/wound.2011.0359
  47. Blakytyn R, Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009;8(2):95-104. doi:10.1177/1534734609337151
  48. Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. *Rev Endocr Metab Disord*. Published online 2019. doi:10.1007/s11154-019-09492-1
  49. Davis FM, Kimball A, Boniakowski A, Gallagher K. Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads. *Curr Diab Rep*. 2018;18(1). doi:10.1007/s11892-018-0970-z
  50. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):186-194. doi:10.1002/dmrr
  51. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):1-8. doi:10.1002/dmrr.3273
  52. Wagner FW. The Dysvascular Foot: A System for Diagnosis and Treatment. *Foot Ankle Int*. 1981;2(2):64-122. doi:10.1177/107110078100200202
  53. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018;27(7):434-441. doi:10.12968/jowc.2018.27.7.434
  54. Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Dinis-Ribeiro M. Lower-limb

- amputation following foot ulcers in patients with diabetes: Classification systems, external validation and comparative analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(5):515-529. doi:10.1002/dmrr.2634
55. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J*. 2017;14(3):537-545. doi:10.1111/iwj.12642
  56. Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmerón-Febres LM, Ros-Díe E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot Ankle Surg*. 2016;24(1):60-64. doi:10.1016/j.fas.2016.10.009
  57. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35(6):528-531. doi:10.1016/S1067-2516(96)80125-6
  58. Oyibo S, Jude E, Tarawneh I, Nguyen H, Harkless L. A Comparison of Two Diabetic Foot Ulcer Classification Systems. *Diabetes Care*. 2001;24(1):84-87.
  59. Forsythe RO, Ozdemir BA, Chemla ES, Jones KG, Hinchliffe RJ. Interobserver Reliability of Three Validated Scoring Systems in the Assessment of Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15(3):213-219. doi:10.1177/1534734616654567
  60. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):1-16. doi:10.1002/dmrr.3272
  61. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: A progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(SUPPL. 1):90-95. doi:10.1002/dmrr.464
  62. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, et al. Use of the SINBAD classification system and Score in comparing outcome of foot ulcer Management on three continents. *Diabetes Care*. 2008;31(5):964-967. doi:10.2337/dc07-2367
  63. *National Diabetes Foot Care Audit Third Annual Report.*; 2018.
  64. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, 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;59(1):220-234. doi:10.1016/j.jvs.2013.08.003
  65. Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2018;68(4):1096-1103. doi:10.1016/j.jvs.2017.12.079
  66. Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1473-1481. doi:10.1016/j.jvs.2018.01.060
  67. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):939-944. doi:10.1016/j.jvs.2014.11.045
  68. Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system correlates with cost of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg*. 2018;67(5):1455-1462. doi:10.1016/j.jvs.2017.08.090
  69. Uccioli L, Faglia E, Monticone G, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot

- ulcers. *Diabetes Care*. 1995;18(10):1376-1378.
70. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: The international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;19(57):1-207. doi:10.3310/hta19570
  71. Monteiro-Soares M, Boyko E, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;28:574-600.
  72. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-1685. doi:10.2337/dc08-9021
  73. Schaper N, Van Netten J, Apelqvist J, Bus C, Hinchliffe R, Lipsky B. IWGDF Practical guideline on the prevention and management of diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. Published online 2019. <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2020/03/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>
  74. Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: Benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care*. 2008;31(1):99-101. doi:10.2337/dc07-1178
  75. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154. doi:10.2337/dc16-2042
  76. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. *Diabetes Care*. 2000;23(7):984-988. doi:10.2337/diacare.23.7.984
  77. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1202-1207. doi:10.2337/dc05-2031
  78. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998;158(3):289-292. doi:10.1001/archinte.158.3.289
  79. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 2005;293:217-228. doi:10.12968/nrec.2013.15.4.187
  80. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):1-12. doi:10.1002/dmrr.3276
  81. Hingorani A, Lamuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016;63(2):3S-21S. doi:10.1016/j.jvs.2015.10.003
  82. Hart T, Milner R, Cifu A. Management of a diabetic foot. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(14):1387-1388. doi:10.1001/jama.2017.11700
  83. Diabetic foot problems: prevention and management - NICE NG19. *Natl Inst Heal Clin Excell NICE Guidel*. Published online 2019. [www.nice.org.uk/guidance/ng19](http://www.nice.org.uk/guidance/ng19)
  84. Edmonds M, Morrison N, Laws J, Watkins P. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J*. 1982;284:928-930. doi:10.1007/BF02581336
  85. Hinchliffe RJ, Forsythe R, Apelqvist J, et al. IWGDF Guideline on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcer and diabetes. *IWGDF Guidel*. Published online 2019:1-24.

86. Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*. 2009;52(12):2478-2488. doi:10.1007/s00125-009-1521-6
87. van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):1-22. doi:10.1002/dmrr.3270
88. Waaijman R, De Haart M, Arts MLJ, et al. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1697-1705. doi:10.2337/dc13-2470
89. Lavery LA, Hunt NA, LaFontaine J, Baxter CL, Ndip A, Boulton AJM. Diabetic foot prevention: A neglected opportunity in high-risk patients. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1460-1462. doi:10.2337/dc10-0310
90. Yazdanpanah L, Shahbazian H, Nazari I, et al. Risk factors associated with diabetic foot ulcer-free survival in patients with diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(6):1039-1043. doi:10.1016/j.dsx.2018.06.020
91. Nehring P, Makowski A, Mrozikiewicz-Rakowska B, Sobczyk-Kopciół A, Płoski R, Karnafel W. Risk factors of diabetic foot of neuropathic origin in patients with type 2 diabetes. *Endokrynol Pol*. 2015;66(1):10-14. doi:10.5603/EP.2015.0003
92. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: Inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-16. doi:10.1155/2016/3425617
93. Cheng YJ, Gregg EW, Kahn HS, Williams DE, De Rekeneire N, Narayan KMV. Peripheral insensate neuropathy - A tall problem for US adults? *Am J Epidemiol*. 2006;164(9):873-880. doi:10.1093/aje/kwj281
94. Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Krzyzewska M, et al. Diabetic foot risk factors in type 2 diabetes patients: A cross-sectional case control study. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):1-5. doi:10.1186/2251-6581-13-79
95. Polydefkis M, Hauer P, Sheth S, Sirdofsky M, Griffin JW, McArthur JC. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: Studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain*. 2004;127(7):1606-1615. doi:10.1093/brain/awh175
96. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998;158(2):157-162. doi:10.1001/archinte.158.2.157
97. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0124446
98. Serban D, Papanas N, Dascalu AM, et al. Diabetic Retinopathy in Patients With Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;20(2):98-103. doi:10.1177/1534734620982237
99. Tomita M, Kabeya Y, Okisugi M, et al. Diabetic microangiopathy is an independent predictor of incident diabetic foot ulcer. *J Diabetes Res*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/5938540
100. Khalifa WA. Risk factors for diabetic foot ulcer recurrence: A prospective 2-year follow-up study in Egypt. *Foot*. 2018;35:11-15. doi:10.1016/j.foot.2017.12.004
101. Meigs JB. Epidemiology of type 2 diabetes and cardiovascular disease: Translation from population to prevention. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1865-1871. doi:10.2337/dc10-0641

102. Ye X, Cao Y, Gao F, et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2014;6(1):42-47. doi:10.1111/1753-0407.12079
103. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2011;62(4):291-295. doi:10.1177/0003319710394164
104. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484(March):150-163. doi:10.1016/j.cca.2018.05.046
105. Premkumar R, Rajan P, Rima J, Richard J. Footwear in the causation and prevention of foot ulcers in diabetes mellitus. *Natl Med J India*. 2017;30(5):255-261. doi:10.4103/0970-258X.234391
106. Sharma A, Vas P, Cohen S, et al. Clinical features and burden of new onset diabetic foot ulcers post simultaneous pancreas kidney transplantation and kidney only transplantation. *J Diabetes Complications*. 2019;33(9):662-667. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.05.017
107. Prajapati OP, Verma AK, Sharma RK, Sabaretnam M. Renal transplantation: Assessment of "at risk" diabetic foot and recommendations for mitigation. *Saudi J kidney Dis Transplant*. 2016;27(5):893-901. doi:10.4103/1319-2442.190780
108. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: A systematic review. *Diabetologia*. 2011;54(5):1190-1199. doi:10.1007/s00125-010-2030-3
109. Parker CN, Van Netten JJ, Parker TJ, et al. Differences between national and international guidelines for the management of diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(2). doi:10.1002/dmrr.3101
110. Apelqvist J, Bakker K, Van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(SUPPL. 1):84-92. doi:10.1002/1520-7560(200009/10)16:1+<::AID-DMRR113>3.0.CO;2-S
111. Apelqvist J, Bakker K, Van Houtum W, Schaper N. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot Based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(1):181-187. doi:10.1002/dmrr
112. Peters E, Lavery A. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1442-1447. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=107063257&site=ehost-live&scope=site>
113. Bus SA, Van Netten JJ, Lavery LA, et al. IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *IWGDF Guidel*. Published online 2015:1-21.
114. Otte J, Van Netten JJ, Woittiez AJJ. The association of chronic kidney disease and dialysis treatment with foot ulceration and major amputation. *J Vasc Surg*. 2015;62(2):406-411. doi:10.1016/j.jvs.2015.02.051
115. Management of diabetes. A national clinical guideline. *Scottish Intercoll Guidel Netw*. Published online 2010:178-180. doi:10.5005/jp/books/12593\_11
116. Leese GP, Reid F, Green V, et al. Stratification of foot ulcer risk in patients with diabetes: A population-based study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(5):541-545. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00899.x

117. Monteiro-Soares M, Dinis-Ribeiro M. External validation and optimisation of a model for predicting foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(7):1525-1533. doi:10.1007/s00125-010-1731-y
118. Monami M, Zannoni S, Gaias M, Nreu B, Marchionni N, Mannucci E. Effects of a short educational program for the prevention of foot ulcers in high-risk patients: A randomized controlled trial. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:2-6. doi:10.1155/2015/615680
119. Annersten Gershter M, Pilhammar E, Apelqvist J, Alm-Roijer C. Patient education for the prevention of diabetic foot ulcers. *Eur Diabetes Nurs*. 2011;8(3):102-107b. doi:10.1002/edn.189
120. Adiewere P, Gillis RB, Imran Jiwani S, Meal A, Shaw I, Adams GG. A systematic review and meta-analysis of patient education in preventing and reducing the incidence or recurrence of adult diabetes foot ulcers (DFU). *Heliyon*. 2018;4(5). doi:10.1016/j.heliyon.2018.e00614
121. Lincoln NB, Radford KA, Game FL, Jeffcoate WJ. Education for secondary prevention of foot ulcers in people with diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2008;51(11):1954-1961. doi:10.1007/s00125-008-1110-0
122. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: Use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care*. 2007;30(1):14-20. doi:10.2337/dc06-1600
123. Pitei DL, Foster A, Edmonds M. The effect of regular callus removal on foot pressures. *J Foot Ankle Surg*. 1999;38(4):251-255. doi:10.1016/S1067-2516(99)80066-0
124. van Netten JJ, Lazzarini PA, Armstrong DG, et al. Diabetic Foot Australia guideline on footwear for people with diabetes. *J Foot Ankle Res*. 2018;11(1):1-14. doi:10.1186/s13047-017-0244-z
125. Bus SA, Waaijman R, Arts M, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: A multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4109-4116. doi:10.2337/dc13-0996
126. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: The CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1982-1989. doi:10.2337/dc13-2956
127. Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *Int J Low Extrem Wounds*. 2012;11(1):59-64. doi:10.1177/1534734612438729
128. Waaijman R, Arts MLJ, Haspels R, Busch-Westbroek TE, Nollet F, Bus SA. Pressure-reduction and preservation in custom-made footwear of patients with diabetes and a history of plantar ulceration. *Diabet Med*. 2012;29(12):1542-1549. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03700.x
129. Arts MLJ, de Haart M, Waaijman R, et al. Data-driven directions for effective footwear provision for the high-risk diabetic foot. *Diabet Med*. 2015;32(6):790-797. doi:10.1111/dme.12741
130. Wang A, Lv G, Cheng X, et al. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition). *Burn Trauma*. 2020;8. doi:10.1093/BURNST/TKAA017
131. Colen LB, Kim CJ, Grant WP, Yeh JT, Hind B. Achilles tendon lengthening: Friend or foe in the diabetic foot? *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(1):37-43. doi:10.1097/PRS.0b013e3182729e0b

132. Rasmussen A, Bjerre-Christensen U, Almdal TP, Holstein P. Percutaneous flexor tenotomy for preventing and treating toe ulcers in people with diabetes mellitus. *J Tissue Viability*. 2013;22(3):68-73. doi:10.1016/j.jtv.2013.04.001
133. van Netten JJ, Bril A, van Baal JG. The effect of flexor tenotomy on healing and prevention of neuropathic diabetic foot ulcers on the distal end of the toe. *J Foot Ankle Res*. 2013;6(1):1-5. doi:10.1186/1757-1146-6-3
134. Kanchanasamut W, Pensri P. Effects of weight-bearing exercise on a mini-trampoline on foot mobility, plantar pressure and sensation of diabetic neuropathic feet; a preliminary study. *Diabet Foot Ankle*. 2017;8(1):1-10. doi:10.1080/2000625X.2017.1287239
135. Iunes DH, Rocha CBJ, Borges NCS, Marcon CO, Pereira VM, Carvalho LC. Self-care associated with home exercises in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(12):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0114151
136. Rodriguez L, Allet L, Philippe J, Assal J, Hauert C, Pataky Z. Biofeedback can reduce foot pressure to a safe level and without causing new at-risk zones in patients with diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:139-144. doi:10.1002/dmrr
137. Mueller M, Tuttle L, LeMaster J, et al. Weight-Bearing Versus Nonweight-Bearing Exercise for Persons With Diabetes and Peripheral Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;94:1-7. doi:10.1016/j.apmr.2012.12.015.Weight-Bearing
138. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *Natl Institutes Heal*. 2013;11:145-154. doi:10.1056/NEJMoa1212914.Cardiovascular
139. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079. doi:10.2337/dc16-1728
140. Liu C, You J, Zhu W, et al. The covid-19 outbreak negatively affects the delivery of care for patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2020;43(10):e125-e126. doi:10.2337/dc20-1581
141. Casciato DJ, Yancovitz S, Thompson J, et al. Diabetes-related major and minor amputation risk increased during the COVID-19 pandemic. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2020;2. doi:10.7547/20-224
142. Caruso P, Longo M, Signoriello S, et al. Diabetic foot problems during the COVID-19 pandemic in a tertiary care center: The emergency among the emergencies. *Diabetes Care*. 2020;43(10):123-124. doi:10.2337/dc20-1347
143. de Mestral C, Gomez D, Wilton AS, et al. A Population-Based Analysis of Diabetes-Related Care Measures, Foot Complications, and Amputation During the COVID-19 Pandemic in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2142354. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.42354
144. Valabhji J, Barron E, Vamos EP, et al. Temporal trends in lower-limb major and minor amputation and revascularization procedures in people with diabetes in England during the covid-19 pandemic. *Diabetes Care*. 2021;44(6):e133-e135. doi:10.2337/dc20-2852
145. Mariet AS, Benzenine E, Bouillet B, Vergès B, Quantin C, Petit JM. Impact of the COVID-19 Epidemic on hospitalization for diabetic foot ulcers during lockdown: A French nationwide population-based study. *Diabet Med*. 2021;38(7):1-5. doi:10.1111/dme.14577
146. Shin L, Bowling FL, Armstrong DG, Boulton AJM. Saving the diabetic foot during the COVID-19 pandemic: A tale of two cities. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1704-1709. doi:10.2337/dc20-1176

147. Urbančič-Rovan V. Diabetic foot care before and during the COVID-19 epidemic: What really matters? *Diabetes Care*. 2021;44(2):e27-e28. doi:10.2337/dc20-2650
148. Holick MF, Richtand NM, McNeill SC, Holick SA, Frommer JE, Henley JW, Potts JT J. Isolation and Identification of Previtamin. *Biochemistry*. 1979;18(1975):1003-1008.
149. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D Binding Protein ( Gc-Globulin )\*. *Endocr Rev*. 2014;10(3):294-307.
150. Gonc DF, Paola B, Rafacho M, et al. Vitamin D Induces Increased Systolic Arterial Pressure via Vascular Reactivity and Mechanical Properties. *PLoS One*. 2014;9(6):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0098895
151. Nemere I, Farach-carson MC. Membrane Receptors for Steroid Hormones : A Case for Specific Cell Surface Binding Sites for Vitamin D Metabolites and Estrogens. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;449(248):443-449.
152. Suda T, Takahashi N, Abe E. Role of Vitamin D in Bone Resorption. *J Cell Biochem*. 1992;58(1 992):53-58.
153. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al. The Nuclear Vitamin D Receptor : Biological and Molecular Regulatory Properties Revealed. *J bone Miner Res*. 1998;13(3):325-349.
154. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-Related Changes in the 25-Hydroxyvitamin D Versus Parathyroid Hormone Relationship Suggest a Different Reason Why Older Adults Require More Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;88(October):185-191. doi:10.1210/jc.2002-021064
155. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1\_-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;90:121-125. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.115
156. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Potential molecular mechanisms of the anti-cancer activity of Vitamin D. *Anticancer Res*. 2019;39(7):3353-3363. doi:10.21873/anticancer.13478
157. Colston KAYW, Berger UTA, Coombes RC. Possible role for vitamin D in controlling breast cancer cell proliferation. *Lancet*. 1989;1:188-191.
158. Etten E Van, Mathieu C. Immunoregulation by 1 , 25-dihydroxyvitamin D 3 : Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:93-101. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.06.002
159. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis : results of the SUCCINCT Study [ Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis ]. A randomized , placebo-controlled , clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pul. *BMC Infect Dis*. 2013;(13):1-11.
160. Girgis CM, Clifton-bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle : Form , Function , and Metabolism. *Endocr Rev*. 2013;34(February):1-51. doi:10.1210/er.2012-1012
161. Rixon RH, MacManus JP WJ. The control of liver regeneration by calcitonin, parathyroid hormone and 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol. *Mol Cell Endocrinol*. 1979;15:79-89.
162. Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. Published online 2013:1-9. doi:10.1016/j.prrv.2013.11.002
163. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.
164. Zubair M, Malik A, Meerza D, Ahmad J. 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and diabetic foot ulcer: Is there any relationship? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2013;7(3):148-153.

doi:10.1016/j.dsx.2013.06.008

165. Xiao Q, Tian, Tai C, Chen and MFH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3: A Novel Agent for Enhancing Wound Healing. *J Cell Biochem.* 1995;56:53-56.
166. Trujillo V, Marín-luevano P, González-curriel I, et al. Calcitriol promotes proangiogenic molecules in keratinocytes in a diabetic foot ulcer model. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;174(September):303-311. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.10.013
167. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications.* 2017;31(4):766-772. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017
168. Feldkamp J, Jungheim K, Schott M, Jacobs B RM. Severe Vitamin D3 Deficiency in the Majority of Patients with Diabetic Foot Ulcers Authors. *Horm Metab Res.* 2018;50(8):615-619.
169. Hiske S, MA (Nur), RN HBSS. 25-Hydroxyvitamin D Deficiency : Impacting Deep-Wound Infection and Poor Healing Outcomes in Patients With Diabetes. *Wound care J.* 2019;(JULY):321-328.
170. He R, Hu Y, Zeng H, Zhao J, Zhao J CY et al. Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;33(9):1-8. doi:10.1002/dmrr
171. Bulent B, Feti T, Betul EB, Neslihan SA, Sonat PK TY et all. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Phys Ther Sci.* 2016;28:2159-2163.
172. Alam U, Fawwad A, Shaheen F, Tahir B, Basit A, Malik RA. Improvement in Neuropathy Specific Quality of Life in Patients with Diabetes after Vitamin D Supplementation. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1-8.
173. Depczynski B, Young T, White C. A high ankle-brachial index is associated with obesity and low serum 25- hydroxyvitamin D in patients with diabetes. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;11(2):7-10. doi:10.1016/j.jcte.2018.02.001
174. Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK, Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK. Serum vitamin D and diabetic foot complications. *Diabet Foot Ankle.* 2019;10(1):1-7. doi:10.1080/2000625X.2019.1579631
175. Vaidya A, Pojoga L, Underwood PC, et al. The association of plasma resistin with dietary sodium manipulation, the renin-angiotensin-aldosterone system, and 25-hydroxyvitamin d3 in human hypertension. *Clinnical Endocrinol.* 2012;74(3):294-299. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03922.x.THE
176. Yoho RM, Frerichs J, Dodson NB, Greenhagen R, Geletta S. A Comparison of Vitamin D Levels in Nondiabetic and Diabetic Patient Populations. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2009;99(1):35-41.
177. Tiwari S, Pratyush DD, Gupta B, et al. Prevalence and severity of vitamin D deficiency in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr.* 2013;109(1):99-102. doi:10.1017/S0007114512000578
178. Tiwari S, Pratyush DD, Gupta SK, Singh SK. Vitamin D deficiency is associated with inflammatory cytokine concentrations in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr.* 2014;112(12):1938-1943. doi:10.1017/S0007114514003018
179. Mousa A, Naderpoor N, Teede H, Scragg R, Courten B De. Vitamin D supplementation for

- improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2018;0(February):1-15. doi:10.1093/nutrit/nux077
180. Peters EJG, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am.* 2013;97(5):912-946. doi:10.1016/j.mcna.2013.04.005
  181. Lipsky BA, Senneville E, Abbas Z, et al. IWGDF guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *IWGDF Guidel.* Published online 2019:1-36.
  182. Muller LM a J, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):281-288. doi:10.1086/431587
  183. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(2):510-513. doi:10.2337/diacare.26.2.510
  184. Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections (PLoS ONE (2019) 14:2 (e0211481) DOI: 10.1371/journal.pone.0211481). *PLoS One.* 2019;14(4):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0215532
  185. Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med.* 2018;35(1):78-88. doi:10.1111/dme.13537
  186. Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: Is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med.* 2011;28(2):191-194. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03150.x
  187. Senneville É, Lipsky BA, Abbas ZG, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;36(S1):1-13. doi:10.1002/dmrr.3281
  188. Xu J, Cheng F, Li Y, Zhang J, Feng S, Wang P. Erythrocyte Sedimentation Rate Combined With the Probe-to-Bone Test for Fast and Early Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021;20(3):227-231. doi:10.1177/1534734620923278
  189. Boulton AJ, Armstrong DG, Hardman MJ, et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Infections.*; 2020.
  190. Gardner S, Frantz R. Wound Bioburden and Infection-Related Complications in Diabetic Foot Ulcers. *Biol Res Nurs.* 2013;23(1):1-7. doi:10.1177/1099800408319056.Wound
  191. Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):2753-2756. doi:10.1128/JCM.00522-14
  192. K. Bakker, J. Apelqvist, B. A. Lipsky, J. J. Van Netten NCS. The 2015 IWGDF Guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes : development of an evidence-based global consensus on the Diabetic Foot The 2015 IWGDF Guidance documents on prevention and management of foot problems in diabete. Published online 2015.
  193. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA, et al. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair Regen.* 2017;25(5):744-757. doi:10.1111/wrr.12590
  194. Zhao G, Usui ML, Lippman SI, et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Adv Wound Care.* 2013;2(7):389-399. doi:10.1089/wound.2012.0381
  195. Pouget C, Dunyach-Remy C, Pantel A, Schuldiner S, Sotto A, Lavigne JP. Biofilms in diabetic foot ulcers: Significance and clinical relevance. *Microorganisms.* 2020;8(10):1-15. doi:10.3390/microorganisms8101580

196. Pichu S, Patel BM. Role of biomarkers in predicting diabetes complications with special reference to diabetic foot ulcers. Published online 2017.
197. Kalan LR, Brennan MB. The role of the microbiome in nonhealing diabetic wounds. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1435(1):79-92. doi:10.1111/nyas.13926
198. Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):1-6. doi:10.1002/dmrr.3244
199. Joshi MB, Lad A, Bharath Prasad AS, Balakrishnan A, Ramachandra L, Satyamoorthy K. High glucose modulates IL-6 mediated immune homeostasis through impeding neutrophil extracellular trap formation. *FEBS Lett.* 2013;587(14):2241-2246. doi:10.1016/j.febslet.2013.05.053
200. Aitchison SM, Frentiu FD, Hurn SE, Edwards K, Murray RZ. Skin wound healing: Normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds. *Molecules.* 2021;26(16):1-11. doi:10.3390/molecules26164917
201. Lapolla A, Tonani R, Fedele D, et al. Non-enzymatic glycation of IgG: An in vivo study. *Horm Metab Res.* 2002;34(5):260-264. doi:10.1055/s-2002-32140
202. Ozer Balin S, Sagmak Tartar A, Uğur K, et al. Pentraxin-3: A new parameter in predicting the severity of diabetic foot infection? *Int Wound J.* 2019;16(3):659-664. doi:10.1111/iwj.13075
203. Pickwell K, Siersma V, Kars M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care.* 2015;38(5):852-857. doi:10.2337/dc14-1598
204. Seth A, Attri A, Kataria H, Kochhar S, Seth S, Gautam N. Clinical Profile and Outcome in Patients of Diabetic Foot Infection Abstract. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017;2019(November):193-195. doi:10.4103/ijabmr.IJABMR
205. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54. doi:10.1093/cid/cis460
206. Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs.* 2004;9(March):S6-S15. doi:10.12968/bjcn.2004.9.Sup1.12495
207. Armstrong DG, Perales T a, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1996;86(5):224-227. doi:10.7547/87507315-86-5-224
208. Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, Aronoff DM. A Clinical Review of Diabetic Foot Infections. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019;36(3):381-395. doi:10.1016/j.cpm.2019.02.004
209. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Pulido-Duque J, Maynar M. From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? *Diabet Foot Ankle.* 2012;3(0):1-7. doi:10.3402/dfa.v3i0.18693
210. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med.* 2007;213(4):305-312. doi:10.1620/tjem.213.305
211. Park JH, Suh DH, Kim HJ, Lee YI, Kwak IH, Choi GW. Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:51-57. doi:10.1016/j.diabres.2017.04.008
212. AL-Shammaree SAW, Abu-ALkaseem BAI, Salman IN. Procalcitonin levels and other biochemical parameters in patients with or without diabetic foot complications. *J Res Med Sci.* 2017;22(1):95-95. doi:10.4103/jrms.JRMS

213. Korkmaz P, Kocak H, Onbasi K, et al. The role of serum procalcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection. *J Diabetes Res*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/7104352
214. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical Characteristics and Outcome in 223 Diabetic Patients with Deep Foot Infections. *Foot Ankle Int*. Published online 1997:716-722.
215. Armstrong DG, Lavery LA. Leukocytosis is a Poor Indicator of Acute Osteomyelitis of the Foot in Diabetes. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35(4):280-283. doi:10.1016/S1067-2516(96)80075-5
216. Butalia S, Palda VA. Does This Patient With Diabetes Have Osteomyelitis of the Lower Extremity? *JAMA*. 2013;(7).
217. Maruna P, Nedělníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49(SUPPL. 1).
218. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections - Hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135(31-32):451-460. doi:2005/31/smw-11169
219. Hunziker S, Hügle T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Jt Surg*. 2010;92(1):138-148. doi:10.2106/JBJS.H.01600
220. Umapathy D, Dornadula S, Rajagopalan A, et al. Potential of circulatory procalcitonin as a biomarker reflecting inflammation among South Indian diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2018;67:1283-1291. doi:10.1016/j.jvs.2017.02.060
221. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's Diabetic Foot Infection Classification System. *Clin Infect Dis*. 2007;44(4):562-565. doi:10.1086/511036
222. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: A pilot study. *Diabetologia*. 2008;51(2):347-352. doi:10.1007/s00125-007-0840-8
223. Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Jude EB, Tentolouris N. Diabetic Foot Infections : an Update in Diagnosis and Management. *Curr Diab Rep*. Published online 2017. doi:10.1007/s11892-017-0831-1
224. Huang Y, Cao Y, Zou M, et al. A Comparison of Tissue versus Swab Culturing of Infected Diabetic Foot Wounds. *Int J Endocrinol*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/8198714
225. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): A cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open*. 2018;8(1):1-11. doi:10.1136/bmjopen-2017-019437
226. Noor S, Borse AG, Ozair M, Raghav A, Parwez I, Ahmad J. Inflammatory markers as risk factors for infection with multidrug-resistant microbes in diabetic foot subjects. *Foot*. 2017;32:44-48. doi:10.1016/j.foot.2017.05.001
227. Lavigne J-P, Sotto A, Dunyach-Remy C, Lipsky BA. New Molecular Techniques to Study the Skin Microbiota of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care*. 2015;4(1):38-49. doi:10.1089/wound.2014.0532
228. Pereira SG, Moura J, Carvalho E, Empadinhas N. Microbiota of chronic diabetic wounds: Ecology, impact, and potential for innovative treatment strategies. *Front Microbiol*. 2017;8(SEP):1-12. doi:10.3389/fmicb.2017.01791
229. Noor S, Raghav A, Parwez I, Ozair M, Ahmad J. Molecular and culture based assessment of

- bacterial pathogens in subjects with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(3):417-421. doi:10.1016/j.dsx.2018.03.001
230. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *IWGDF Guidel*. Published online 2019:1-43. www.iwgdfguidelines.org
231. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a Diabetic Wound Classification System. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-859.
232. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
233. Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, de Fine Olivarius N. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. *Diabet Med*. 2013;30(8):964-972. doi:10.1111/dme.12196
234. Callaghan B, Xia R, Reynolds E, et al. Exploring the association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population Brian. *JAMA*. 2016;73(12):1468-1476. doi:10.1001/jamaneurol.2016.3745.Exploring
235. Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diabetes Complicat*. 2014;28(5):632-638. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.04.011.The
236. Ling XW, Wang HS, Wan L, et al. Severity of albuminuria as an early indicator for wound healing in type 2 diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2021;29(1):97-105. doi:10.1111/wrr.12876
237. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-755. doi:10.1007/s00125-008-0940-0
238. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017-2029. doi:10.1210/jc.2007-0298
239. Tsitsou S, Dimosthenopoulos C, Eleftheriadou I, Andrianesis V, Tentolouris N. Evaluation of Vitamin D Levels in Patients With Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. Published online 2020. doi:10.1177/1534734620984584
240. Feldkamp J, Jungheim K, Schott M, Jacobs B, Roden M. Severe Vitamin D3 Deficiency in the Majority of Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Horm Metab Res*. 2018;50(8):615-619. doi:10.1055/a-0648-8178
241. Dai J, Jiang C, Chen H, Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2019;9(1):4-9. doi:10.1038/s41387-019-0078-9
242. Pena G, Kuang B, Cowled P, et al. Micronutrient Status in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Adv Wound Care*. 2020;9(1):9-15. doi:10.1089/wound.2019.0973
243. Afarideh M, Ghanbari P, Noshad S, Ghajar A, Nakhjavani M, Esteghamati A. Raised serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with active diabetic foot ulcers. *Br J Nutr*. 2016;115(11):1938-1946. doi:10.1017/S0007114516001094
244. Gamady A, Koren R, Ron D, Liberman UA, Ravid A. Vitamin D enhances mitogenesis mediated by keratinocyte growth factor receptor in keratinocytes. *J Cell Biochem*.

- 2003;89(3):440-449. doi:10.1002/jcb.10508
245. Gonzalez-Curiel I, Trujillo V, Montoya-Rosales A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces LL-37 and HBD-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: An in vitro model. *PLoS One*. 2014;9(10):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0111355
  246. Sassi F, Tamone C, D'amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10(11):1-14. doi:10.3390/nu10111656
  247. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482-496. doi:10.1016/j.coph.2010.04.001
  248. Gupta B, Singh SK. Invitro study of role of vitamin D on macrophages dysfunction in patients with diabetic foot infection. *Int J Adv Res*. 2016;4(4):1633-1637.
  249. Richard J-L, Lavigne J-P, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:46-53.
  250. Iannuzzo G, Forte F, Lupoli R, Di Minno MND. Association of Vitamin D Deficiency with Peripheral Arterial Disease: A Meta-Analysis of Literature Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2107-2115. doi:10.1210/jc.2018-00136
  251. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Modi KD. Inflammatory markers in diabetic foot and impact of vitamin D deficiency. *Endocr Abstr*. 2013;6:1-1. doi:10.1530/endoabs.31.p198
  252. Darlington CJD, Kumar SS, Jagdish S, Sridhar MG. Evaluation of serum vitamin D levels in diabetic foot infections: A cross-sectional study in a tertiary care center in South India. *Iran J Med Sci*. 2019;44(6):474-482. doi:10.30476/ijms.2018.44951
  253. Bilir B, Tulubas F, Bilir BE, et al. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(7):2159-2163. doi:10.1589/jpts.28.2159
  254. Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *Eur J Intern Med*. 2012;23(2):67-68. doi:10.1016/j.ejim.2011.11.008
  255. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med*. 2011;29:43-49. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03510.x
  256. He R, Hu Y, Zeng H, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;33(2).
  257. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG. Association between vitaminD and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: Results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med*. 2012;29(1):50-55. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03379.x
  258. Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson DR. A vitamin D3 derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1999;42(11):1308-1313. doi:10.1007/s001250051443
  259. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115-124. doi:10.2340/00015555-0980
  260. Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, Jude EB. High-dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients*. 2020;12(9):1-10. doi:10.3390/nu12092518
  261. Mozaffari-Khosravi H, Haratian-Arab M, Tavakkoli HM, Nadjarzadeh A. Comparative Effect of Two Different Doses of Vitamin D on Diabetic Foot Ulcer and Inflammatory Indices among

- the Type 2 Diabetic Patients: a Randomized Clinical Trial. *Iran J Diabetes Obes.* 2016;8(4):171-164.
262. Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers. 2005;293(2):217-228.
263. Dhataria KK, Li Ping Wah-Pun Sin E, Cheng JOS, et al. The impact of glycaemic variability on wound healing in the diabetic foot – A retrospective study of new ulcers presenting to a specialist multidisciplinary foot clinic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;135:23-29. doi:10.1016/j.diabres.2017.10.022
264. Lin CW, Yang HM, Hung SY, Chen IW, Huang YY. The analysis for time of referral to a medical center among patients with diabetic foot infection. *BMC Fam Pract.* 2021;22(1):1-7. doi:10.1186/s12875-020-01363-y
265. Zakariah NA, Bajuri MY, Hassan R, et al. Is procalcitonin more superior to hs-crp in the diagnosis of infection in diabetic foot ulcer? *Malays J Pathol.* 2020;42(1):77-84.
266. Xiang J, Wang S, He Y, Xu L, Zhang S, Tang Z. Reasonable Glycemic Control Would Help Wound Healing During the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):95-105. doi:10.1007/s13300-018-0536-8
267. Jafari NJ, Firouzabadi MS, Izadi M, Firouzabadi MSS, Saburi A. Can procalcitonin be an accurate diagnostic marker for the classification of diabetic foot ulcers? *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12(1):1-6. doi:10.5812/ijem.13376
268. Altay FA, Şencan I, Şentürk GÇ, et al. Does treatment affect the levels of serum Interleukin-6, Interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study. *J Diabetes Complications.* 2012;26(3):214-218. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.03.018
269. Massara M, De Caridi G, Serra R, et al. The role of procalcitonin as a marker of diabetic foot ulcer infection. *Int Wound J.* 2015;14(1):31-34. doi:10.1111/iwj.12536
270. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-Reactive protein. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(3):275-279. doi:10.1515/CCLM.1999.048
271. Ingram JR, Cawley S, Coulman E, et al. Levels of wound calprotectin and other inflammatory biomarkers aid in deciding which patients with a diabetic foot ulcer need antibiotic therapy (INDUCE study). *Diabet Med.* 2017;35(2):255-261.
272. Mutluoğlu M, Uzun G, Ipcioğlu OM, et al. Can procalcitonin predict bone infection in people with diabetes with infected foot ulcers? A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(1):53-56.
273. Kaleta JL, Fleischli JW, Reilly CH. The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: A pilot study. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001;91(9):445-450. doi:10.7547/87507315-91-9-445
274. Reiner MM, Khoury WE, Canales MB, et al. Procalcitonin as a Biomarker for Predicting Amputation Level in Lower Extremity Infections. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(3):484-491. doi:10.1053/j.jfas.2017.01.014

## 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, Чакърлова 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**, Rumyana 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 Congres 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 80<sup>th</sup> 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”, 17<sup>th</sup> 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”, 16<sup>th</sup> International Congress of Medical Sciences – ICMS for students and young doctors. 11-14 May, 2017, Sofia, Bulgaria.

## **НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА**

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