МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“

Д-р Цветан Владимиров Гатев

НЕВРОЛОГИЧНИ, СЪДОВИ И БИОХИМИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ДИАБЕТНО СТЪПАЛО

АВТОРЕФЕРАТ

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

Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма: Ендокринология

Научен ръководител:

Проф. Д-р Здравко Асенов Каменов, дмн

София

2023

Дисертационният труд е написан на 187 стандартни машинописни страници и е онагледен с 45 таблици и 30 фигури. Литературната справка включва 371 заглавия, от които 8 на кирилица и 363 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са реализирани 4 публикации, 3 от които са с импакт фактор, 2 участия в научни форуми и 6 научни проекта.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на Катедрен съвет на Катедрата по Вътрешни болести при Медицински факултет на Медицински университет – София, състоял се на 27.03.2023г. и е насочен за защита пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, д.м.н. – Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“ – София; Катедра Вътрешни болести, МФ, Медицински университет – София, вътрешен член.
2. Доц. д-р Невена Янкова Чакърова, д.м. – Втора клиника по захарен диабет, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ - София; Катедра Ендокринология, МФ, Медицински университет – София, вътрешен член.
3. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, д.м. – Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив; Катедра Ендокринология, МФ, Медицински университет – Пловдив, външен член.
4. Доц. д-р Катя Николова Тодорова, д.м. – Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен; Катедра „Кардиология, пулмология, ендокринология“, Медицински университет – Плевен, външен член.
5. Доц. д-р Мила Богданова Бояджиева, д.м. – Медицински център „Медикал плюс“ – Варна; Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, външен член.

Резервни членове:

1. Доц. д-р Атанаска Петрова Еленкова, д.м. – Първа Клиника по хипоталамо-хипофизно, надбъбречни и гонадни заболявания, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ - София; Катедра Ендокринология, МФ, Медицински университет – София, вътрешен член.
2. Доц. д-р Митко Димитров Митков, д.м. – УМБАЛ „Пълмед“ – Пловдив; Катедра Ендокринология, МФ, Медицински университет – Пловдив, външен член.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на открито заседание пред научното жури на 08.06.2023г. от 14:00ч. в аудитория „Проф. Константин Чилов“, ул. Св. Георги Софийски №1, гр. София.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 3

I. ВЪВЕДЕНИЕ 4

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 5

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 7

Част 1. Срезово проучване 7

Част 2. Проследяващо проучване 13

IV. РЕЗУЛТАТИ 14

Раздел 1. Срезово проучване 14

Антропометрични характеристики 14

Други базисни показатели 17

Лабораторни показатели 19

Неврологични фактори 20

Съдови фактори 31

Биохимични фактори 35

Раздел 2. Проследяващо проучване 41

V. ОБСЪЖДАНЕ 49

Анализ на антропометричните, лабораторните и диабетните характеристики 49

Анализ на неврологичните изследвания 53

Анализ на съдовите фактори 60

Анализ на резултатите от изследваните биомаркери 64

Анализ на проспективното проучване 69

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 73

VII. ИЗВОДИ 76

VIII. СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ 78

IX. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ УЧАСТИЯ 82

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ДН	Диабетна невропатия
ДПНП	Диабетна полиневропатия
ДС	Диабетно стъпало
ЕКП	Електрохимична кожна проводимост
ЗД	Захарен диабет
ИГМ	Индекс глезен/мишница
ИПМ	Индекс палец на крака/мишница
ИТМ	Индекс на телесна маса
МРГДС	Международна работна група за диабетно стъпало
МС	Метаболитен синдром
ПАБ	Периферна артериална болест
СС	Судоскан
СУЕ	Скорост на утаяване на еритроцитите
ХАНК	Хронична артериална недостатъчност на крайниците
ЧМН	Черепно-мозъчен нерв
ABI	Ankle-brachial Index
IMT	Intima-Media Thickness
TBI	Toe-brachial Index
$TcPO_2$	Транскутанно кислородно налягане
UACR	Urinary albumin/creatinine ratio

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Диабетното стъпало (ДС) е тежко инвалидизиращо усложнение на захарния диабет, свързано със значителен коморбидитет, намалени продължителност и качество на живота на засегнатия човек, както и с неколкократно повишени разходи за здравноосигурителната система. То се явява водеща причина за нетравматичните ампутации на долен крайник в света.

Според съвременното разбиране диабетното стъпало е хетерогенно състояние, в патогенезата на което участват комбинирано метаболитни, хемодинамични, механични, инфекциозни и наследствени компоненти. Основните рискови фактори са диабетната полиневропатия: соматична - със загуба на протективен усет и автономна форма - с вегетативна денервация, хроничната артериална недостатъчност на долните крайници, деформациите на ходилото, наличието на предшестваща рана и/или ампутация на стъпалото. Липсва единна скала за оценка на това диабетно усложнение, а са налични различни класификации, които отчитат неврологичните, съдовите и структурните увреждания, възпалителната активност, придружаващите заболявания, предшестващите рани и ампутации. По този начин се определя рисковата категория на всеки отделен пациент, която е в основата на терапевтичния план, нуждата от хоспитализация, прогнозата и интензитета на проследяване.
Поради многофакторната си обусловеност диабетното стъпало е обект на мултидисциплинарен подход. Доказано е, че при изпълнението му от висококвалифицирани специалисти и при адекватно обучение на пациента за самообслужване и самонаблюдение може да се редуцира с до 85% честотата на диабетните рани на стъпалата. Установено е също така, че 85% от ампутациите на долен крайник при хората с диабет се предшествани от улцерации. Независимо от наличните средства за превенция и лечение, към момента има недостиг на специализирана грижа за диабетното стъпало. Все още има неизяснени механизми в развитието на диабетното стъпало, което е предпоставка за допълнителни изследвания, целящи по-доброто му разбиране и лечение.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е да бъдат изследвани комплексно неврологични, съдови и биохимични показатели при хора с диабетни рани на стъпалата, като се оцени тяхната клинична и предиктивна стойност, с оглед приложението им в диагностично-профилактичната стратегия на това усложнение.

За постигане на тази цел си поставихме следните **задачи**:

1. Да се изследват различни признаци и симптоми на периферната соматична невропатия чрез качествени, полуколичествени и количествени методи и да се оцени значението им при хора със захарен диабет тип 2 и улцерации на стъпалата.
2. Да се изследват показателите на автономната судомоторна функция на крайниците и да се определи ролята им в различните етапи на континуума: предиабет, новодиагностициран захарен диабет тип 2, многогодишен захарен диабет тип 2 с налична соматична невропатия без и с диабетно стъпало.
3. Да се използват съвременни апаратни методи за неинвазивна оценка на периферната съдова болест и артериалната ригидност, като се оцени значението им при хора с диабетни рани на стъпалата.
4. Да се изследват нивата на адипокините – Оментин-1, Хемерин, Висфатин, Васпин, Retinol Binding Protein-4 (RBP-4), връзката им с параметрите на телесния състав и потенциалната им роля в патогенезата на диабетните улцерации.
5. Да се изследват допълнителни биомаркери - Цистатин Ц, Интерлевкин-18, Ендотелин-1 и Тромбоксан А2 в насока определяне на значението им като дискриминативни, рискови и предиктивни фактори за възникване на диабетни рани на ходилата.
6. Да се оцени връзката на изследваните биомаркери както помежду им, така и с използваните инструментални, лабораторни и клинични изследвания.

7. Да се проследят пациентите със захарен диабет и да се регистрира нивото на 5-годишната обща смъртност, като се потърси предиктивна стойност на изследваните неврологични, съдови и биохимични фактори за тази крайна точка.
8. На база на получените резултати да се изготви комплексен клиничен алгоритъм за оценка на рисково стъпало при хора със захарен диабет тип 2.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Част 1. Срезово проучване

Изследвани лица

В проучването бяха включени общо 201 пациенти - 92 (45.8%) мъже и 109 (54.2%) жени, на средна възраст 57.37±9.29 години, които бяха хоспитализирани в Клиниката по Ендокринология и болести на обмяната на УМБАЛ „Александровска“ или в Клиниката по Гнойно-септична хирургия на УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" през периода 2016-2019г. Те имаха следното разпределение по групи:

1. Група 1 – 81 пациенти с предиабет
2. Група 2 – 44 пациенти с новодиагностициран захарен диабет тип 2
3. Група 3 – 34 пациенти със захарен диабет тип 2 и установена ДПНП
4. Група 4 – 42 пациенти с диабетно стъпало

Участниците трябваше да отговарят на следните критерии.

Включващи критерии:

- Възраст ≥ 18 години
- Захарен диабет тип 2 (изключение прави групата с предиабет, използвана при един от анализите)
- Подписано информирано съгласие за участие

Изключващи критерии:

- Увреждане на стъпалата, което не е свързано със захарния диабет и неговите усложнения

- Захарен диабет тип 1
- Остри усложнения на захарния диабет през последните 2 седмици преди изследването
- Наличие на тежка системна инфекция или скорошна оперативна интервенция (през последния 1 месец преди изследването)
- Имплантиран електрокардиостимулатор
- Неопластични заболявания
- Други причини и заболявания, които според медицинския екип на изследването биха възпрепятствали адекватното участието на пациента и достоверността на получените резултати

Използвани методи:

I. Анамнеза и физикален статус

II. Антропометрия

- Ръст (см), телесно тегло (кг)
- Индекс на телесна маса (ИТМ) кг/м^2 – изчислен като телесното тегло в килограми се раздели на ръста в метри на квадрат
- Обиколка на талията – измерена по средата на разстоянието между ребрената дъга и илиачния гребен при средна аксиларна линия
- Обиколка на ханша – измерена на нивото на големия трохантер
- Отношение талия/ханш (Т/Х)
- Отношение талия/ръст (Т/Р)
- Импедансно изследване на телесен състав чрез Tanita MC-780MA-N (Tanita Corporation, Tokyo, Japan) сутрин на гладно, включващо следните параметри:

процент мазнини (Fat %), количество мазнини в килограми (Fat mass), свободна от мазнини маса в килограми (Fat free mass - FFM), индекс на висцералната мастна тъкан (Visceral fat rating), метаболитна възраст (Metabolic age), основна обмяна (Basal metabolic rate).

III. Оценка на неврологичните фактори

- Изследване на различни модалности на периферната соматична сетивност чрез **модифицирания Neuropathy Disability Score (NDS)**: Той включва:
  - оценка на тактилен усет с 10-грамовия монофиламент на Semmes-Weinstein, приложен в поне 4 точки: на върха на палеца на крака, по плантарната повърхност на стъпалото върху проекционните места на главите на I, III и V метатарзални кости. Необходимо е да се реализира докосване под прав ъгъл за 1-2 секунди и да се упражни такъв натиск, че влакното да се огъне под 45°. При регистриране на повече от 2 грешни възприятия на един крак тестът се счита за патологичен от съответната страна.
  - оценка на вибрационен усет със 128 Hz камертон на Rydel-Seiffer върху костна подложка на стъпалото - върху гърба на дисталната фаланга на 1-ви пръст.
  - оценка на температурната чувствителност чрез термален дискриминатор.
  - изследване на сухожилно-надкостни Ахилови рефлекси с неврологично чукче на Trömner.

- Количествено определяне на вибрационния праг на усет чрез **вибротезиометър (биотезиометър, невротезиометър)** – осъществява се с помощта на апарат (Bio-Thesiometer, Bio-Medical Instrument CO, Newbury Ohio, USA, a division of ROVA Company, INC). Той разполага с гумен накрайник, вибриращ с честота 100 Hz, който се поставя върху костна подложка на изследваното стъпало. След това волтажът се усилва постепенно (0-100 V), докато пациентът усети вибрациите. Приема се, че прагът за нарушен вибрационен усет е равен или по-голям от 25 V.

- Оценка чрез комбинирания **въпросник „Мичигански инструмент за скрининг на невропатия“ MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument)**. Той е съставен от 2 части – първата (част А) включва 15 затворени въпроса, а втора (част Б) включва преглед с оценка: вида на стъпалата, наличието на улцерации, Ахиловите рефлекси, вибрационен усет на 1-ви пръст на крака чрез 128 Hz камертон и тактилен усет чрез 10-грамов монофиламент.

- Изследване на **судомоторната функция на крайниците с апарата Sudoscan** (Impeto Medical, Paris, France). Чрез този метод може да се направи бързо, неинвазивно, количествено измерване на локалната автономна инервация на крайниците. При извършване на изследването пациентът поставя ръцете и краката си в контакт с нисковолтажни електроди (<4 V), при което настъпва стимулация на потните жлези и привличане на хлорните йони от потта. При взаимодействие между йоните и електродите протича електрохимична реакция. Резултатът се представя като електрохимична кожна проводимост (ЕКП) за всяка длан и стъпало, която се измерва в микро-Сименс (µS). Судоскан апаратът изчислява също процентната асиметрия в ЕКП между дясна и лява страна на ръцете и краката, което е важен параметър при оценка на периферните невропатии. На база на всички споменати параметри апаратът автоматично калкулира процентния риск за кардиална автономна невропатия. Судоскан е метод с доказана диагностична стойност при периферни соматични и автономни невропатии.

IV. Оценка на съдовите фактори

- **Измерване дебелина на интима-медиа** на arteria carotis communis (Intima-Media Thickness - **IMT**) и определяне **наличието на плаки**. В нашето изследване се използва автоматизираната система Cardio Health Station (Panasonic, Japan), под ъгъл 120º и 240º, която позволява по-голяма точност и повторяемост на резултатите.

- **Изчисляване на индекса глезен/мишница** – ИГМ (Ankle-Brachial Index - **ABI**). Той представлява отношението между систолното налягане в глезена (P leg) и мишницата (P arm), като дава информация за наличието и степента на периферна артериална болест. Използва се маншет и портативен звуков Доплер (Elite 100R Nicolet Vascular INC) за отчитане на сигнала от пулсовата вълна на arteria tibialis posterior, arteria dorsalis pedis и arteria brachialis. ИГМ се калкулира последователно за дясна и лява страна по формулата: ИГМ = P leg / P arm. Нормалните стойности са между 0.9 и 1.3. ИГМ над 1.3 не е информативен, а ИГМ под 0.9 е признак за налична артериална недостатъчност на съответния долен крайник.

- **Изчисляване на индекса палец на крака/мишница** – ИПМ (Toe-Brachial Index - **TBI**). Изчислява се като отношението между систолното налягане в палеца на крака и мишницата. Той също е показател за периферна артериална болест на стъпалото, но е по-чувствителен от ИГМ и е по-слабо зависим от медиокалцинозата. Нормалните стойности са над 0.75. За измерването на налягането в палеца на крака и изчисляване на ИПМ бе използван автоматизиран апарат Vascular Screening System VaSera VS-2000, Fukuda Denshi, Japan с приставка за измерване на ИПМ.

- **Оценка на артериалната ригидност** чрез **Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)**. Също беше използвана автоматизираната система Vascular Screening System VaSera VS-2000, Fukuda Denshi, Japan. CAVI е способ за оценка на артериалната ригидност, независещ от артериалното налягане. Изчисляването на този индекс се базира на математичен модел, отчитащ скоростта на разпространение на пулсовата вълна от аортната клапа до глезените. Освен CAVI и ИПМ, системата VaSera 2000 може да пресмята ИГМ и съдова възраст.

V. Стандартни лабораторни изследвания

Кръвните изследвания бяха проведени сутрин на гладно (след 12 часов период без хранене). Те включваха: хемоглобин, левкоцити, тромбоцити, СУЕ, CRP, гликиран хемоглобин (HbA1c), АСАТ, АЛАТ, ГГТ, СРК, креатинин, eGFR, пикочна киселина,

липиден профил (общ холестерол, HDL, LDL, VLDL, триглицериди), общ белтък, албумин, съотношение албумин/креатинин в сутрешна урината. Изследванията бяха проведени в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска“, която е референтна за България.

VI. Изследване на серумни биомаркери

- Адипокини

- **Оментин-1** (Human Omentin-1 ELISA kit BioVendor, Czech republic)
- **Хемерин** (Human Chemerin ELISA kit BioVendor, Czech republic)
- **Висфатин** (Human Visfatin /Nampt/ ELISA kit BioVendor, Czech republic)
- **Васпин** (Human Vaspin ELISA kit BioVendor, Czech republic)
- **Retinol Binding Protein-4 /RBP-4/ (**Human RBP4 Platinum ELISA kit Bender MedSystems, Austria)

- Други биомаркери

- **Ендотелин-1** (Human EDN1 /Endothelin-1/ ELISA kit Fintest, Fine Biotec, China)
- **Тромбоксан А2** (TXA2 – Thromboxane A2 ELISA kit MyBioSource, San Diego, CA, USA)
- **Цистатин Ц** (Human Cystatin C ELISA kit BioVendor, Czech republic)
- **Интерлевкин-18 /IL-18/** (Human IL-18 ELISA kit MBL, Japan)

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics v19 за Windows. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p<0.05$. Резултатите са представени като средна ± стандартно отклонение (SD).

Бяха приложени следните статистически методи: дескриптивен, вариационен, корелационен, дисперсионен и графичен анализ, параметрични и непараметрични тестове, ROC-анализ, бинарна логистична регресия.

Част 2. Проследяващо проучване

При 111 от пациентите със захарен диабет беше проследено нивото на 5-годишната обща смъртност. Средният период на проследяване беше 3.2 години (от 2 до 5). Отчитането на случаите се направи чрез базата данни на системата за здравно осигуряване. Извърши се корелация на 5-годишната обща смъртност с изследваните неврологични, съдови и биохимични фактори, с цел определяне на тяхната потенциална предиктивна стойност по този показател.

IV. РЕЗУЛТАТИ

Раздел 1. Срезово проучване

Антропометрични характеристики

В основната част на срезовото изследването бяха включени 120 пациенти със захарен диабет тип 2 – 68 мъже (56.7%) и 52 жени (43.3%), със средна възраст 57.68±10.47 години, в интервала между 32 и 79. Те бяха разделени основно в 2 групи:

- Група I – пациенти със захарен диабет тип 2 без диабетно стъпало (n=78)
- Група II – пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно стъпало – с налична диабетна рана на ходилото (n=42).

Основните характеристики на изследваните лица са представени на **таблица 1.**

Групи / **Показатели**	***Група I*** **ЗД без диабетно стъпало**	***Група II*** **ЗД с диабетно стъпало**
Възраст (г)	55.69±9.81	61.36±10.76*
Давност на ЗД (г)	4.66±8.28	13.49±10.47*
Жени (%)	46.2	38.1
Жени в менопауза (%)	72.2	100*
ИТМ (кг/м^2)	34.07±5.95	30.86±6.38*
Телесно тегло (кг)	98.76±19.79	88.26±21.03*

Ръст (см)	170.26±9.85	168.97±10.75
Талия (см)	112.61±14.44	105.85±14.53
Ханш (см)	115.35±11.46	107.0±8.12*
Талия/Ханш	0.96±0.089	0.96±0.08
Талия/Ръст	0.66±0.088	0.61±0.076
Процент мазнини (%)	37.53±8.84	29.78±11.1*
Количество мазнини (кг)	37.56±13.12	26.44±11.73*
Свободна от мазнини маса (кг)	59.76±12.10	56.53±12.64
Индекс на висцерална мастна тъкан	10.85±2.51	10.0±4.09
Метаболитна възраст (години)	69.31±11.76	60.08±15.77
Основна обмяна (kcal)	1786.66±354.22	1665.59±296.21

***p<0.05**

Таблица 1. Основни антропометрични характеристики на изследваната популация без и с диабетно стъпало

Пациентите в двете групи бяха сходни по-отношение на повечето антропометрични показатели като полово разпределение, ръст, талия, отношения талия/ханш и талия/ръст, свободна от мазнини маса, индекс на висцерална мастна тъкан, метаболитна възраст и основна обмяна. Същевременно имаше и значими различия по някои параметри. Хората с диабетно стъпало бяха по-възрастни, с по-голяма давност на диабета, с по-ниски ИТМ, телесно тегло и обиколка на ханша, както и с по-малко количество мазнини в тялото. Допълнително се установи, че всички жени в групата с диабетно стъпало бяха в менопауза, което е значимо повече спрямо процента им в другата група.

Популацията със ЗД без диабетно стъпало може да се подраздели на 2 подгрупи:

- Пациенти с новодиагностициран захарен диабет тип 2 – до 1 година от поставяне на диагнозата без установена ДПНП (n=44)
- Пациенти със захарен диабет тип 2 с давност над 1 година и вече установена ДПНП чрез ЕНГ (n=34).

Антропометричните характеристики на изследваните лица при разделение в 3 групи са показани на **таблица 2.**

Групи / **Показатели**	***Група 1*** **Нов ЗД**	***Група 2*** **ЗД с ДН**	***Група 3*** **Диабетно стъпало**
Възраст (г)	54.05±9.98[a]	57.82±9.29	61.36±10.76[b]
Давност на ЗД (г)	0.25±0.44[a]	10.55±10.01[b]	13.49±10.47[b]
Жени (%)	56.8[a]	32.4[b]	38.1[b]
Жени в менопауза (%)	72.0[a]	72.7[a]	100[b]
ИТМ (кг/м^2)	34.05±6.44[a]	34.09±5.34[a]	30.86±6.38[b]
Телесно тегло (кг)	97.31±21.20	100.65±17.94[a]	88.26±21.03[b]
Ръст (см)	169.0±8.41	171.91±11.39	168.97±10.75
Талия (см)	110.81±15.07	115.26±13.34	105.85±14.53
Ханш (см)	116.36±12.40[a]	113.33±9.67	107.0±8.12[b]
Процент мазнини (%)	39.15±8.71[a]	33.93±8.32	29.78±11.1[b]
Количество мазнини (кг)	39.02±14.01[a]	34.41±10.76	26.44±11.73[b]
Различните букви (a, b) показват статистически значима разлика между отбелязаните групи ($p<0.05$), а еднаквите букви и липсата на буква – липса на разлика между групите			

Таблица 2. Основни антропометрични характеристики на изследваната диабетна популация, разделена в 3 групи

След подразделението възникна разлика в разпределението по пол, като процентното съотношение на жените беше значимо по-голямо сред хората с новодиагностициран захарен диабет, в сравнение с останалите 2 групи. Индивидите в група 1 бяха по-млади и с по-малка давност на диабета спрямо тези с многогодишен ЗД без и с диабетно стъпало. Значимата разлика в съдържанието на мазнини и обиколката на ханша се установи между пациентите с новооткрит ЗД и тези с диабетно стъпало. Най-ниско тегло и ИТМ се измериха при популацията с диабетно стъпало.

Други базисни показатели

На **таблица 3** са представени допълнителни характеристики на изследваните лица без и с диабетно стъпало, включващи сърдечно-съдови параметри, антидиабетна терапия, честота на диабетните усложнения и на ампутациите на долни крайници.

Групи / **Показатели**	***Група I*** **ЗД без диабетно стъпало**	***Група II*** **ЗД с диабетно стъпало**
Активно тютюнопушене (%)	31	21.7
Систолно артериално налягане (mm Hg)	132.27±19.36	136.29±21.62
Диастолоно артериално налягане (mm Hg)	82.18±9.04	78.74±10.86
Сърдечна честота (удара в мин)	74.55±9.92	80.45±15.16
Артериална хипертония (%)	84.1	91.7
Метаболитен синдром (%)	93.2	80.6
Компоненти на метаболитния	3.95±1.01	3.1±0.92*

синдром (брой)		
Диабетна ретинопатия (%)	18.2	65.4*
Диабетна нефропатия (%)	39.3	60
Ампутации на част от крака (%)	-	30.6
Брой антидиабетни медикаменти	1.55±1.03	3.32±1.45*
Инсулинолечение (%)	25.0	55.9*

***p<0.05**

Таблица 3. Сърдечно-съдови рискови фактори, диабетни усложнения и антидиабетна терапия при изследваните лица без и с диабетно стъпало

От представените данни прави впечатление значимо по-големият брой компоненти на метаболитния синдром и тенденцията за по-високата му честота при хората без диабетно стъпало. От друга страна очаквано се установи по-висок процент на придружаваща диабетна ретинопатия и диабетна нефропатия при лицата с диабетно стъпало, като резултатът за диабетната нефропатия не достигна статистическа значимост. Близо 1/3 от включените пациенти с диабетно стъпало бяха преживели ампутация на долен крайник. Над половината от индивидите с улцерации се лекуваха с инсулин, което е 2 пъти повече в сравнение с тези, които са без това усложнение. Средният брой антидиабетни медикаменти е 2 пъти по-голям при хората с диабетна рана. По отношение на артериалното налягане и сърдечната честота двете групи бяха сходни. Интересно е, че процентът активни пушачи е по-нисък сред хората с диабетно стъпало, но разликата не беше статистически значима.

Лабораторни показатели

Резултатите от стандартните лабораторни изследвания на лицата в 2-те групи са дадени в **таблица 4.**

Групи / **Показатели**	***Група I*** **ЗД без диабетно стъпало**	***Група II*** **ЗД с диабетно стъпало**
Левкоцити (G/l)	7.77±1.92	9.56±3.25*
СУЕ (mm/h)	13.71±11.54	32.40±30.37*
CRP (mg/l)	15.17±8.5	21.66±24.14
eGFR (ml/min/1.73m^2)	77.56±20.13	86.55±39.13
АСАТ (U/l)	32.06±34.50	15.67±5.37*
АЛАТ (U/l)	28.23±27.33	16.40±7.42*
ГГТ (U/l)	51.24±46.55	34.93±26.60*
Общ белтък (g/l)	70.81±5.58	65.45±9.30
Албумин (g/l)	43.43±2.21	34.45±9.86*
HbA1c (%)	8.71±2.24	8.39±1.93
UACR (mg/mmol)	11.46±38.45	45.29±92.73*

UACR – urinary albumin/creatinine ratio (отношение албумин/ креатинин в урината)

eGFR – estimated glomerular filtration rate (изчислена гломерулна филтрация)

***p<0.05**

Таблица 4. Лабораторни изследвания на пациентите без и с диабетно стъпало

Лицата с диабетно стъпало имаха значимо по-високи стойности на левкоцитен брой, СУЕ и албуминурия. От друга страна нивата на АСАТ, АЛАТ, ГГТ и серумен албумин

бяха по-ниски при хората със захарен диабет и рани. Популацията в двете групи беше сходна по отношение средните нива на гликиран хемоглобин, CRP, фракциите от липидния профил, креатинин, гломерулна филтрация, пикочна киселина и серумен общ белтък.

Неврологични фактори

Анализът на неврологичните фактори в изследваната популация е разделен в 2 части – оценка на соматичната и на автономната невропатия.

I. Оценка на соматичната невропатия

Резултатите в тази част ще бъдат представени паралелно при разделяне на изследваните лица в 2 и 3 групи с цел по-детайлна оценка на тяхното значение в своеобразния континуум от новооткрит захарен диабет тип 2 през многогодишен ЗД тип 2 с доказана диабетна полиневропатия до захарен диабет тип 2, усложнен с диабетно стъпало.

Включените лица при разделяне в 2 групи са:

- Група I – пациенти със захарен диабет тип 2 без диабетно стъпало (n=78)
- Група II – пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно стъпало – с диабетна рана на ходилото (n=42) (**Таблица 1**).

При разделяне в 3 групи лицата са:

- Група 1 – пациенти с новодиагностициран захарен диабет тип 2 – до 1 година от поставяне на диагнозата (n=44)
- Група 2 – пациенти със захарен диабет тип 2 с давност над 1 година и вече установена ДПНП чрез ЕНГ (n=34)

- Група 3 – пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно стъпало – с диабетна рана на ходилото (n=42) **(Таблица 2)**.

Методите, които използвахме за изследване на соматичната инервация на стъпалата бяха: комбинираният полуколичествен инструмент NDS (Neuropathy Disability Score), количественият вибротезиометър за определяне прага на вибрационен усет и Мичиганският скринингов инструмент за невропатия - MNSI. Резултатите са представени в **таблица 5.**

Групи / **Показатели**	***Група I*** **ЗД без диабетно стъпало**	***Група II*** **ЗД с диабетно стъпало**
NDS (точки)	4.17±2.72	8.43±1.92*
Вибротезиометър (V)	24.19±12.88	33.82±11.30*
Нарушен вибрационен усет (%)	38.6	70.4*
MNSI част А (точки)	4.42±3.43	6.96±2.89*
MNSI част Б (точки)	3.85±2.20	7.02±2.07*
MNSI общо (точки)	8.26±5.25	13.98±4.19*

NDS – Neuropathy Disability Score

MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument

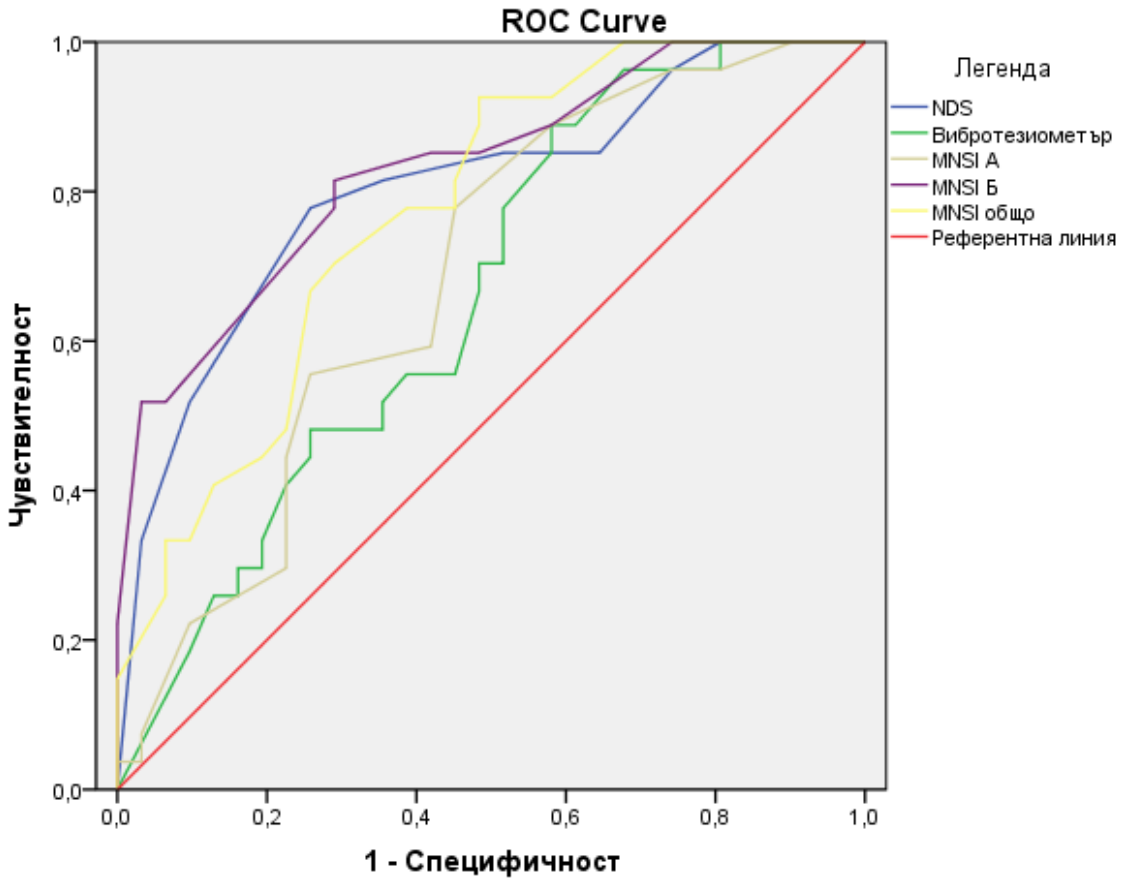
***p<0.05**

Таблица 5. Тестове за оценка на соматичната диабетна невропатия при хора без и с диабетно стъпало

Точковият сбор от NDS и MNSI (общо и по-компоненти), както и вибрационният праг, определен с вибротезиометър, бяха сигнификантно по-високи сред популацията с

диабетно стъпало. Очаквано и процентът от хора с нарушен вибрационен усет (измерен чрез вибротезиометъра праг над 25 V) беше значимо по-висок в група II.

Проведе се ROC-анализ за идентифициране на прагови стойности за посочените методи при разграничаване на индивидите с диабетно стъпало сред изследваната популация **(Фигура 1).**



Фигура 1. ROC-анализ за оценка дискриминативната способност на NDS, вибротезиометър, MNSI – част А, Б и общ сбор за разграничаване на хората с диабетно стъпало в изследваната популация

Параметрите от ROC-анализа са представени в **таблица 6.**

Показатели	*ROC-анализ*		
	Площ под кривата	**95% доверителен интервал**	**Значимост (p)**
MNSI Б	0.832	0.728-0.936	**<0.001**
NDS	0.803	0.688-0.919	**<0.001**
MNSI общо	0.774	0.655-0.892	**<0.001**
MNSI А	0.686	0.549-0.823	**0.015**
Вибротезиометър	0.661	0.521-0.800	**0.036**

NDS – Neuropathy Disability Score

MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument

Таблица 6. Резултати от ROC-анализа за оценка на тестове за ДН при отличаване на хората с диабетно стъпало в изследваната популация

В представената таблица се демонстрира, че с най-голяма площ под кривата и с най-голяма дискриминативна стойност за диабетно стъпало е част Б от Мичиганския скринингов инструмент за невропатия. Непосредствено след него и с много близка стойност е NDS, вероятно поради факта, че диагностичните инструменти при двата метода са почти идентични. Междинно място заема общият сбор от MNSI, съчетаващ въпросник, физикален преглед и инструментална част. Най-ниска отличаваща способност, но също статистически значима, има част А (въпросник за пациента) от MNSI, следвана от вибротезиометъра.

Определените прагови стойности за разграничаване на пациентите с диабетно стъпало със съответната им чувствителност и специфичност са следните:

- MNSI част Б ≥ 5 точки – 82% чувствителност и 78% специфичност
- NDS ≥ 6 точки – 88% чувствителност и 82% специфичност
- MNSI общо ≥ 10 точки – 79% чувствителност и 64% специфичност
- MNSI част А ≥ 5 точки – 60% чувствителност и 61% специфичност
- Вибротезиометър ≥ 25 V – 70% чувствителност и 61% специфичност

Резултатите от използваните методи за оценка на соматичната невропатия бяха анализирани и при разделяне на изследваните лица в 3 групи **(Таблица 7)**.

Групи / **Показатели**	***Група 1*** **Нов ЗД**	***Група 2*** **ЗД с ДН**	***Група 3*** **Диабетно стъпало**
NDS (точки)	3.00±2.43[a]	5.62±2.35[b]	8.43±1.92[c]
Вибротезиометър (V)	19.41±9.48[a]	32.25±14.07[b]	33.82±11.30[b]
Нарушен вибрационен усет (%)	25[a]	62.5[b]	70.4[b]
MNSI част А (точки)	2.13±1.82[a]	6.25±3.39[b]	6.96±2.89[b]
MNSI част Б (точки)	2.67±1.65[a]	4.78±2.18[b]	7.02±2.07[c]
MNSI общо (точки)	4.18±3.09[a]	11.03±5.01[b]	13.98±4.19[c]
Различните букви (a, b, c) показват статистически значима разлика между отбелязаните групи ($p<0.05$), а еднаквите букви – липса на разлика			

NDS – Neuropathy Disability Score

MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument

Таблица 7. Тестове за оценка на соматичната диабетна невропатия при хора с новооткрит ЗД тип 2 без ДН, при такива с многогодишен ЗД и установена ДН чрез ЕНГ и при такива с диабетно стъпало

Резултатите след подразделянето показаха, че средните стойности на 5-те показателя прогресивно нарастват в континуума от новодиагностициран захарен диабет тип 2 през ЗД тип 2 с установена невропатия до диабетно стъпало. Статистически значимите разлики между всяка група се запазиха за NDS, част Б и общия сбор на MNSI. При част А от MNSI и вибротезиометъра (вибрационен праг и процент хора с нарушен вибрационен усет) имаше сигнификантна разлика само между хората с новооткрит захарен диабет и всяка от другите две групи поотделно. Те се доказаха като по-ниско специфични показатели за диабетно стъпало, тъй като резултатите им бяха сходни в група 2 и 3.

II. Оценка на судомоторната автономна невропатия

В тази част на проучването бяха включени 201 пациенти – 92 мъже (45.8%) и 109 жени (54.2%), със средна възраст 57.37±9.29 години, в интервала между 32 и 79. Те бяха разделени в следните групи:

- Група 1 – пациенти с предиабет (n=81)
- Група 2 – пациенти с новодиагностициран захарен диабет тип 2 – до 1 година от поставяне на диагнозата (n=44)
- Група 3 – пациенти със захарен диабет тип 2 с давност над 1 година и вече установена ДПНП чрез ЕНГ (n=34)
- Група 4 – пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно стъпало – с диабетна рана на ходилото (n=42).

Основните характеристики на изследваните лица са представени в **таблица 8.**

Групи / Показатели	*Група 1* **Предиабет n=81**	*Група 2* **Нов ЗД n=44**	*Група 3* **ЗД с ДН n=34**	*Група 4* **Диабетно стъпало n=42**
Възраст (г)	56.93±7.25	54.05±9.98[a]	57.82±9.29	61.36±10.76[b]
Давност на ЗД (г)	-	0.25±0.44[a]	10.55±10.01[b]	13.49±10.47[b]
Жени (%)	70.4[a]	56.8[b]	32.4[c]	38.1[c]
ИТМ (кг/м^2)	32.29±5.92	34.05±6.44[a]	34.09±5.34[a]	30.86±6.38[b]
HbA1c (%)	5.95±0.50[a]	9.10±2.57[b]	8.33±1.82[b]	8.39±1.93[b]
Различните букви (a, b, c) показват статистически значима разлика между отбелязаните групи ($p<0.05$), а еднаквите букви и липсата на буква – липса на разлика между групите				

Таблица 8. Основни характеристики на изследваната популация, разделена в 4 групи

При анализа на судомоторната автономна невропатия на крайниците използвахме автоматизирания апаратен метод Судоскан. Резултатите при изследваната популация без и с диабетно стъпало са следните **(Таблица 9)**:

Групи / Показатели	*Група I* **ЗД без диабетно стъпало**	*Група II* **ЗД с диабетно стъпало**
ЕКП на дланите (μS)	65.79±15.46	48.12±20.68*
Асиметрия на дланите (%)	6.71±7.25	11.54±15.60*
ЕКП на стъпалата (μS)	76.56±13.84	45.04±27.77*
Асиметрия на стъпалата (%)	4.17±7.69	22.88±19.82*
Риск от кардиална автономна невропатия (%)	39.31±14.46	51.35±14.91*

Таблица 9. Судоскан параметри при хората без и с диабетно стъпало **(*p<0.05)**

При популацията с диабетно стъпало ЕКП на ръцете и стъпалата беше значимо по-ниска в сравнение с хората без това усложнение. От друга страна процентната асиметрия в проводимостта на ръцете и краката, както и рискът от кардиална автономна невропатия бяха сигнификантно по-високи при пациентите с диабетни рани.

Данни от по-ранни проучвания сочат, че тънките немиелинизирани автономни С-влакна (като тези, инервиращи потните жлези) се засягат рано в хода на невропатния процес, дори при предиабет. За да оценим на какъв етап настъпват измененията на судомоторната функция, в нашето изследване за автономна невропатия включихме хора с предиабет.

Резултатите от различните показатели в 4-те групи са представени в **таблица 10**.

Групи / **Показатели**	***Група 1*** **Предиабет**	***Група 2*** **Нов ЗД**	***Група 3*** **ЗД с ДН**	***Група 4*** **Диабетно стъпало**
ЕКП на дланите (μS)	67.22±15.96[a]	64.21±14.49[a]	61.38±14.30[a]	48.12±20.68[b]
Асиметрия на дланите (%)	6.15±7.35[a]	6.03±5.33[a]	10.81±8.72[b]	11.54±15.60[b]
ЕКП на стъпалата (μS)	80.80±7.40[a]	68.34±19.88[b]	70.00±17.08[b]	45.04±27.77[c]
Асиметрия на стъпалата (%)	2.48±3.53[a]	7.10±8.54[b]	7.44±15.72[b]	22.88±19.82[c]
Риск от кардиална автономна невропатия (%)	33.91±11.84[a]	46.72±15.07[b]	52.19±11.04[b]	51.35±14.91[b]
Различните букви (a, b, c) показват статистически значима разлика между отбелязаните групи ($p<0.05$), а еднаквите букви – липса на значима разлика; Полетата в сиво показват появата на първата статистически значима разлика за съответния параметър в порядъка от група 1 към 4				

μS – микро-Сименс; ЕКП – електрохимична кожна проводимост

Таблица 10. Судоскан параметри на изследваните лица, разделени в 4 групи

Анализът потвърждава тенденцията за намаляване на ЕКП на крайниците, нарастване на асиметрията в проводимостта на ръцете и краката, както и за увеличаване на риска от кардиална автономна невропатия в порядъка от предиабет, през новодиагностициран захарен диабет, многогодишен ЗД тип 2 с ДН до диабетно стъпало. Но не всички разлики между групите са значими. В така представения континуум най-рано (на ниво новооткрит ЗД) настъпват сигнификантни различия при ЕКП на стъпалата, асиметрията в проводимостта им и при риска за кардиална невропатия. С по-голяма селективност сред трите показателя обаче се доказаха ЕКП на краката и процентната им асиметрия, тъй като стойностите им се различават също между хората с диабетна невропатия и диабетно стъпало, докато рискът за кардио-автономна невропатия беше сходен между трите групи с диабет. При изследваната популация на по-напреднал етап се проявиха промените в процентната асиметрия на дланите. Първата значима разлика по този показател е между хората с новооткрит ЗД и тези с многогодишен ЗД и вече доказана диабетна полиневропатия. Но пък пациентите с диабетно стъпало имаха сходна асиметрия в дланите с тези от група 3. Като най-късен маркер за судомоторна дисфункция се доказа ЕКП на дланите, която се различаваше между пациентите с диабетно стъпало и останалите групи. От друга страна това определя този показател като селективен за диабетно стъпало.

Извърши се ROC-анализ с цел идентифициране на прагови стойности за откриване на хората с диабетно стъпало сред изследваната популация. Резултатите са представени на **таблица 11.**

Показатели	*ROC-анализ*		
	Площ под кривата	**95% доверителен интервал**	**Значимост (p)**
Асиметрия на стъпалата	0.859	0.769-0.950	**<0.001**
ЕКП на стъпалата	0.821	0.716-0.926	**<0.001**
ЕКП на дланите	0.751	0.647-0.855	**<0.001**
Риск за кардиална невропатия	0.736	0.635-0.837	**<0.001**
Асиметрия на дланите	0.605	0.483-0.726	**0.094**

ЕКП – електрохимична кожна проводимост

Таблица 11. Резултати от ROC-анализа за оценка на Судоскан параметрите при отличаване на хората с диабетно стъпало в изследваната популация

В представената таблица се демонстрира, че с най-голяма площ под кривата и с най-добра дискриминативна стойност е процентната асиметрия на стъпалата. На второ място, с близък резултат, е ЕКП на стъпалата. Другите два параметъра, за които се установи статистически значим резултат са ЕКП на дланите и процентния риск за кардио-автономна невропатия. ROC-кривата за асиметрията в проводимостта на дланите не достигна статистическа сигнификантност.

Определиха се прагови стойности на първите 4 показателя за идентифициране на пациентите с диабетно стъпало в изследваната популация:

- Асиметрия на стъпалата ≥ 7.5 % – 77 % чувствителност и 83 % специфичност
- ЕКП на стъпалата ≤ 65 μS – 85 % чувствителност и 70 % специфичност
- ЕКП на дланите ≤ 49 μS – 84 % чувствителност и 54% специфичност
- Риск за кардиална невропатия ≥ 45 % – 69 % чувствителност и 72 % специфичност

Предиктивната стойност на различните Судоскан параметри за развитие на диабетна улцерация беше оценена чрез бинарна логистична регресия. Резултатите са представени в **таблица 12.**

Фактор	**B**	**Ст. грешка**	**p**	**Exp(B)=OR**	**95% ДИ за OR**	
Асиметрия на стъпалата	0.108	0.024	<0.001	1.114	1.062	1.167
Риск за кардиална невропатия	0.053	0.016	0.001	1.055	1.023	1.088
Асиметрия на дланите	0.044	0.021	0.039	1.045	1.002	1.090
ЕКП на стъпалата	-0.065	0.012	<0.001	0.937	0.915	0.959
ЕКП на дланите	-0.056	0.013	<0.001	0.945	0.921	0.971

ДИ – доверителен интервал; p – ниво на значимост; OR – odds ratio (отношение на шансовете); ЕКП – електрохимична кожна проводимост

Таблица 12. Бинарна логистична регресия на Судоскан параметрите като предиктивни за развитие на диабетно стъпало

За всичките 5 показателя се доказа статистически значим регресионен модел. Оформиха се 2 групи предсказващи фактори за развитие на диабетно стъпало – рискови и протективни. Към първата група спадат асиметрията на стъпалата, рискът за кардио-автономна невропатия и асиметрията на дланите. Нарастването с единица на всеки от тях е свързано съответно с 11%, 6% и 5% увеличение на улцеративния риск. Към групата на протективните фактори при изследваните пациенти се доказаха: ЕКП на стъпалата и ЕКП на дланите. Тяхното повишение води до редукция на риска от диабетно стъпало съответно с 6% и 5%.

Съдови фактори

В анализираната популация пациенти без и с диабетно стъпало направихме оценка на съдовите фактори като изследвахме следните показатели:

- Дебелина на интима-медиа на общата каротидна артерия (Intima-Media Thickness - IMT)
- Оценка за наличие на каротидни плаки
- Индекс глезен/мишница (ИГМ) - ABI
- Индекс/палец мишница (ИПМ) – TBI
- Съдов индекс сърце/глезен - CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) и съдова възраст, оценяващи артериалната ригидност

Резултатите от изследванията в двете групи са представени в **таблица 13**.

Групи / **Показатели**	***Група I*** **ЗД без диабетно стъпало**	***Група II*** **ЗД с диабетно стъпало**
IMT (mm)	0.720±0.170	0.820±0.250*
Наличие на каротидна плака (%)	51.2	88.5*
ИГМ - ABI	1.15±0.23	0.98±0.39*
Патологичен ABI (%)	33.3	59.3*
ИПМ - TBI	0.79±0.13	0.46±0.19*
Патологичен TBI (%)	16.7	90.9*
CAVI	7.58±1.65	8.98±1.92*
Съдова възраст (години)	54.50±14.23	62.14±18.23

IMT – Intima-Media Thickness; ИГМ – индекс глезен/мишница; ИПМ – индекс палец/мишница; CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index**; *p<0.05**

Таблица 13. Тестове за оценка на съдовите фактори при хора без и с диабетно стъпало

При сравнителния анализ на съдовите показатели се установи, че пациентите с диабетно стъпало имаха значимо по-голяма дебелина на IMT и по-висок процент каротидни плаки, сравнено с хората без това усложнение. Индексите глезен/мишница и глезен/палец бяха сигнификантно по-ниски при хората с диабетни рани. Също така значимо по-голям процент от пациентите с диабетно стъпало имаха патологични стойности на ИГМ и ИПМ, като за нормални бяха приети ИГМ между 0.9 и 1.3 и ИПМ ≥ 0.75. От маркерите за артериална ригидност се установи по-висока стойност на CAVI в групата с диабетно стъпало и тенденция за по-висока съдова възраст, но за последния показател разликата между групите не достигна статистическа значимост.

Проведе се ROC-анализ за установяване на прагови стойности за разграничаване на индивидите с диабетно стъпало сред изследваната популация със захарен диабет. Резултатите за ИГМ и ИПМ с площта под кривата, 95% доверителен интервал и нивото на значимост са представени в **таблица 14.**

Показатели	***ROC-анализ***		
	Площ под кривата	**95% доверителен интервал**	**Значимост (p)**
ИПМ (TBI)	0.894	0.733-1.000	**0.001**
ИГМ (ABI)	0.680	0.537-0.822	**0.011**

ИГМ – индекс глезен/мишница; ИПМ – индекс палец/мишница

Таблица 14. Резултати от ROC-анализа за оценка на ИГМ и ИПМ при отличаване на хората с диабетно стъпало в изследваната популация

По-голяма площ под кривата се установи за индекса палец/мишница в сравнение с индекса глезен/мишница, което го характеризира като по-чувствителен за диабетно

стъпало в конкретното изследване. Определиха се прагови стойности със съответната чувствителност и специфичност на двата показателя за разграничаване на хората с диабетно стъпало сред анализираната популация:

ИПМ ≤ 0.57 – 92% чувствителност и 82% специфичност

ИГМ ≤ 1.03 – 76% чувствителност и 67% специфичност

Предиктивната стойност на изследваните съдови фактори за развитие на диабетна улцерация се оцени чрез бинарен логистичен регресионен модел. Резултатите от него са изложени в **таблица 15.**

Фактор	**B**	**Ст. грешка**	**p**	**Exp(B)=OR**	**95% ДИ за OR**	
IMT	2.445	1.239	0.049	11.530	1.016	130.864
Каротидна плака	1.990	0.685	0.004	7.318	1.910	28.047
CAVI	0.451	0.239	0.059	1.570	0.983	2.506
ИПМ (TBI)	-10.747	3.999	0.007	<0.001	<0.001	0.055
ИГМ (ABI)	-1.923	0.898	0.032	0.146	0.025	0.850

ДИ – доверителен интервал; p – ниво на значимост; OR – odds ratio (отношение на шансовете); ИГМ – индекс глезен/мишница; ИПМ – индекс палец/мишница**;** IMT – Intima-Media Thickness; CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index

Таблица 15. Бинарна логистична регресия на съдовите маркери като предиктивни за развитие на диабетно стъпало

В извършения анализ се установи, че наличието на каротидна плака е свързано с над 7 пъти по-висок риск за развитие на диабетно стъпало, а нарастването в дебелината на интима-медиа слоя на общата каротидна артерия с 1 мм увеличава същия риск повече от 11 пъти. За CAVI регресионният модел не достигна статистическа значимост. При оценката на показателите за периферна артериална болест – индексите глезен/мишница и палец/мишница, се установи значимо по-висока предиктивна стойност на ИПМ пред ИГМ, като и за двата показателя резултатите бяха сигнификантни.

Оцени се връзката между резултатите от изследванията на съдовите фактори както помежду им, така и с различни количествени показатели от антропометрията, лабораторните изследвания и неврологичните тестове. Данните от корелационния анализ са представени в **таблица 16.**

	IMT	**ИГМ**	**ИПМ**	**CAVI**	**Съдова възраст**
Възраст	0.369**	-0.090	-0.321	0.403*	0.933**
Давност на ЗД	0.197	-0.211	-0.816**	0.190	0.326
ИТМ	0.001	0.095	0.099	-0.498**	-0.411
HbA1c	0.066	-0.022	-0.665**	-0.289	0.077
Левкоцитен брой	0.289**	-0.047	-0.558**	0.566**	0.601*
СУЕ	0.307*	-0.271*	-0.253	0.410	0.019
IMT	1	-0.142	-0.295	0.420*	0.707**
NDS	0.0432**	-0.059	-0.495*	0.433*	0.384
Вибротезиометър	0.408**	-0.007	-0.393	0.432*	0.496
СС Асиметрия стъпалата	0.255*	-0.039	-0.492*	0.431*	0.502*
СС риск от кардиална невропатия	0.387**	0.023	-0.479*	-0.045	0.634**

*p<0.05; **p<0.01; Цифрите в таблицата са корелационните коефициенти.

ИТМ – индекс на телесна маса; СС – Судоскан; ИГМ – индекс глезен/мишница; ИПМ – индекс палец/мишница; IMT – Intima-Media Thickness; CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index**;** NDS – Neuropathy Disability Score

Таблица 16. Корелационен анализ по Pearson на съдовите фактори с някои от количествените показатели на изследваната популация

В представения корелационен анализ се демонстрира важната връзка на изследваните съдови фактори както помежду им (връзка на морфологичните съдови промени – IMT, с артериалната ригидност - CAVI и съдова възраст), така и с показателите за соматична и автономна невропатия (NDS, вибротезиометър, Судоскан).

Биохимични фактори

В нашето изследване бяха анализирани 9 иновативни биомаркера в търсене на ролята им при диабетно стъпало – като дискриминативни, предиктивни, рискови или протективни фактори. Пет от биомаркерите спадат към групата на адипокините: Оментин-1, Хемерин, Васпин, Висфатин, Retinol Binding Protein-4 (RBP-4). Другите 4 молекули са: Тромбоксан А2, Ендотелин-1, Цистатин Ц, Интерлевкин-18.

Анализът на биомаркерите ще бъде представен в 2 части. В първата ще бъдат разгледани Цистатин Ц, Васпин и Тромбоксан А2, а във втората – останалите маркери.

I. Изследване на Цистатин Ц, Васпин и Тромбоксан А2

Резултатите от изследването на Цистатин Ц, Васпин и Тромбоксан А2 при хора със захарен диабет тип 2 без и с диабетно стъпало са представени в **таблица 17**.

Групи / **Показатели**	***Група I*** **ЗД без диабетно стъпало (n=64)**	***Група II*** **ЗД с диабетно стъпало (n=20)**
Цистатин Ц (ng/ml)	662.13±258.39	749.10±297.42
Васпин (ng/ml)	1.049±2.757	0.371±0.368
Тромбоксан А2 (pg/ml)	643.04±161.49	684.81±169.57

Таблица 17. Сравнителен анализ на нивата на Цистатин Ц, Васпин и Тромбоксан А2 при хора без и с диабетно стъпало

Установи се тенденция към по-високи нива на Цистатин Ц и Тромбоксан А2 в групата с диабетно стъпало, както и към по-ниски стойности на Васпин в същата група, но нито една от междугруповите разлики не достигна статистическа значимост.

След преразпределение на пациентите в други 2 групи – с новодиагностициран захарен диабет тип 2 (до 1 година от поставяне на диагнозата) без ДН и пациенти с многогодишен захарен диабет тип 2 (над 1 година давност), усложнен с диабетна полиневропатия без или с диабетно стъпало, се получиха следните резултати за 3-те биомаркера **(Таблица 18)**.

Групи / **Показатели**	**Новодиагностициран ЗД (n=31)**	**Многогодишен ЗД (n=53)**
Цистатин Ц (ng/ml)	587.57±229.86	738.56±276.35*
Васпин (ng/ml)	1.143±3.026	0.738±2.013
Тромбоксан А2 (pg/ml)	630.57±141.31	667.09±174.98

***p<0.05**

Таблица 18. Сравнителен анализ на нивата на Цистатин Ц, Васпин и Тромбоксан А2 при хора с новодиагностициран и многогодишен усложнен ЗД тип 2

При пациентите с многогодишен захарен диабет тип 2 се измериха значимо по-високи нива на Цистатин Ц, в сравнение с другата група. По отношение на Васпин и Тромбоксан А2 не се доказаха сигнификантни разлики и при представеното подразделение.

Проведе се ROC-анализ според нивата на Цистатин Ц за идентифициране на пациентите с многогодишен ЗД и реализирани усложнения сред изследваната популация.

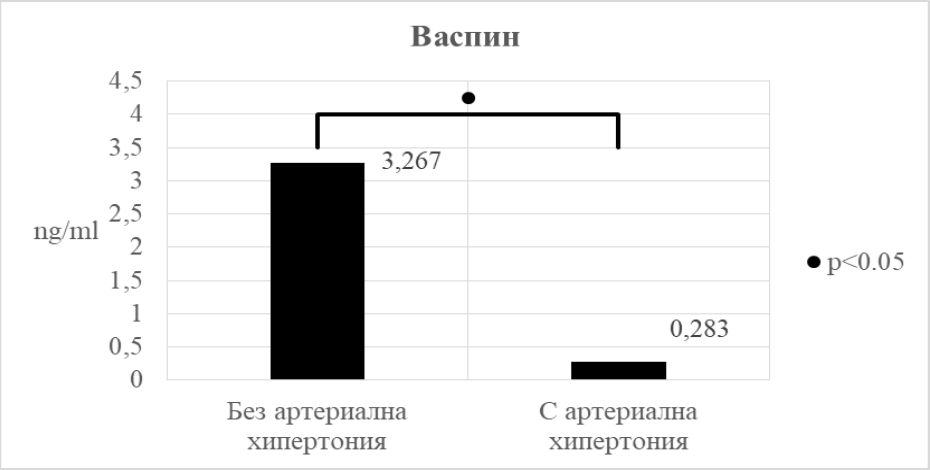
Резултатът беше статистически значим (p=0.005) с площ под кривата AUC = 0.683 и 95% доверителен интервал 0.566 – 0.799.

Според ROC-кривата се определи прагова стойност на Цистатин Ц със съответната чувствителност и специфичност за отличаване на хората с усложнен ЗД тип 2 сред останалите изследвани лица:

- Цистатин Ц ≥ 577 ng/ml – 70% чувствителност и 55 % специфичност.

Използва се бинарна логистична регресия, за да се направи оценка на количественото влияние на Цистатин Ц по отношение на многогодишния усложнен захарен диабет тип 2. Доказа се сигнификантен регресионен модел с отношение на шансовете OR=1.002 в 95% доверителен интервал 1.000-1.004.

По отношение на Васпин, в допълнителен анализ се установиха статистически значими (p=0.003) по-високи нива на този адипокин при пациентите без (3.267±4.858 ng/ml) спрямо тези с артериална хипертония (0.283±0.274 ng/ml) **(Фигура 2).**



Фигура 2. Нива на Васпин според наличието на артериална хипертония

II. *Изследване на Оментин-1, Хемерин, Висфатин, Retinol Binding Protein-4, Ендотелин-1, Интерлевкин-18*

На втори етап се направи сравнителен анализ на останалите 6 биомаркера при пациенти със захарен диабет тип 2 без и с диабетно стъпало. Резултатите от средните стойности и стандартните им отколонения са представени в **Таблица 19**.

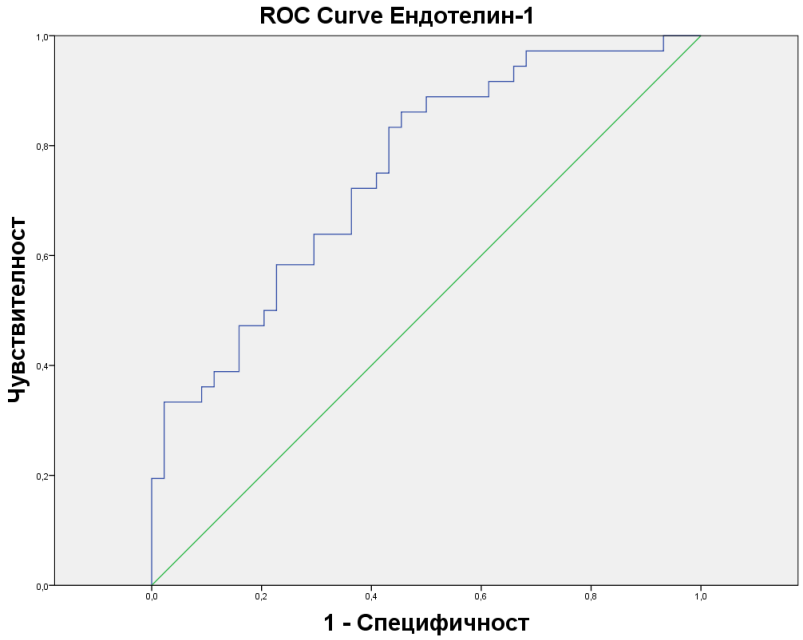
Групи / Показатели	*Група I* ЗД без диабетно стъпало (n=44)	*Група II* ЗД с диабетно стъпало (n=36)
Оментин-1 (ng/ml)	560.16±176.70	700.20±345.08*
Хемерин (ng/ml)	592.82±125.43	521.26±189.94*
Висфатин (ng/ml)	1.87±1.47	1.83±1.31
Retinol Binding Protein-4 (mg/l)	21.04±23.13	23.12±23.70
Ендотелин-1 (pg/ml)	5.40±2.84	9.83±6.52*
Интерлевкин-18 (pg/ml)	348.26±136.23	340.12±144.80

***p<0.05**

Таблица 19. Сравнителен анализ на нивата на Оментин-1, Хемерин, Висфатин, Retinol Binding Protein-4, Ендотелин-1, Интерлевкин-18 при хора без и с диабетно стъпало

Установиха се значимо по-високи нива на Оментин-1 и Ендотелин-1 сред пациентите с диабетно стъпало, в сравнение с другата група. Нивата на Хемерин бяха сигнификантно по-ниски сред изследваните хора с диабетни рани в сравнение с тези без това усложнение. Разликите в нивата на останалите 3 биомаркера между двете групи не достигнаха статистическа значимост.

Извърши се ROC-анализ на биомаркерите за определяне на тяхната дискриминативна способност при идентифициране на хората с диабетно стъпало в изследваната популация пациенти. Доказа се статистически значим резултат ($p<0.001$) за нивата на Ендотелин-1 с площ под кривата AUC = 0.753 и 95% доверителен интервал 0.647-0.858 **(Фигура 3)**.



Фигура 3. ROC-анализ за оценка дискриминативната способност на Ендотелин-1 за разграничаване на хората с диабетно стъпало в изследваната популация

На база на ROC-кривата се определи прагова стойност на Ендотелин-1 с конкретна чувствителност и специфичност при разграничаване на пациентите с диабетно стъпало:

- Ендотелин-1 ≥ 5.5 pg/ml – 70% чувствителност и 64% специфичност.

Използва се бинарна логистична регресия, за да се определи предиктивната стойност на изследваните биохимични фактори по отношение развитието на диабетно стъпало. Резултатите от регресионния анализ са показани в **Таблица 20**.

Фактор	B	Ст. грешка	p	Exp(B)=OR	95% ДИ за OR	
Ендотелин-1	0.241	0.076	0.001	1.273	1.097	1.477
Оментин-1	0.002	0.001	0.031	1.002	1.000	1.004
Хемерин	-0.003	0.002	0.053	0.997	0.994	1.000

ДИ – доверителен интервал; p – ниво на значимост; OR – odds ratio (отношение на шансовете)

Таблица 20. Бинарна логистична регресия на Ендотелин-1, Оментин-1 и Хемерин като предиктивни за развитие на диабетно стъпало

За нивата на Ендотелин-1 и Оментин-1 се доказа сигнификантна предиктивна стойност за развитие на диабетно стъпало. Повишението на Ендотелин-1 увеличава улцеративния риск с 27%, а на Оментин-1 – с 0.2%. Регресионният модел за нивата на Хемерин не достигна статистическа значимост.

Наблюдаваните асоциации останаха сигнификантни дори след адаптиране на резултатите спрямо потенциалните интерфериращи променливи.

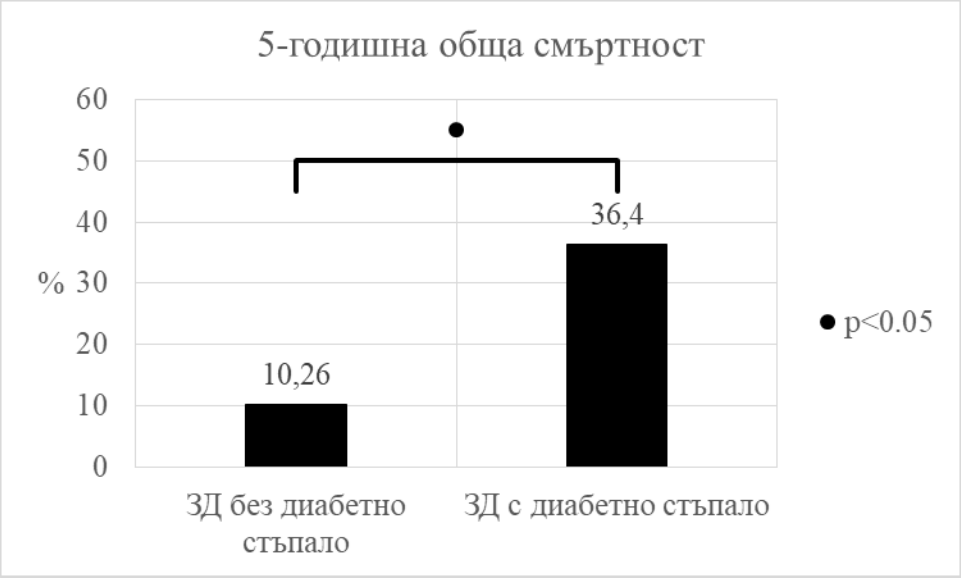
В заключениие:

- **Оментин-1** е по-висок при пациентите с диабетна ретинопатия, с диабетна нефропатия, с патологична стойност на индекса палец/мишница (TBI) и с каротидна плака
- **Ендотелин-1** е по-висок при изследваните лица с диабетна ретинопатия, с патологична стойност на индекса палец/мишница (TBI) и с каротидна плака
- **Интерлевкцин-18** е по-висок сред тези с диабетна нефропатия, с нарушен вибрационен усет и патологична стойност на индекса глезен/мишница (ABI)
- **RBP-4** е по-висок при хората с патологична стойност на TBI
- **Visfatin** е по-висок при пациентите с метаболитен синдром.

Раздел 2. Проследяващо проучване

В тази част на изследването бяха проследени 111 пациенти със захарен диабет тип 2 за среден период от 3.2 години (от 2 до 5 години), като се регистрира нивото на 5-годишната обща смъртност.

От проследените пациенти 33 бяха с диабетно стъпало, а 78 със захарен диабет тип 2 без това усложнение. На **фигура 4** е представено разпределението на 5-годишната обща смъртност в двете групи.



Фигура 4. Процентна 5-годишна обща смъртност на проследените лица без и с диабетно стъпало

От проследените лица общо 91 са живи и 20 (18.02%) са починали. Установи се, че при пациентите с диабетно стъпало починалите са 12 от общо 33 (36.4%), а при тези със ЗД, но без диабетни рани – 8 от общо 78 (10.26%). Разликата в процентния дял между двете групи е статистически значима.

Основните изходни антропометрични, лабораторни и диабетни показатели на проследените пациенти според настъпилата смъртност са представени в **таблица 21**.

	Живи	Починали
Възраст (години)	57.47±8.86	64.85±10.65*
Давност на ЗД (години)	7.81±9.71	16.24±9.95*
Жени (%)	56.5	40
Индекс на телесна маса (кг/м^2)	32.63±6.17	32.99±6.28
% мазнини в тялото	35.97±10.49	31.88±7.22
VFR	10.42±2.71	11.20±5.40
Систолно артериално налягане (mm Hg)	133.62±21.23	131.14±16.18
Диастолно артериално налягане (mm Hg)	81.59±10.46	77.00±7.52
Левкоцити (G/l)	8.21±2.43	9.52±3.88
СУЕ (mm/h)	20.61±20.79	26.45±28.72
HbA1c (%)	7.66±2.31	8.69±2,35
ACR (mg/mmol)	23.56±73.90	35.44±45.05
С диабетна ретинопатия (%)	26.8	66.7*
С диабетна нефропатия (%)	40.5	80.0*

***p<0.05**; VFR – Visceral Fat Rating; ACR – Albumin-creatinine ratio

Таблица 21. Основни антропометрични, лабораторни и диабетни показатели на проследените пациенти, разделени според настъпила 5-годишна смъртност

Очаквано се установи, че по-възрастните пациенти и тези с по-голяма давност на захарния диабет са със значимо по-висока смъртност. Изходно при починалите пациенти честотата на диабетна ретинопатия и диабетна нефропатия е била около 2 пъти по-висока, в сравнение с живите. По-останалите разгледани параметри се набелязаха тенденции, но в нашето изследване разликите не достигнаха статистическа значимост.

Количественото влияние на изследваните показатели върху общата смъртност беше оценено чрез бинарна логистична регресия. Резултатите от нея са представени в **таблица 22**.

Фактор	B	Ст. грешка	p	Exp(B)=OR	95% ДИ за OR	
Диабетна нефропатия	1.769	0.859	0.039	5.867	1.090	31.564
Диабетна ретинопатия	1.699	0.683	0.013	5.467	1.434	20.836
Възраст	0.090	0.029	0.002	1.094	1.033	1.159
Давност на ЗД	0.074	0.027	0.006	1.077	1.022	1.136

ДИ – доверителен интервал; p – ниво на значимост; OR – odds ratio (отношение на шансовете)

Таблица 22. Бинарна логистична регресия на представените показатели като предиктивни за обща смъртност

За четирите разгледани показателя се доказаха статистически значими регресионни модели в изследваната популация. Наличието на диабетна нефропатия и диабетна ретинопатия поотделно увеличават риска за обща смъртност с над 5 пъти. Остаряването и по-голямата давност на захарния диабет носят допълнително съответно 9.4% и 7.7% риск за фатален изход в рамките на 5 години.

Резултатите от изследванията за соматична и автономна невропатия според настъпилата 5-годишна обща смъртност са изложени в **таблица 23**.

	Живи	Починали
NDS (точки)	5.88±3.05	7.29±3.51
Вибротезиометър (V)	25.90±12.77	34.07±12.23*
MNSI общо (точки)	9.89±5.60	13.39±4.94*
СС ЕКП длани (μS)	63.62±16.26	47.94±19.80*
СС асиметрия длани (%)	7.43±7.17	13.44±19.09
СС ЕКП стъпала (μS)	70.86±21.00	55.50±26.18*
СС асиметрия стъпала (%)	6.57±11.99	21.13±19.99*
СС риск за кардиална невропатия (%)	41.59±14.40	54.31±15.57*

СС – Судоскан; ЕКП – Електрохимична кожна проводимост; NDS – Neuropathy Disability Score; MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument; ***p<0.05**

Таблица 23. Резултати от неврологичните изследвания според настъпила 5-годишна смъртност

Направи впечатление, че за повечето резултати от неврологичните изследвания се установи статистически значима разлика според настъпилата 5-годишна смъртност (при NDS нивото на статистическа значимост беше гранично: p=0.05). Пациентите, при които беше настъпила смъртност, имаха по-висок вибрационен праг на усет, по-голям сбор точки от MNSI, по-изразена Судоскан асиметрия на стъпалата, както и по-висок риск за кардиална автономна невропатия, сравнено с живите лица. Същевременно ЕКП на дланите и стъпалата беше значимо по-ниска сред екзитиралите пациенти, спрямо другата група.

В регресионен модел се степенува количествено предиктивната стойност на изброените неврологични показатели за настъпване на 5-годишна смъртност **(Таблица 24)**.

Фактор	**B**	**Ст. грешка**	**p**	**Exp(B)=OR**	**95% ДИ за OR**	
Нарушен вибрационен усет	1.630	0.706	0.021	5.101	1.278	20.369
MNSI общо	0.124	0.062	0.046	1.131	1.002	1.277
СС риск за КАН	0.056	0.019	0.004	1.057	1.018	1.098
СС асиметрия стъпала	0.050	0.016	0.001	1.052	1.020	1.084
СС ЕКП длани	-0.048	0.016	0.002	0.953	0.925	0.983
СС ЕКП стъпала	-0.025	0.010	0.015	0.975	0.955	0.995

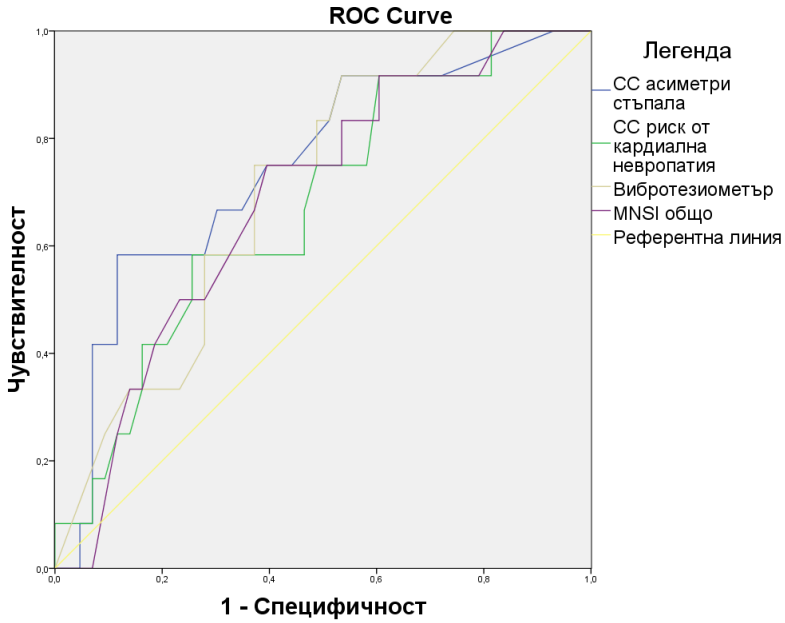
ДИ – доверителен интервал; p – ниво на значимост; OR – odds ratio (отношение на шансовете); СС – Судоскан; КАН – кардиална автономна невропатия; ЕКП – Електрохимична кожна проводимост; MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument

Таблица 24. Бинарна логистична регресия на представените неврологични тестове като предиктивни за обща смъртност

Нарушеният вибрационен усет (измерен чрез невротезиометър праг над 25 V) увеличава риска за обща смъртност 5 пъти. На второ място по количествено влияние се нарежда общият сбор от MNSI, повишаващ вероятността от фатален изход с 13%. Сред Судоскан параметрите като рискови за смъртност се доказаха оценката за кардио-

автономна невропатия и асиметрията на стъпалата, съответно с влияние 5.7% и 5.2%. В ролята на протективни фактори бяха ЕКП на дланите и ЕКП на стъпалата, като всяко тяхно повишение с 1 μS намалява риска от 5-годишна смъртност респективно с 5% и 2.5%.

Извърши се ROC-анализ с цел идентифициране на прагови стойности за неврологичните показатели, предсказващи 5-годишна обща смъртност **(Фигури 5 и 6)**.



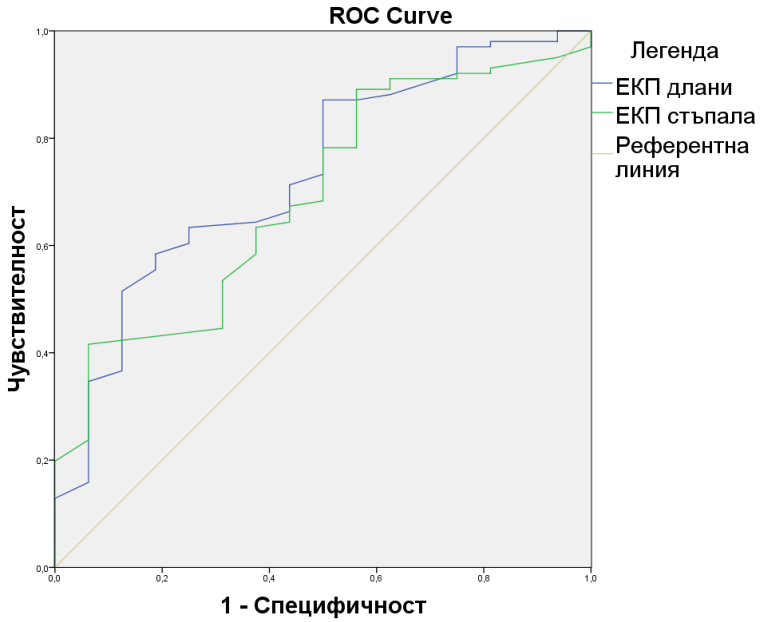
Фигура 5. ROC-анализ, оценяващ предиктивната способност на изброените неврологични показатели за настъпване на 5-годишна обща смъртност

С най-голяма площ под кривата AUC=0.746 беше Судоскан асиметрията на стъпалата, следвана от вибротезиометъра с AUC=0.705. За останалите показатели ROC-кривите не бяха сигнификантни.

Определените прагови стойности за двата значими показателя са:

- CC асиметрия на стъпалата ≥ 8.5% - 75% чувствителност и 60% специфичност
- Вибрационен праг ≥ 29V - 75% чувствителност и 63% специфичност.

ROC-кривите на протективните неврологични фактори са представени на **фигура 6**.



Фигура 6. ROC-анализ, оценяващ предиктивната способност на изброените неврологични показатели за настъпване на 5-годишна смъртност

И двата показателя достигнаха статистическа значимост. С по-голяма площ под кривата беше ЕКП на дланите (AUC=0.735), спрямо ЕКП на стъпалата (AUC=0.692).

Определените прагови стойности са:

- ЕКП длани ≤ 42 μS - 87% чувствителност и 50% специфичност
- ЕКП стъпала ≤ 62 μS - 78% чувствителност и 50% специфичност.

Направи се анализ на резултатите от съдовите изследвания според настъпилата 5-годишна смъртност. Те са представени в **таблица 25**.

	Живи	Починали
IMT (mm)	0.729±0.175	0.871±0.292*
Наличие на каротидна плака (%)	59.3%	84.6
ИГМ - ABI	1.10±0.28	1.07±0.42
Патологичен ABI (%)	35.7	64.3
ИПМ - TBI	0.66±0.23	0.52±0.23
Патологичен TBI (%)	44.4	75.0
CAVI	8.22±1.89	9.05±2.14
Съдова възраст (години)	56.15±15.02	62.50±20.21

IMT – Intima-Media Thickness; ИГМ – индекс глезен/мишница; ИПМ – индекс палец/мишница; CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index**; *p<0.05**

Таблица 25. Тестове за оценка на съдовите фактори според настъпила 5-годишна обща смъртност

Сред анализираните изходни резултати от съдовите изследвания се установи статистически значима разлика единствено за дебелината на интима-медиа слоя на общата каротидна артерия. При починалите пациенти тя е била по-голяма спрямо живите. За останалите показатели в нашето изследване се набелязаха единствено тенденции.

В регресионен модел се определи количественото влияние на IMT върху 5-годишната смъртност. Доказа се статистически значима логистична регресия (p=0.036), като нарастването в дебелината на интима-медиа слоя на общата каротидна артерия с 1 мм покачва риска за фатален изход 19.8 пъти.

Накрая бяха изследвани нивата на 9-те биомаркера според реализираната 5-годишна обща смъртност. Сравнителният анализ е представен в **таблица 26**.

	Живи	**Починали**
Цистатин Ц (ng/ml)	654.83±292.78	826.98±327.62
Васпин (ng/ml)	1.08±2.63	0.25±0.33
Тромбоксан А2 (pg/ml)	657.06±173.62	659.27±161.65
Оментин-1 (ng/ml)	593.57±258.61	701.43±308.54
Хемерин (ng/ml)	580.21±144.75	490.01±206.82*
Висфатин (ng/ml)	1.90±1.48	1.67±1.17
Retinol Binding Protein-4 (mg/l)	21.20±21.41	25.50±30.96
Ендотелин-1 (pg/ml)	7.08±5.28	8.81±5.82
Интерлевкин-18 (pg/ml)	341.66±140.64	370.41±141.27

***p<0.05**

Таблица 26. Сравнителен анализ на 9-те биомаркера според настъпила 5-годишна обща смъртност

Установи се статистически значима разлика за нивата на Хемерин между двете групи, като сред починалите изходните му нива бяха по-ниски в сравнение с живите пациенти. Така понижените стойности на Хемерин се асоциираха с по-висока 5-годишна обща смъртност в изследваната популация. За другите биомаркери не се установи сигнификантна разлика в нивата им по този критерий.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Диабетното стъпало е усложнение с многофакторна обусловеност и разнообразна клинична изява. Въпреки че повечето проучвания по темата са фокусирани върху отделни аспекти на този проблем, диабетното стъпало е обект на мултидисциплинарен подход. В представения дисертационен труд е анализирана ролята на определени антропометрични, неврологични, съдови и биохимични фактори в еволюцията на диабетните улцерации. Литературните данни по въпроса за българската популация са изключително оскъдни.

Анализ на антропометричните, лабораторните и диабетните характеристики

Сред анализираната популация със захарен диабет тип 2 хората с диабетни рани на стъпалата бяха по-възрастни, с по-голяма давност на ЗД и с по-голямо процентно съотношение на мъжкия пол, в сравнение с групата без това усложнение. Данните са в потвърждение с други проучвания, при които е докладвано, че споменатите фактори се асоциират с по-висока честота на улцерации и ампутации. В нашето изследване се установи, че остаряването с 1 година носи 6% риск, а всяка година живот с диабет – 11% риск за възникване на диабетна рана. Беше идентифицирана прагова стойност ≥ 7 години давност на ЗД с добра чувствителност и специфичност при откриването на хората с диабетно стъпало. Допълнително се доказа, че мъжкият пол увеличава шанса за развитие на улцерация на ходилото над 2 пъти. Напредването на възрастта и давността на диабета са свързани с повече усложнения и коморбидности, намален регенераторен капацитет на тъканите, спад в половите стероиди. Преимущественото засягане на мъжете от това усложнение се предполага, че е поради по-ограничената ставна подвижност и по-ниските естрогенови нива при тях. Има проучване, в което се докладва, че локалното приложение на естрогенов крем при мишки със захарен диабет ускорява заздравяването на рани и неоваскуларизацията им. Наблюдава се увеличение в броя на рекрутираните от костния мозък колония-формиращи единици на ендотелни

прогениторни и мезенхимни стволови клетки в лезията. Това спомага за по-бързата ѝ регенерация и епителизация. В друг животински модел е описано, че селективното блокиране на естрогеновия рецептор бета (ERβ) в мишки с диабет ускорява заздравяването на раните им, а благоприятните ефекти се медиират от алфа рецептора - ERα. При захарен диабет се увеличава експресията на ERβ в кожата, като при неговото стимулиране се блокира неоангиогенезата. Това се осъществява чрез потискане на HIF-1α (Hypoxia Inducible Factor-1 alfa) от ERβ (последният е свръхактивиран и в диабетните рани). В нашето изследване се установи, че всички жени с диабетни улцерации са в менопауза, което е сигнификантно повече в сравнение с тези без рани (72%). Вероятно съучастие за това има и разликата във възрастта между двете групи, но към момента няма други подобни данни в литературата. От друга страна Kalinchenko и съавтори докладват, че провеждането на тестостерон заместителна терапия при хипогонадни мъже с диабетни улцерации и периферна артериална болест подобрява васкуларизацията, заздравяването и гранулацията на раната, както и гликемичния контрол. Изглежда, че хипогонадизмът и при двата пола е неблагоприятен фактор за диабетното стъпало.

При анализа на телесния състав се установи, че хората с диабетни рани имат значимо по-нисък ИТМ и телесно тегло, по-малка обиколка на ханша, както и по-малко общо съдържание на мазнини в тялото, в сравнение с пациентите без улцерации. Свободната от мазнини маса, индексът на висцерална мастна тъкан и метаболитната възраст бяха статистически сходни между двете групи. Увеличаването на телесната маса в контекста на наднорменото тегло и затлъстяването обикновено е асоциирано с множество неблагоприятни здравни ефекти. При някои състояния обаче по-високият ИТМ може да бъде протективен и се свързва с по-голяма продължителност на живота. Това се определя като „парадокс на обезитета“, като валидността му при хората с диабетно стъпало е изследвана от редица автори. Pinzur и сътрудници описват, че по-високият ИТМ се свързва с по-голям риск от диабетни рани. В друго изследване обаче се докладва J-образна крива на улцеративния риск – както много високият, така и ниският индекс на телесна маса са неблагоприятни. Sohn и съавтори посочват, че по-високият ИТМ се свързва с по-нисък риск за ампутация на долен крайник при хора със захарен

диабет. При проведен анализ върху преживяемостта на над 1000 пациенти, претърпели операция на диабетно стъпало, е установена по-голяма продължителност на живота при хората с по-висок ИТМ и при такива със съхраняващи крайника малки ампутации. Изказана е хипотезата, че неблагоприятното влияние на по-ниския ИТМ при пациентите с диабетно стъпало би могло да се свърже с намалената им мускулна маса, по-лошия хранителен статус, влошения апетит, по-голямата честотата на инфекциозни усложнения, с несистемен прием на медикаментите за контрол на артериалното налягане и дислипидемията, както и с ефекта на циркулиращи фактори (като тромбоксан и разтворимия тумор-некрозис фактор, които влияят на сърдечно-съдовия риск).

В нашето изследване нарастването на количеството мазнини, телесното тегло и ИТМ се явяваха като значими протективни фактори за диабетно стъпало. Увеличаването с 1 на процентното съотношение на мазнините в тялото намаляваше улцеративния риск с 8%, а на ИТМ – със 7%. Вероятно тези ефекти са свързани не само с пасивните свойства на мастната тъкан, но и с отделяните от нея биологично активни молекули – адипокините. Определената прагова стойност от ≤34% телесни мазнини за разграничаване на хората с диабетно стъпало е със сравнително ниска чувствителност и специфичност (60%), тъй като разпределението на мастната тъкан е индивидуално при всеки човек и този показател не отразява нейния вид (бяла, кафява, бежова).

Допълнително хората с диабетно стъпало имаха значимо по-малък брой компоненти на метаболитния синдром и по-ниски стойности на чернодробни ензими, спрямо тези без това усложнение, което може да е във връзка с разликата в индекса на телесна маса. Не е ясно дали това е част от причините или е следствие на диабетното стъпало. Въпреки „по-благоприятния“ метаболитен фон, по-слабите пациенти са развили в по-голям процент диабетни рани и имат по-висока смъртност. Tuttolomondo и сътрудници определят диабетното стъпало като сърдечно-съдов маркер, като те използват понятието адипо-васкуларна ос, за да подчертаят връзката на мастната тъкан със сърдечно-съдовия риск при захарен диабет тип 2. Патогенетичните механизми в това взаимодействие повлияват възпалението, имунната регулация, тромбообразуването,

инсулиновата резистентност, хипергликемията, артериалното налягане, липидния профил, а медиаторите са различните адипокини като интерлевкин-6, резистин и адипонектин.

Честотата на диабетна ретинопатия и диабетна нефропатия (оценена чрез албуминурията) беше сигнификантно по-висока при пациентите с диабетно стъпало спрямо останалите хора със ЗД. Това е в съответствие с други проучвания и е израз на сходните пътища в развитието на усложненията. По литературни данни терминалната бъбречна недостатъчност на хемодиализно лечение увеличава риск за ампутации до 10 пъти, което се обяснява с напредналите микро- и макросъдови изменения, както и с по-голямата предразположеност към инфекции при тези хора. Според системата за стратификация на улцеративния риск от Международната работна група за диабетно стъпало /2019г/ терминалната бъбречна недостатъчност е еквивалент на преживяна язва или ампутация на стъпалото. Доказаното сигнификантно прагово ниво на UACR ≥ 1.5 mg/mmol за разпознаване на хората с диабетно стъпало в изследваната при нас популация е 2 пъти по-ниско от критерия за диабетна нефропатия. Въпреки сравнително невисоката чувствителност и специфичност на тази стойност, тя е в подкрепа на значимостта на албуминурията и бъбречното увреждане при диабетно стъпало.

При сравнение на двете изследвани групи (с и без ДС) се установи, че те имаха сходен гликемичен контрол, но хората с диабетно стъпало се нуждаеха от повече антидиабетни медикаменти (3.32 спрямо 1.55), като по-голямата част от тях бяха на инсулинолечение (55.9% спрямо 25%). В регресионен модел се определи, че добавянето на 1 лекарство увеличава риска от диабетни рани с 65%. При прагова стойност от ≥ 2.5 хипогликемизиращи лекарства се идентифицират с 65% чувствителност и 79% специфичност хората с диабетно стъпало сред анализираната популация с диабет. Тъй като диабетното стъпало е късно усложнение, наблюдаваната зависимост се свързва с прогресията на захарния диабет и нуждата от интензифициране на терапията във времето. Има данни, че системното инсулинолечение е свързано с по-бързо и по-добро

заздравяване на диабетните рани, но не намерихме друга информация за количественото влияние на броя антидиабетни медикаменти върху улцеративния риск.

Пациентите с диабетно стъпало бяха с по-високи стойности на левкоцити и СУЕ спрямо тези без това усложнение, което вероятно е поради по-голямата честота на възпалителните усложнения при хората с рани. Има данни, че при инфектирано диабетно стъпало и СУЕ ≥ 70 мм/ч обикновено се касае за остеомиелит. В нашето изследване се определи прагова стойност на СУЕ ≥ 15 мм/ч със задоволителна чувствителност и специфичност за идентифициране на пациентите с диабетни рани. Това е значително по-ниско от цитираното ниво при остеомиелит, вероятно поради факта, че при нашия първоначален подбор бяха изключени пациентите с тежки активни инфекции.

В заключение, настоящото проучване показа, че наред с доказаните рискови фактори за диабетно стъпало (като календарна възраст, давност на ЗД, завишени възпалителни маркери, реализирани други усложнения – диабетна нефропатия, диабетна ретинопатия), се установиха и нови предразполагащи състояния като наличието на менопауза, по-ниските ИТМ и количество мазнини в тялото, както и нуждата от прием на повече антидиабетни медикаменти. По-малкият брой компоненти на метаболитния синдром при пациентите с диабетни улцерации може да е част от „парадокса на обезитета“. Иновативно се доказа прагова стойност от ≥ 1.5 mg/mmol за отношението албумин/креатинин в урината, която е предиктивна за хората с диабетно стъпало, но е под диагностичната за диабетна нефропатия. Бяха идентифицирани дискриминативни нива и за други от базисните показатели с добра чувствителност и специфичност при разпознаване на хората с диабетни рани сред изследваната популация.

Анализ на неврологичните изследвания

Анализът на неврологичните фактори в настоящото проучване е разделен в 2 части – оценка на соматичната и на автономната невропатия.

От разгледаните методи за изследване на **соматичната невропатия** се установиха значимо по-високи NDS, MNSI, вибрационен праг и честота на нарушен вибрационен усет сред хората с диабетно стъпало спрямо тези без рани. Допълнително подразделихме групата без диабетно стъпало в 2 подгрупи – пациенти с новодиагностициран захарен диабет тип 2 и такива с многогодишен ЗД и вече установена ДПНП чрез ЕНГ. Стойностите за всички показатели прогресивно нарастваха от групата с новодиагностициран диабет през тази с многогодишен ЗД и ДН до пациентите с диабетно стъпало. Разликите между трите групи бяха сигнификантни за NDS батерията, част Б и общия сбор на MNSI, докато вибротезиометърът и част А от MNSI се оказаха по-ниско специфични. Последните бяха статистически различни само между хората с новооткрит ЗД и останалите 2 групи. Сходната дискриминативна стойност на NDS и част Б от MNSI вероятно е свързана с това, че включените в тях диагностични инструменти са почти идентични. Резултатите са с потвърдителен характер, тъй като предиктивната роля на тези изследвания по отношение на диабетната невропатия и улцеративния риск е анализирана и в предишни студии.

Според данните от вибротезиометъра, около 25% от хората с новооткрит ЗД в нашето изследване имаха нарушен вибрационен усет (праг ≥ 25 V) и следователно бяха с рисково стъпало. В литературата се посочва, че от 15 до 25% от хората с новооткрит захарен диабет имат признаци и/или симптоми на диабетна невропатия, като откриваемостта ѝ зависи от чувствителността на диагностичната методика. Цитираната сравнително висока честота на ДН в посочената група от нашето изследване вероятно се дължи на това, че е използван чувствителен количествен метод, както и поради факта, че при диагностицирането на ЗД включените индивиди са били с гликемична декомпенсация, наложила хоспитализацията им.

По литературни данни Мичиганският скринингов инструмент за невропатия се използва при търсене на невропатия при хората със ЗД тип 1 и тип 2, като няма единно становище по отношение на патологичната прагова стойност - едни автори посочват общ сбор ≥ 7, а други ≥ 4 точки . За NDS е установено, че ≥ 3 точки са диагностични за

ДПНП, а ≥ 6 точки – за стъпало с риск за улцерация. За нарушен вибрационният усет най-често се приема праг на сетивност ≥ 25 V, определен с биотезиометър.

Направихме ROC-анализ в изследваната популация с цел определяне на прагови стойности за същите показатели, които да разграничават хората с диабетно стъпало сред всички пациенти със ЗД. Получените резултати са сходни с цитираните в литературата, като иновативно беше определена прагова стойност за всяка от двете части на MNSI. С най-голяма площ под кривата беше част от Б от MNSI със стойност ≥ 5 точки, следвана от: NDS ≥ 6 точки, общ сбор MNSI ≥ 10 точки, част А от MNSI ≥ 5 точки и вибрационен праг ≥ 25 V. За последните 2 показателя чувствителността и специфичността бяха по-ниски, но също статистически сигнификантни.

В нашето проучване беше степенувано количественото влияние на всеки от тези показатели върху улцеративния риск, което е иновативно за българската популация. Най-голяма предиктивна стойност имаше NDS, непосредствено следван от част Б на MNSI. Всяка добавена точка при тях удвояваше риска за диабетна рана. Предиктивната стойност на останалите показатели намаляваше в следния ред: част А MNSI – 28%, общ сбор MNSI – 26%, вибротезиометър – 6%.

При разделяне на пациентите според наличието на диабетна ретинопатия се установи, че резултатите от всички използвани методи за оценка на соматичната невропатия са сигнификантно по-високи при хората с диабетна ретинопатия спрямо тези без. Иновативно се определи прагова стойност на NDS ≥ 6, която предсказва риска за развитие на диабетна ретинопатия с висока чувствителност и специфичност. Също така при корелационния анализ NDS беше в значима еднопосочна връзка с отношението албумин/креатинин в урината. Тези данни подкрепят схващането за паралелната еволюция на микросъдовите усложнения и техните сходни патогенетични механизми.

Допълнително в корелационния анализ се установи еднопосочна асоциация на резултатите от изследванията за соматичната невропатия с възрастта на пациентите и давността на диабета. Тези 2 фактора са доказани като рискови за ДН и в предишни изследвания. По-дългата експозиция на увреждащи фактори, акселерацията на дегенеративния синдром в хода на захарния диабет, нарушенията в метаболизма на

нервната клетка и забавения аксонален транспорт са само част от причините за наблюдаваните неврологични изменения във времето.

Артериалната хипертония е доказан рисков фактор за диабетна невропатия и се асоциира с промени в ЕНГ, повишен вибрационен праг, намалена дължина и гъстота на корнеалните нерви. Има данни, че приложението на АСЕ-инхибитори може да подобри нервната проводимост при хората със захарен диабет. Високото кръвно налягане увреждa невроните както директно, така и чрез засягане на Швановите клетки и кръвоносните съдове. Намери се подобна зависимост и в настоящето изследване. При подразделяне на пациентите според наличието на артериална хипертония се доказа сигнификантно по-висок брой точки на NDS в групата с високо артериално налягане спрямо тази с нормално. Беше определена нова прагова стойност на NDS ≥ 4, идентифицираща пациентите с артериална хипертония сред анализираната популация. При другите използвани неврологични изследвания също имаше тенденция за по-високи стойности сред хипертониците, но те не достигнаха статистическа значимост.

В заключение установихме, че в нашето изследване използваните методи за оценка на соматичната невропатия имат дискриминативна и предиктивна стойност по отношение на диабетните улцерации, но NDS и MNSI (част Б и общ сбор) бяха най-селективни. За първи път се оцени количественото влияние на всеки от показателите върху риска от развитие на диабетно стъпало при българска популация. Иновативно се определиха прагови стойности за двата компонента на MNSI поотделно, отличаващи пациентите с диабетно стъпало сред лицата със ЗД. Установи се, че ¼ от включените хоспитализирани български пациенти с новооткрит ЗД вече имат нарушен вибрационен усет. Доказаха се за първи път прагови стойности на NDS, които предсказват риска от диабетна ретинопатия и артериална хипертония с висока чувствителност и специфичност.

Автономната судомоторна дисфункция при хората със захарен диабет често е подценявана и не се диагностицира в ежедневната клинична практика, но тя има съществено влияние при възникването и еволюцията на диабетното стъпало. В нашето

проучване судомоторната невропатия беше изследвана количествено чрез автоматизирания апарат Судоскан. Това е сравнително нов метод, като ролята му при хора с диабетни рани е слабо проучена. Бяха разгледани различията в електрохимичната кожна проводимост на крайниците, процентната асиметрия между дясна и лява страна, както и рискът за кардиална автономна невропатия.

Сред включените в настоящия анализ лица тези с диабетно стъпало имаха по-ниска ЕКП на дланите и стъпалата, сравнено с хората без това усложнение. Процентната асиметрия в проводимостта на ръцете и краката, както и рискът от кардиална автономна невропатия бяха значимо по-високи при пациентите с диабетни рани. Нервните влакна, инервиращи екринните потни жлези на дланите и стъпалата, са тънки, немиелинизирани, тип С. По правило те се засягат рано в хода на невропатния процес, като има данни, че между 5% и 30% от хората с предиабет имат судомоторна невропатия. За разлика от повечето утвърдени методи за изследване на ДН, Судоскан има преимуществото да оценява състоянието на тънките автономни нервни влакна. Предвид на това, че диабетното стъпало е късно усложнение на ЗД и за да оценим ролята на различните Судоскан параметри в еволюцията на диабетните улцерации включихме група с предиабет към тази част на проучването. Хората със захарен диабет без диабетно стъпало отново подразделихме в 2 подгрупи (както при анализа на соматичната невропатия). При така получените 4 групи се установиха следните закономерности за судомоторните параметри. В своеобразния континуум предиабет, новооткрит ЗД, многогодишен ЗД с налична ДН, диабетно стъпало се запази тенденцията за намаляване на ЕКП на крайниците и увеличаване на асиметрията в проводимостта им, както и нарастване на риска за кардио-автономна невропатия. За да се анализира чувствителността на всеки показател се акцентира върху етапите, на които настъпват първите статистически значими различия между групите:

1. На прехода предиабет/новодиагностициран ЗД – ЕКП на стъпалата, асиметрия на стъпалата и риск за кардио-автономна невропатия
2. На прехода новодиагностициран ЗД/многогодишен ЗД с ДН – асиметрия на дланите

3. На прехода многогодишен ЗД с ДН/диабетно стъпало – ЕКП на дланите.

От изброените показатели с по-голямо значение при диабетното стъпало се доказаха ЕКП на стъпалата и асиметрията в проводимостта им, тъй като техните стойности се различаваха също между хората с диабетни рани и групата с многогодишен ЗД и ДН. ЕКП на дланите се прояви като късен маркер, но от друга страна селективен за лицата с диабетни рани. Рискът за кардиална невропатия беше сходен между трите групи с диабет, което определи значението му в нашето изследване като параметър, отличаващ пациентите с предиабет от тези със захарен диабет.

Ролята на Судоскан в диагностиката на периферната диабетна невропатия и при определяне на риска за кардиална автономна невропатия е доказана в предишни проучвания. Методът е с особена полза при откриването на ранните безсимптомни форми на диабетна невропатия. При изследване, проведено в Германия, Судоскан е използван като средство за оценка на невропатията на тънките влакна. Докладвано е, че при хората на интензифициран инсулинов режим се наблюдава подобрение в ЕКП на дланите и стъпалата в хода на инсулинолечението, а при тези на неинсулиново лечение – влошаване на Судоскан параметрите. Също така проводимостта на ръцете и краката е била значимо по-ниска при индивидите със захарен диабет тип 2, спрямо тази при лицата с тип 1. Други изследвания посочват, че ЕКП на стъпалата има предиктивна стойност по отношение на улцеративния риск при хората със ЗД, както и че асиметрията в проводимостта на ходилата се асоциира с наличието на диабетната невропатия. Но ролята на Судоскан асиметрията на стъпалата като дискриминативен и предиктивен фактор при диабетно стъпало е докладвана за първи път от нашия колектив. Тъй като диабетните рани обикновено се появяват асиметрично по ходилата, то този Судоскан показател може да е свързан с наблюдаваната латерализация. Судомоторната дисфункция на крайниците води до намалено овлажняване и еластицитет на кожата, което я прави суха и къслива. Създават се условия за образуване на фисури, които могат да станат входна врата за патогенни микроорганизми. Увеличава се рискът за възникване на рани и инфекции на дълбоките

тъкани. Намалената функция на потните и мастните жлези е свързана също със забавено зарастване на улцерациите.

В нашето изследване за първи път се направи оценка на количественото влияние и предиктивната стойност на отделните Судоскан параметри по отношение на диабетното стъпало. С най-голямо значение се доказа асиметрията на стъпалата, като нарастването ѝ с единица увеличава риска за възникване на рана с 11%. Показателят за кардиална автономна невропатия е свързан с 6% увеличение на вероятността за възникване на диабетно стъпало, а асиметрията на дланите – с 5%. По-високите стойности на ЕКП на стъпалата и дланите се доказаха като протективни фактори, съответно с 6% и 5% редукция на улцеративния риск.

Иновативно се определиха прагови стойности от ≥ 7.5 % асиметрия на стъпалата и ≤ 65 μS ЕКП на ходилата, които предсказват възникването на диабетно стъпало с висока чувствителност и специфичност.

При корелационен анализ се доказа връзка на Судоскан параметрите с резултатите от NDS, вибротезиометъра и MNSI. Най-силна асоциация се установи на тестовете за соматична невропатия с ЕКП и асиметрията на стъпалата. Вибротезиометърът и общият сбор от MNSI бяха в разнопосочна връзка с ЕКП на дланите, а NDS и MNSI – в еднопосочна с риска от кардиална автономна невропатия. Аналогични резултати са докладвани в китайска студия, включваща близо 400 лица и анализираща връзката на Судоскан с други методи за оценка на ДН при ЗД тип 2. В допълнение асиметрията на ходилата корелираше еднопосочно с възрастта на пациентите, давността на диабета и гликирания хемоглобин. Тези резултати са с потвърдителен характер, тъй като посочените фактори са с доказано значение при прогресията на диабетната полиневропатия.

В заключение, при настоящето проучване се анализира за първи път ролята на всички Судоскан параметри в континиума от предиабет през новодиагностициран ЗД, многогодишен ЗД с ДН до диабетно стъпало. С водеща дискриминативна и предиктивна стойност за улцеративния риск се доказа асиметрията в проводимостта на стъпалата. Бяха определени прагови стойности на Судоскан

показателите за отличаване на хората с диабетно стъпало сред изследваната популация, както и количественото им влияние върху вероятността за възникване на диабетни рани.

Анализ на съдовите фактори

Периферната артериална болест е ключов рисков фактор при диабетно стъпало, свързан с по-висока честота на ампутации и смъртност. При оценката ѝ в нашето изследване използвахме индексите глезен/мишница и палец/мишница. Допълнително анализирахме съдовия риск чрез показателите дебелината на интима-медиа слоя на общата каротидна артерия, честота на каротидните плаки, CAVI-базирани артериална ригидност и съдова възраст.

Сред пациентите с диабетно стъпало индексите за оценка на кръвотока в долните крайници бяха значимо по-ниски и респективно честотата на ПАБ беше по-висока в сравнение с диабетиците без това усложнение. Според ИГМ - 60%, а според ИПМ - 90%, от включените лица с диабетни рани имаха някаква форма на артериална недостатъчност. По литературни данни при използване на ИГМ при около 50% от хората с диабетно стъпало се доказва ПАБ. Установеното по-високо ниво в нашето изследване може да е свързано с нарастващата честотата на сърдечно-съдовите заболявания и липсата на актуални данни от голямо проучване по темата. Очертаната тенденция предполага, че значението на исхемичната компонента при диабетно стъпало ще нараства спрямо невропатната, превръщайки диабетното стъпало в предимно сърдечно-съдово заболяване. Някои автори предлагат дори диабетното стъпало с и без периферна артериална болест да се разглеждат като отделни състояния, тъй като те имат различни предиктори за заздравяване на раните и предполагат различен клиничен подход .

В нашето изследване сред хората със захарен диабет индексът палец/мишница се доказа като по-чувствителния показател за откриване на ПАБ. Това е установено и в други проучвания и се предполага, че е свързано с това, че ИПМ се влияе по-малко от

медиокалцинозата на артериалната стена. ИПМ също така корелира в по-голяма степен с албуминурията и гломерулната филтрация при ЗД, сравнено с ИГМ. В шведски анализ се докладва, че сред пациенти със захарен диабет тип 2 без диабетни рани 22% имат патологична стойност на ИПМ, което е съпоставимо с нашите данни.

При ROC-анализ ИПМ имаше по-голям площ под кривата от ИГМ. За първи път се определи прагова стойност на ИПМ ≤ 0.57 с висока чувствителност и специфичност при идентифициране на пациентите с диабетно стъпало. Очаквано тя е по-ниска от прага за ПАБ, тъй като тъканната деструкция на стъпалата е характерна за напредналите стадий на артериална недостатъчност. За ИГМ също се намери сигнификантна прагова стойност за диабетно стъпало ≤ 1.03. Тя беше по-висока от утвърдения критерий за ПАБ, но с по-ниска чувствителност и специфичност. Това може да е поради факта, че както стойности под <0.9, така и >1.3 са патологични, което допълнително разсейва дискриминативната способност на метода.

В поданализ на нашето проучване се установи, че хората с патологични стойности на ИГМ са в по-голям процент мъже, по-често са с нарушен вибрационен усет и имат 3 пъти по-висока честота на диабетна нефропатия, спрямо тези с нормални стойности на индекса. Нямаше съществена разлика в честотата на метаболитния синдром според категорията на ИГМ. Половите различия могат да се дължат на това, че сърдечно-съдовите събития при жените настъпват средно около 10 години по-късно, отколкото при мъжете, а средната възраст на включените пациенти попадаше в диапазона на проява на тази разлика. Също така по-голямата част от хората с диабетно стъпало в нашето проучване бяха мъже и те имаха по-често отклонения в ИГМ. Другите 2 зависимости показват връзката между ПАБ и микросъдовите усложнения. Албуминурията е доказан сърдечно-съдов фактор при хората със захарен диабет, като наличието ѝ е признак на ендотелна дисфункция, хронично нискостепенно възпаление и повишена екстравазация на макромолекули през капилярната мрежа. Има данни, че при съчетанието на микро- и макросъдова болест, честотата на ампутациите значимо нараства, което е ключово за хората с диабетни рани.

Дебелината на интима-медиа слоя на общата каротидна артерия и процентът плаки в нея бяха значимо по-големи сред пациентите с диабетни рани, в сравнение с тези без. Според съвременните препоръки при определяне на сърдечно-съдовия риск фокусът се поставя върху наличието и площта на плаки в каротидната артерия, а не върху дебелината на вътрешния ѝ слой. Има проучване, което доказва, че при хора с диабетно стъпало интима-медиа слоят и плаките на каротидната артерия могат да се ползват като сурогатен маркер за периферна артериална болест. В нашето изследване тези параметри имаха силна предиктивна стойност по отношение на диабетното стъпало, като само наличието на каротидна плака увеличаваше улцеративния риск над 11 пъти.

Допълнително при подразделяне на изследваните лица според наличието на каротидни плаки се установи сходно полово разпределение. Артериалната хипертония е доказан сърдечно-съдов рисков фактор, като наличието ѝ в комбинация със захарен диабет тип 2 беше свързано със сигнификантно по-голям процент каротидни плаки при изследваните лица. Тези наблюдения са потвърдени и в други студии, подчертаващи преципитиращия ефект на ЗД върху развитието на атеросклерозата. Установи се връзка също с микросъдовите усложнения, като пациентите с каротидни плаки имаха 4 пъти по-висока честота на диабетна ретинопатия. Асоциацията ѝ с плаките на каротидната артерия е подробно анализирана в актуален обзор, който заключва, че при наличие на диабетна ретинопатия засегнатото лице би следвало да се скринира активно за каротидна болест и обратното.

Последният аспект от съдовите фактори, който беше разгледан, е артериалната ригидност, определена чрез CAVI. Сред изследваните лица с диабетни рани CAVI индексът беше значимо по-висок спрямо хората без това усложнение. Автоматично изчислената съдова възраст показа тенденция към по-високи стойности при пациентите с улцерации, но разликата с другата група не достигна статистическа значимост. Има изследване, в което се съобщава, че артериалната ригидност и ендотелната дисфункция са независими предиктори за диабетно стъпало, но в този анализ е използван така нареченият Augmentation Index, който се влияе от артериалното налягане. В други студии е доказана корелацията на CAVI с показатели за периферна невропатия,

артериална недостатъчност и макроваскуларен риск. Но данни за ролята на CAVI при диабетно стъпало се докладват за първи път в настоящото изследване. Връзката на този показател с улцеративния риск е още едно доказателство за нарастващата роля на съдовите фактори при диабетното стъпало.

При корелационния анализ се демонстрира асоциацията на съдовите фактори както помежду им, така и с антропометрични, лабораторни и неврологични показатели. Възпалителните маркери (левкоцитен брой и/или СУЕ) корелираха с всички съдови изследвания, което вероятно е свързано с хроничното нискостепенно възпаление, участващо в патогенезата на атеросклерозата. От показателите за ПАБ направи впечатление, че ИПМ се асоциираше с много повече количествени параметри в сравнение с ИГМ, което го утвърждава като по-чувствителен показател в нашето проучване. CAVI беше в обратна корелация с ИТМ. В голяма японска студия е докладвана подобна асоциация при здрави лица, като е предположено, че натрупването на мастна тъкан води да намаляване на артериалната ригидност. При хора със захарен диабет такава зависимост не е публикувана, като вероятно тя също е част от така наречения „парадокс на обезитета“. В друго японско проучване се докладва пък покачване на CAVI след редукция на теглото, като авторите приемат, че зависимостта е свързана предимно с намаляването на висцералната мастна тъкан. Това предполага, че не ИТМ, а по-скоро телесният състав е фактор при артериалната ригидност. В нашето проучване се намери също еднопосочна корелация на CAVI с дебелината на каротидната интима-медиа, което демонстрира връзката между морфологичните и функционалните съдови параметри. Подобна закономерност е докладвана в литературата, но при пациенти на хрониохемодиализа без захарен диабет. При изследваната популация бяха установени корелации на съдовите фактори и с изследванията за соматична и автономна невропатия. Най-много асоциации се доказаха за дебелината на интима-медиа слоя, ИПМ и CAVI, което е пример за тясната връзка между микро- и макросъдовия дегенеративен синдром.

Обобщено, в тази част на проучването са представени актуални данни за честотата на ПАБ според ИГМ и ИПМ в българска популация пациенти с

диабетно стъпало. ИПМ се доказа като по-чувствителния показател и иновативно се определи негово прагово ниво с висока чувствителност и специфичност при идентифициране на хората с диабетно стъпало. Доказа се предиктивната стойност на изследваните каротидни параметри и количественото им влияние върху улцеративния риск. Иновативно се представи ролята на CAVI като сигнификантен параметър при хората с диабетни рани. Изложените данни в корелационния анализ са в подкрепа на зараждащата се идея за първостепенното значение на съдовите фактори в патогенезата на диабетното стъпало и са сериозен аргумент за отнасянето му към категорията на сърдечно-съдовите заболявания.

Анализ на резултатите от изследваните биомаркери

Търсенето на надеждни биомаркери за предсказване и ранно откриване на диабетното стъпало е обект на голям научен интерес, но все още има множество неизяснени фактори. По-задълбоченото им изследване е оправдано поради голямото значение на първичната профилактика при това усложнение.

При анализа на първите 3 биомаркера (Цистатин Ц, Васпин и Тромбоксан А2) в нашето проучване не установихме сигнификантна разлика между хората без и с диабетно стъпало. Но при подразделяне на пациентите според давността на диабета и наличието на усложнения се доказа значимо по-високо ниво на **Цистатин Ц** сред лицата с усложнен многогодишен ЗД тип 2 спрямо тези с новооткрит диабет. Има данни в литературата, че Цистатин Ц може да се използва като ранен маркер за диабетна нефропатия, тъй като отразява както намалението на гломерулната филтрация, така и покачването на албуминурията. Високите нива на този маркер се свързват също с повишен риск за диабетно стъпало и по-трудно зарастване на раните. Определената прагова стойност на Цистатин Ц за диференциране на хората с усложнен ЗД в изследваната популация имаше сравнително ниски чувствителност и специфичност. Установи се корелация на този маркер с дебелината на интима-медиа слоя на каротидната артерия. Това вероятно е свързано с доказаната роля на Цистатин Ц като

предиктивен фактор при сърдечно-съдови заболявания. Намерените еднопосочни асоциации на биомаркера с възрастта, давността на диабета, ИТМ и Судоскан асиметрията на дланите потвърждават резултатите на други проучвания.

По отношение на **Васпин** се доказа значимо по-ниско ниво сред изследваните лица с артериална хипертония, спрямо тези без. Резултатът е с потвърдителен характер, като е установено, че този маркер е свързан с намаляване на периферното съдово ремоделиране чрез вероятните му антиоксидантни и противовъзпалителни свойства. Има и други студии, определящи протективните сърдечно-съдови ефекти на Васпина – при каротидни стенози, исхемична болест на сърцето, остър инсулт.

При изследването на останалите 6 биомаркера (Оментин-1, Хемерин, Висфатин, Retinol Binding Protein-4, Ендотелин-1, Интерлевкин-18) се установиха сигнификантни разлики за 3 от тях между хората без и с диабетно стъпало: индивидите с диабетни рани имаха по-високи нива на Оментин-1 и Ендотелин-1, както и по-ниски на Хемерин спрямо тези без това усложнение.

По отношение на **Хемерин** не намерихме друго изследване в литературата, което да анализира връзката му с диабетното стъпало. Разликите между двете групи по този показател останаха сигнификантни и след елиминиране на влиянието от потенциалните интерфериращи фактори. Установено е, че по-високите нива на този адипокин се асоциират с по-голяма честота на диабетна нефропатия и ретинопатия. Повишени стойности на Хемерин са докладвани и при хора със затлъстяване и при такива с новооткрит захарен диабет спрямо контроли. Повечето публикувани данни за този маркер сочат, че високите му нива са свързани с неблагоприятни ефекти. Установената от нас зависимост при диабетно стъпало е в подкрепа на това, че вероятно кривата на здравния риск е J-образна, като понижените стойности също са рискови. Предполагаемите механизми, които свързват Хемерина с наблюдаваните асоциации, се реализират чрез участието му в имунната регулация и възпалението. Тяхната дисфункция е ключова в патогенезата на диабетното стъпало.

Данните за **Оментин-1** при диабетно стъпало също са иновативни и не са докладвани до момента в друг анализ. Този адипокин се секретира предимно от висцералната

мастна тъкан и повечето проучвания го определят като протективен за развитието на атеросклероза. В голям международен метаанализ са докладвани по-ниски нива на Оментин-1 при лица с гестационен диабет и ЗД тип 2, сравнено с такива без въглехидратни нарушения. Предполага се, че тази молекула има инсулино-очувствяващи свойства. В нашето проучване, отчитайки произхода на адипокина, установихме, че изследваните групи не се различаваха по биоимпедансно определения индекс на висцерална мастна тъкан. Въпреки по-ниските ИТМ и общо количество мазнини при хората с диабетни рани, те имаха значимо по-високи нива на Оментин-1 в серума. Допълнително той се доказа като предиктивен фактор по отношение на улцеративния риск. Тези факти са в подкрепа на потенциалната патогенетична роля на Оментин-1 при диабетно стъпало. Niersmann и съавтори докладват, че високите нива на този маркер се свързват с повишен сърдечно-съдов риск при хора със ЗД, което е в подкрепа на наблюденията ни за ролята на съдовите фактори при диабетното стъпало. В тази връзка при допълнителен анализ доказахме значимо по-високи нива на Оментин-1 при хората с каротидни плаки, както и при тези с патологични стойности на ИПМ (TBI), сравнено с лицата съответно без плаки и без ПАБ. Проучване, проведено в Южна Корея пък докладва, че хората с плаки в каротидните артерии имат по-ниски серумни стойности на Оментин-1, но не всички включени лица са били със ЗД, както и не е имало хора с диабетни рани. Следователно появата на улцерации при хора с диабет може да е свързано с диаметрална промяна в нивата на адипокина. Данните за асоциацията му с ИПМ се докладват за първи път. В нашето изследване установихме също връзка между серумните концентрации на Оментин-1 и микросъдовите усложнения. Пациентите с диабетна нефропатия и диабетна ретинопатия имаха по-високи нива на този биомаркер, сравнено с лицата без споменатите усложнения. Анализираният адипокин също така корелираше еднопосочно със Судоскан-изчисления риск за кардиална автономна невропатия и разнопосочно с ЕКП на дланите. По литературни данни са докладвани по-ниски нива на Оментин-1 при немска популация пациенти с диабетна сензо-моторна полиневропатия, но отново не са били включени лица с диабетно стъпало. Нашият извод е, че високите нива на Оментин-1 имат

отношение както към макро-, така и към микросъдовите усложнения при изследваните лица със захарен диабет.

Ендотелин-1 (ET-1) не спада към групата на адипокините, а е мощен локален вазоконстриктор. Все повече проучвания намират различни корелации със системните му нива, но нашето изследване е първото със значими резултати в областта на диабетното стъпало. Освен доказаните по-високи нива в групата с диабетни рани спрямо тази без, определихме и значима прагова стойност на биомаркера при идентифицирането на лицата с това усложнение сред изследваната популация (≥5.5 pg/ml). От всички изследвани биомаркери Ендотелин-1 имаше най-силно и значимо количествено влияние върху улцеративния риск. Всяко негово увеличение с 1 pg/ml беше свързано с 27% по-висока вероятност за развитие на диабетна рана. В допълнителен анализ се доказаха по-високи нива на ET-1 сред пациентите с патологични стойности на ИПМ (TBI) и сред тези с каротидни плаки, в сравнение с хората без тези отклонения. Установените резултати са в съответствие с публикувани данни, сочещи повишени концентрации на анализирания биомаркер при периферна артериална болест и при хора с риск от инсулт. Ендотелин-1 имаше връзка и с микросъдовите усложнения – неговите нива бяха по-високи при лицата с диабетна ретинопатия спрямо тези без това усложнение. Биомаркерът също така беше в значима права корелация с левкоцитния брой, NDS, Судоскан асиметрията на стъпалата и CAVI-базираната съдова възраст, както и в обратна с – ЕКП на стъпалата и ИГМ. Ролята на този вазоконстриктор при диабетната микроангиопатия е анализирана и в предишни студии, като се предполага, че той засилва ендотелната дисфункция, инсулиновата резистентност, оксидативния стрес, цитокиновата продукция, клетъчната пролиферация и апоптоза. Асоциацията на изследвания показател с възпалителните маркери може да е свързана с хроничното нискостепенно възпаление при атерогенезата. Като цяло представените данни за ET-1 в нашето изследване са вероятно част от биохимичното измерение на установената висока честота на периферна макро- и микросъдова болест сред хората с диабетно стъпало.

При другите включени биомаркери не се намериха значими разлики според наличието на диабетно стъпало, но част от тях бяха асоциирани с диабетните усложнения, имащи отношение към улцеративния риск. С най-много сигнификантни зависимости беше **Интерлевкин-18 (IL-18)**. Някои автори условно го класифицират към групата на адипокините, тъй като част от циркулиращата му фракция се произвежда в мастната тъкан. На него се преписват предимно проатерогенни свойства. В нашето изследване този биомаркер беше по-висок при хората с диабетна нефропатия спрямо тези без, което е в съответствие с публикувани данни, доказващи връзката му с прогресията на това диабетно усложнение. Позитивната корелация между IL-18 и Цистатин Ц в нашето проучване е в подкрепа на тези наблюдения. При пациентите с нарушен вибрационен усет нивата на IL-18 също бяха завишени спрямо лицата със запазен праг на сетивност, което вероятно е свързано с паралелното развитие на микросъдовите увреждания. Намерената асоциация с аспект на диабетната невропатия (нарушен вибрационен усет) е нова информация за този биомаркер. Доказа се връзката му и с макросъдовите фактори – IL-18 беше в относително високи концентрации сред пациентите с патологични стойности на ИГМ и също така корелираше позитивно с дебелината на интима-медиа слоя на общата каротидна артерия. В предишни студии е докладвана ролята му при прогресията на атеросклерозата сред хората с повишен сърдечно-съдов риск. Наличните до момента данни са основание за по-задълбочено и обширно изследване на този маркер в бъдещи проучвания.

Retinol Binding Protein-4 (RBP-4) е адипокин, за който установихме повишени нива сред включените пациенти с патологична стойност на ИПМ (TBI), спрямо тези с нормални нива. Повечето публикувани студии за RBP-4 описват връзката му с инсулиновата резистентност и риска от въглехидратни нарушения . Има данни също, че води до ускорено развитие на атеросклерозата и серумните му концентрации са по-високи при хора с коронарна болест. Асоциацията на RBP-4 с периферната артериална болест се докладва за първи път в нашето изследване.

Установените по-високи нива на адипокина **Висфатин** при изследваните лица с метаболитен синдром е в потвърждение с предишни проучвания по темата, които

доказват ролята му при развитието на инсулинова резистентност, затлъстяване и захарен диабет тип 2.

В заключение, установи се сигнификантно по-висока стойност на Цистатин Ц сред хората с усложнен многогодишен ЗД, спрямо лицата с новооткрит захарен диабет. За първи път се доказаха различни нива на Хемерин, Оментин-1 и Ендотелин-1 според наличието на диабетно стъпало. Допълнително за Оментин-1 и Ендотелин-1 се разкри ролята им като значими фактори при макро- и микросъдовите усложнения. Асоциацията на Оментин-1 с ПАБ се установява за първи път в нашето изследване. ЕТ-1 имаше най-силно количествено влияние и предиктивна стойност за улцеративния риск от всички анализирани биомаркери, като за него се определи и значима прагова стойност по този показател (≥5.5 pg/ml). За някои от другите адипокини се докладваха иновативни асоциации: на IL-18 с нарушения вибрационен усет и на RBP-4 с ПАБ. Биохимичните фактори, имащи отношение към съдовия риск, бяха най-силно свързани с развитието на диабетно стъпало.

Анализ на проспективното проучване

В обсервационното проучване бяха проследени по-голямата част от включените лица със захарен диабет по отношение на настъпилата 5-годишна обща смъртност. Установи се, че **процентът починали пациенти в групата с диабетно стъпало (36.4%) е над 3 пъти по-висок, спрямо този при хората без това усложнение (10.26%)**. Разликата беше силно сигнификантна. По литературни данни 5-годишната смъртност при лицата с диабетни улцерации варира от 24 до 44% според площта на раната, наличието на ПАБ, периферна невропатия, инфекция, анамнеза за преживяна ампутация. Хората с исхемични рани имат по-висока смъртност спрямо тези с невропатни или невро-исхемични. Нашите данни са съответни на докладваните в литературата, като голяма част от включените лица имаха периферна артериална болест**.** Това е поредното доказателство за ключовото ѝ значение за прогнозата на раната, крайника и живота на

засегнатия човек. Предвид на представените данни за съдовия статус при хората с диабетно стъпало и това, че повечето пациенти със ЗД умират от миокарден инфаркт или мозъчен инсулт, вероятно смъртността в нашето изследване се припокрива в голяма степен със сърдечно-съдовата смъртност.

В последващите анализи проследените лица бяха разделени според настъпилата 5-годишна обща смъртност. При сравняване на базисните характеристики очаквано се установи, че починалите лица са били по-възрастни и с по-голяма давност на захарния диабет, в сравнение с преживелите. Тези фактори, наред с мъжкия пол, тютюнопушенето и хроничното бъбречно заболяване, са доказани предиктори за смъртност при захарен диабет. Тенденцията за половото различие между двете групи се набеляза и в нашето проучване, но не достигна статистическа значимост. Починалите лица имаха 2 пъти по-висока честота на диабетна нефропатия и 2.5 пъти по-висока честотата на ретинопатия при изходното изследване, сравнено с преживелите пациенти. Установи се, че наличието на всяко от тези две усложнения увеличава риска за смъртност над 5 пъти, като водещо значение имаше нефропатията. Тези резултати също са с потвърдителен характер и показват общите механизми в развитието на микро- и макросъдовата болест.

Наред с другите микросъдови усложнения диабетната невропатия също се асоцииране с по-висока смъртност. Направи впечатление, че повечето от използваните неврологични методи за изследване (вибротезиометър, общ сбор на MNSI, ЕКП на длани и стъпала, Судоскан асиметрия на стъпалата и риск за кардиална автономна невропатия) при изходната оценка имаха сигнификантно по-патологични стойности сред починалите лица, спрямо живите. Вероятно наблюдаваната закономерност се дължи на общите рискови фактори между микро-, макросъдовите усложнения и по-ранната смърт при ЗД – напреднала възраст, голяма давност на диабета, лош гликемичен контрол, артериална хипертония, дислипидемия, албуминурия. В различни студии е доказано, че наличието и влошаването на диабетната невропатия при хората със ЗД тип 2 е свързано с по-висока смъртност. Повечето публикации по темата сочат, че по отношение продължителността на живота най-голямо значение има кардиалната

автономна невропатия, оценена чрез вариабилността на сърдечната честота, RR-интервала, QT-дисперсията, QT-интервала. Тази форма на невропатия е асоциирана с по-висока честотата на внезапна сърдечна смърт. **Но не намерихме други данни съпоставящи изследваните от нас неврологични показатели с 5-годишната обща смъртност**. Също така, **иновативно направихме количествено степенуване на влиянието от изброените методи върху поставената крайна точка**. Всички стойности бяха сигнификантни, като **най-силен ефект имаше нарушеният вибрационен усет (праг на сетивност ≥ 25 V), който се свързваше с над 5 пъти по-висок риск за смърт**. За изследваните показатели се определиха и сигнификантни прагови стойности, предсказващи 5-годишната обща смъртност, като те бяха очаквано по-патологични от тези при идентифициране на вероятността от диабетна улцерация:

- Судоскан асиметрията на стъпалата ≥ 8.5 % (спрямо ≥ 7.5 % за улцеративен риск)
- Биотезиометър - вибрационен праг ≥ 29 V (спрямо ≥ 25 V за улцеративен риск)
- ЕКП на дланите ≤ 42μS (спрямо ≤49 μS за улцеративен риск)
- ЕКП на стъпалата ≤ 62μS (спрямо ≤65 μS за улцеративен риск)

Последните 2 стойности бяха със сравнително ниска специфичност, но направи впечатление, че в регресионния модел ЕКП на дланите е с по-силно количествено влияние върху 5-годишната обща смъртност спрямо ЕКП на стъпалата. При улцеративния риск е обратното. Като цяло, Судоскан параметрите на ръцете (ЕКП и асиметрия) са с потенциал за по-задълбочени изследвания в насока търсене на неразкрити асоциации със захарния диабет и неговите усложнения.

При сравняване на резултатите от съдовите изследвания се установи сигнификантна разлика единствено за дебелината на интима-медиа слоя (IMT) на общата каротидна артерия. Тя беше по-висока при починалите лица спрямо преживелите. Това е установено и в предишни проучвания, които докладват, че този параметър се асоциира с повишена обща и сърдечно-съдова смъртност. Допълнително в нашето изследване се доказа, че по-голямата дебелина на IMT се свърза с до 20 пъти по-висок риск за 5-

годишна обща смъртност (спрямо 11.5 пъти при определяне на улцеративния риск). Въпреки че фокусът на актуалните международни кардиологични препоръки е върху площта и наличието на каротидни плаки, изглежда, че при захарен диабет ІМТ е също важен показател с голяма дискриминативна и предиктивна стойност.

По литературни данни при хора без и със захарен диабет и патологични стойности на ИГМ (ABI) и ИПМ (TBI) се наблюдава по-висока сърдечно-съдова смъртност спрямо лицата с нормални стойности по тези показатели. В проведения от нас анализ се потвърди тази тенденция, но тя не достигна статистическа значимост.

Анализът на биомаркерите по отношение на смъртността доказа, че **починалите пациенти са имали значимо по-ниски изходни стойности на Хемерин спрямо живите**. Тези данни се докладват за първи път в литературата и предполагат участието на този адипокин не само в патогенезата на диабетното стъпало, но и при 5-годишната обща смъртност на хората със ЗД. Средните нивата на Хемерин в нашето проучване са още по-ниски спрямо тези при лицата с диабетни рани, което предполага линейна зависимост между серумната концентрация на този биомаркер и здравния риск. В съответствие с нашите резултати е немско проучване, което установява, че ниските нива на Хемерин (<87 ng/ml) при хора с чернодробна цироза се свързват с повишена смъртност и по-честа нужда от чернодробна трансплантация. Но при популация със захарен диабет не е провеждан подобен анализ.

В заключение, при нашето лонгитудинално изследване освен потвърдителните резултати, имаше и иновативни приноси като връзката на неврологичните изследвания с 5-годишната обща смъртност, определяне на количественото им влияние в това събитие и посочване на значими техни прагови стойности. Асоциацията на по-ниските нива на Хемерин със смъртността може да бъде основа за бъдещи проучвания, с цел внедряването на този биомаркер като ранен рисков показател при хората със захарен диабет тип 2.

На база всички изложени по-горе резултати изготвихме комплексен клиничен алгоритъм за подпомагане на лекуващия екип в оценката на рисковото стъпало при хората със захарен диабет тип 2 **(Фигура 7)**:

Захарен диабет тип 2 + поне 3 от следните точки:

- Давност на диабета ≥ 7 години
- Прием на ≥ 3 антидиабетни медикамента
- Мъж ≥ 60 години или жена в менопауза
- СУЕ ≥ 15 мм/ч
- Албумин/креатинин в урината ≥ 1.5 mg/mmol
- MNSI A ≥ 5 точки

НЕ → **ОПЛ**: Контрол след 1 година

ДА

Поне 2 от следните точки:

- MNSI Б ≥ 5 точки / NDS ≥ 6 точки
- MNSI общ сбор ≥ 10 точки
- Налична диабетна ретинопатия
- С плака на каротидните артерии

НЕ → **Амбулаторен специалист**: Контрол след 6 месеца

ДА

Поне 2 от следните точки:

- СС асиметрия стъпала ≥ 7.5% или ЕКП стъпала ≤ 65 μS
- ИПМ (TBI) ≤ 0.6
- Вибрационен праг, определен с биотезиометър ≥ 25 V
- Ендотелин-1 ≥ 5.5 pg/ml

НЕ → **Болница за специализирана диагностика и лечение**: Контрол след 3 месеца

ДА

АКО

Поне 1 от следните точки е валидна:

- СС асиметрия стъпала ≥ 8.5% или ЕКП стъпала ≤ 62 μS
- Вибрационен праг, определен с вибротезиометър ≥ 30 V

ДА → **Насочване към специализиран център за превенция и лечение на диабетно стъпало**

Да се изследва серумен Хемерин и да се насочи за цялостна оценка на сърдечно-съдовия риск

Фигура 7. Примерен клиничен алгоритъм за оценка на рисково стъпало при хора със захарен диабет тип 2

MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument; СС – Судоскан; ЕКП – Електрохимична кожна проводимост; ИПМ – индекс палец/мишница

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличаващата се честота на захарния диабет и растящата ефективност на лечението му са свързани и с изява на повече негови усложнения. Диабетното стъпало е сред най-тежките от тях, водещо до повишена инвалидизация и смъртност на засегнатите лица. От друга страна, то е потенциално предотвратимо при прилагане на адекватна и навременна превенция. Развитието на диабетното стъпало се обуславя от множество фактори, но не всички от тях са напълно изяснени. Това налага търсенето на нови методи за ранно определяне на риска от това усложнение и внедряването им в ежедневната клинична практика.

Диабетната рана е основна характеристика на диабетното стъпало и затова нашето изследване се фокусира върху търсенето на дискриминативни и предиктивни фактори за развитието ѝ при хора със захарен диабет тип 2. При оптимални условия е необходим мултидисциплинарен екип в подхода към това усложнение. Затова извършихме комплексен анализ на улцеративния риск, използвайки някои традиционни и иновативни неврологични, съдови и биохимични показатели. Още сред базисните характеристики се разкри новата роля на менопаузата при жените и приемът на повече антидиабетни медикаменти като предразполагащи фактори за възникването на диабетни рани. Направи впечатление също, че диабетното стъпало се вписваше в „парадокса на обезитета“, като в нашето проучване образуването на улцерации беше присъщо за „по-слабите“ хора със захарен диабет тип 2. Това наблюдение повдигна въпроса за молекулните механизми на наблюдаваната асоциация и влиянието на мастната тъкан върху улцеративния риск чрез произвежданите от нея адипокини.

Надгради се информацията за отношението на судомоторната невропатия към диабетното стъпало. За първи път се описа ролята на Судоскан асиметрията на стъпалата като дискриминативен и предиктивен показател за диабетни рани. Сред използваните методи за оценка на соматичната и автономната невропатия се установи нова тяхна асоциация с 5-годишната обща смъртност. Изведени бяха значими прагови

стойности за използваните методи с добра чувствителност и специфичност по тази крайна точка, като най-силно влияние имаше нарушеният вибрационен усет.

Анализът на съдовите фактори постави хипотезата за съвременния облик на диабетното стъпало като потенциално сърдечно-съдово заболяване. Установи се изключително висока честота на периферната артериална болест при лицата с диабетни рани, както и множество значими корелации на резултатите от съдовите изследвания с антропометрични, лабораторни, неврологични и биохимични показатели. Докладвани са нови данни за артериалната ригидност, определена чрез CAVI метода, при пациентите с диабетни улцерации. Тенденцията при заболеваемостта в икономически развитите страни предполага все по-значимо място на макросъдовата болест в патогенезата на диабетното стъпало.

Данните за изследваните биомаркери разкри иновативната роля на серумния Оментин-1 и циркулиращата фракция на Ендотелин-1 за улцеративния риск, макро- и микросъдовата болест. За първи път се доказа, че по-ниските изходни нива на Хемерин се свързват както с по-висока честотата на диабетни рани, така и с увеличена 5-годишна обща смъртност при хора със захарен диабет тип 2.

Извършеният комплексен анализ в настоящия дисертационен труд е с основна цел да внесе актуални и нови данни за диабетното стъпало сред българската популация със захарен диабет тип 2. Получените резултати и изводи могат да се използват за подобряване на подхода към проблема в клиничната практика, както и да бъдат основа за бъдещи по-задълбочени научни изследвания.

VII. ИЗВОДИ

1. Хората със захарен диабет тип 2 и диабетни рани имат по-нисък ИТМ, брой компоненти на метаболитния синдром и по-малко количество мазнини в тялото спрямо тези без улцерации. Това усложнение се вписва в „парадокса на обезитета“.

2. Настъпването на менопаузата при жените, нуждата от прием на повече от 3 антидиабетни медикамента и отношението албумин/креатинин в урината над 1.5 mg/mmol трябва да се приемат като маркери за повишен улцеративен риск при лицата със захарен диабет тип 2.

3. NDS и MNSI са подходящи инструменти както за скрининг на диабетна невропатия, така и за откриване на рисково стъпало за улцерации при хора със захарен диабет тип 2. NDS се доказа като иновативен предиктивен показател за диабетна ретинопатия и артериална хипертония с прагови стойности съответно ≥ 6 и ≥ 4 точки.

4. Судоскан асиметрията в кожната проводимост на стъпалата над 7.5 % има най-добра дискриминативна и предиктивна стойност за ранно идентифициране на улцеративния риск при ЗД тип 2 измежду всички изследвани параметри на судомоторната функция.

5. Вибрационен праг, определен чрез биотезиометър, над 29 V, Судоскан асиметрия на стъпалата над 8.5 % и ЕКП на стъпалата под 62 μS поотделно се асоциират с повишена 5-годишна обща смъртност при хора със захарен диабет тип 2.

6. Макросъдовата болест има нарастващо значение в патогенезата на диабетното стъпало, като наличието на рана може да се приеме за еквивалент на сърдечно-съдов рисков фактор. Разпространението на артериалната недостатъчност на долните крайници при хората с диабетни улцерации вероятно е по-високо от докладваното в литературата поради наличието на значим процент субклинични

и олигосимптомни форми. Използването на чувствителен метод за скрининг - като индекс палец/мишница (toe/brachial index), намалява процента недиагностицирани случаи. Стойности на TBI под 0.57 при лица със захарен диабет тип 2 са със силна предиктивна стойност по отношение възникването на улцерации.

7. Каротидните параметри (наличието на плаки, по-голямата дебелина на интима медиа слоя - IMT) и напредващата артериална ригидност (определена чрез CAVI) са значими рискови фактори при диабетно стъпало.

8. Значение за развитието на диабетни рани има не само количеството мастна тъкан, но и концентрацията на произвежданите от нея адипокини. По-ниските нива на Хемерин и по-високите на Оментин-1 се асоциират с повишен улцеративен риск.

9. Понижените изходни концентрации на Хемерин са свързани и с увеличен риск за 5-годишна обща смъртност.

10. По-високите серумни стойности на Ендотелин-1 са предиктивни за развитието на диабетно стъпало, като може да се използва прагова стойност ≥ 5.5 pg/ml за прогнозиране настъпването на това усложнение.

VIII. СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ

I. *Според приоритетния си характер приносите могат да бъдат разгледани като такива*

<u>В световен мащаб</u>:

1. За първи път се анализира ролята на серумните Ендотелин-1, Оментин-1 и Хемерин при диабетно стъпало.
2. Анализира се връзката между серумните нивата на адипокините и 5-годишната обща смъртност при хора със захарен диабет тип 2 без и с диабетно стъпало.
3. Направи се оценка на Судоскан параметрите в континиума от предиабет през новооткрит захарен диабет, многогодишен захарен диабет с установена диабетна невропатия до диабетно стъпало.
4. В проследяващо проучване се анализира предиктивната стойност на методи за оценка на соматичната и автономната невропатия по отношение на 5-годишната обща смъртност при лица със захарен диабет тип 2 без и с диабетни рани.
5. Изследва се влиянието на каротидните параметри и CAVI-базираната артериална ригидност върху риска от възникване на улцерации при хора със захарен диабет тип 2.

В национален мащаб:

1. За първи път се прави комплексно изследване върху влиянието на неврологични, съдови и биохимични фактори по отношение развитието на диабетно стъпало сред българска популация със ЗД тип 2.
2. Извърши се количествено степенуване на предиктивната стойност на скринингови неврологични методи по отношение на риска от възникване на диабетна улцерация при лица със ЗД тип 2 у нас.
3. Представени са актуални данни за разпространението на неврологични и съдови рискови фактори за улцерация сред хоспитализирани лица със захарен диабет тип 2 в България.
4. Съпостави се диагностичната точност на различни методи за оценка на периферната артериална болест при лица със захарен диабет тип 2 без и с диабетни рани.
5. Направи се анализ на асоциациите между микро-, макросъдовите усложнения и нивата на оригинални биомаркери при българска популация със захарен диабет тип 2 без и с диабетно стъпало.
6. Анализира се връзката на телесния състав с улцеративния риск при пациенти със захарен диабет тип 2 в контекста на т. нар. „парадокс на обезитета“.
7. Оцени се влиянието от настъпването на менопаузата при жените и от броя приемани антидиабетни медикаменти върху риска от диабетно стъпало.

II. *Според значимостта си в научно-теоретичен или клинично-приложен аспект приносите могат да бъдат систематизирани като*

Приноси с научно-теоретичен характер:

1. Оцени се количественото влияние на различни неврологични, съдови и биохимични фактори върху риска от диабетно стъпало.
2. Анализира се предиктивната стойност на неврологичните изследвания по отношение на 5-годишната обща смъртност при лица със захарен диабет тип 2 без и с диабетно стъпало.
3. Доказа се значима роля на каротидните параметри и CAVI-базираната артериална ригидност върху улцеративния риск при захарен диабет тип 2.
4. Установи се връзка между серумните нива на Оментин-1, Ендотелин-1, Хемерин и риск от диабетна рана.
5. Изведе се корелация между изходните нива на Хемерин и 5-годишната обща смъртност.
6. Доказа се асоциация между концентрацията на Цистатин Ц и наличието на усложнен многогодишен захарен диабет тип 2.
7. Установи се връзка между нивата на Оментин-1, RBP-4 и периферната артериална болест, както и между концентрацията на IL-18 и нарушения вибрационен усет.

Приноси с приложен характер:

1. Изведени са значими прагови стойности за давността на захарния диабет, броя антидиабетни медикаменти и отношението албумин/креатинин в урината, които са с предиктивна стойност за възникването на диабетни рани.
2. Предложени са за първи път сигнификантни прагови стойности за всеки компонент на MNSI поотделно (А и Б), които предсказват възникването на улцерация при лица със захарен диабет тип 2.
3. Доказаха се конкретни стойности за Судоскан параметрите на стъпалата, които определят улцеративния риск с висока чувствителност и специфичност сред българска популация пациенти със захарен диабет тип 2.
4. Иновативно се установиха прагови стойности за соматичните и автономните неврологични показатели, които се свързват с повишен риск от 5-годишна обща смъртност при хора със захарен диабет тип 2.
5. Бяха предложени нови гранични стойности на индексите за оценка на ПАБ (TBI, ABI), които се асоциират с повишен улцеративен риск при ЗД тип 2.
6. Доказа се сигнификантно прагово ниво за серумната концентрация на Ендотелин-1, което има предиктивна роля по отношение възникването на диабетни рани.
7. На база на получените резултати се състави примерен клиничен алгоритъм за оценка на рисково стъпало при хора със захарен диабет тип 2.

IX. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ УЧАСТИЯ

Статии в чужди списания с импакт фактор

1. **Gatev T**, Gateva A, Assyov Y, Nacheva S, Petrova J, Poromanski I, Kamenov Z. The role of Sudoscan feet asymmetry in the diabetic foot. Prim Care Diabetes. 2020 Feb;14(1):47-52. doi: 10.1016/j.pcd.2019.05.003; **IF = 2.008**.
2. **Gatev T**, Byalkova V, Poromanski I, Velikova T, Vassilev D, Kamenov Z. Omentin-1 and diabetic foot. The International Journal of Lower Extremity Wounds. 2022 Jan, 5. doi: 10.1177/15347346211069813 (in press). **IF = 2.057**.
3. Gateva A, Assyov Y, **Gatev T**, Kamenov Z. Endothelial dysfunction and intima media thickness are selectively related to the different carbohydrate disturbances across the glucose continuum. Arch Physiol Biochem. 2018 Jun 8:1-5. doi: 10.1080/13813455.2018.1479762; **IF = 1.22**.

Статии в български списания

1. **Гатев Ц**, Каменов З. Съвременен подход при диабетно стъпало. Ендокринология. 2021 април. №1/2021: 73-86.

Участия в научни форуми

1. **Гатев Ц**. Судомоторна дисфункция при диабетно стъпало. Пета национална научно-практическа конференция на БЛС, 24-26 октомври 2019г, Несебър – доклад-презентация; страници 115-117 в сборника.
2. **Gatev T**, Vassilev D, Poromanski I et al. Adipocytokines (Chemerin, Visfatin and Retinol Binding Protein 4) and diabetic foot, 19th International Congress of Endocrinology 2021 (Virtual Poster), 24-28 Feb 2021, Abstract book: ICE2021-1524, p. 139.

Участия в научни проекти

1. ГРАНТ 2016: Неврологични, съдови и биохимични фактори в еволюцията на диабетното стъпало. Водещ изследовател: проф. З. Каменов, дмн. Договор № 70 Д-70/21.01.2016г.
2. МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2019: Роля на адипокините в развитието на диабетното стъпало, Водещ изследовател: д-р Цветан Гатев. Договор № Д-123/23.04.2019г.
3. Стимулиране на научни изследвания в области с постигнати високи постижения – 2020: Ролята на нови биомаркери за сърдечно-съдовия риск и метаболитни промени при пациенти с обезитет преди и след бариатрична/метаболитна хирургия. Водещ изследовател: проф. З. Каменов, дмн. Договор № Д-38/04.03.2021г.
4. ГРАНТ 2018: Органокини при мъже с късен хипогонадизъм и метаболитен синдром. Водещ изследовател: проф. З. Каменов, дмн. Договор № Д-105/03.05.2018г.
5. ФНИ 2018: Нови маркери за микро- и макроваскуларни усложнения при пациенти с ранни нарушения във въглехидратната обмяна. Водещ изследовател: проф. З. Каменов, дмн. Договор № КП-06-Н23/11 – 18.12.2018г.
6. Европейски международен проект EC-GA No. 279074: Early Prevention of Diabetes Complications in People with Hyperglycaemia in Europe" (ePREDICE) FP7-HEALTH-2011.

Със специални благодарности към: *Проф. Д-р Иван Пороманski, дм, Д-р Цветелина Великова, дм и Д-р Жулиета Христова, дм.*