



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје
Медицински факултет - Скопје
Клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања –
Скопје

**Корелација помеѓу ризик скоровите за улцерација на стопало и
дијабетичната бубрежна болест кај лица со diabetes mellitus тип 2**

докторска дисертација

Ас. д-р Ирфан Ахмети

Ментор: проф. д-р Милчо Богоев

Скопје, 2017 година

Посебна благодарност за проф. М. Богоев кој ме поддржуваше и упатуваше соодветно од почетокот до крајот на докторатот. Воедно им се заблагодарувам на Prof. D. Armstrong, Prof. J-F Gautier и проф. О Стојчева како и колегите од Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања, Скопје кои безрезервно ме поддржуваа за идејата и реализацијата на овој труд.

И. Ahmeti

Овој труд го посветувам на мојата сопруга Себајет и на моите деца Кренар и Кендреса.

Këtë punim ia kushtoj bashkëshortes time Sebajetes dhe fëmijëve Krenarit dhe Qëndresës

I. Ahmeti

Резиме

Цели: Да се процени корелацијата помеѓу ризик-скоровите за улцерација на стапало и степенот на хроничната бубрежна болест кај лица со дијабетес мелитус тип 2 (ДМ тип 2), и спротивно; да се утврди влијанието на метаболичните ризик-фактори и навремено да се идентификуваат факторите на прогресија кои влијаат врз ризикот за улцерација на стапало и градусот на бубрежна болест.

Материјал и методи: студијата е пресечна, во визита 1 (V1) беа испитани 107 хоспитални пациенти со ДМ тип 2 на возраст од 35 до 65 год., од двата пола, а во V3 по 6 месеци - 104 пациенти. Пациентите беа прегледани и испитани за дијабетичко стапало и класифицирани според Меѓународната работна група за дијабетичко стапало – IWGDF во 3 групи: среден ризик, висок ризик и многу висок ризик (1-3), за дијабетична бубрежна болест според KDOQI (Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD) и класифицирани во градуси (2-4) според EGFR со Cockcroft-Gault и MDRD.

Резултати: Од 107 пациенти 50,5 % биле мажи, а 49,5 % жени. Просечната возраст била $59,12 \pm 5,88$ год., времетраењето на дијабетесот било $12,9 \pm 6,15$ г, HbA1c $9,5 \pm 1,86$ %, а по 6 месеци $8,8$ % ($p < 0,004$). BMI бил $28 \pm 3,3$ kg/m². Скорот на ризик за улцерација во V1 и V3 има статистичка сигнификантност ($p < 0,004$) т.е. во V3 се забележува повисок ризик-скор. По групи, најголем процент 60 % од пациентите имале скор 1, а 20 % - скор 2 и 15 % имале скор 3. Просечната eGFR била сигнификантно повисока во почетокот (V1 = $78,02 \pm 24,08$, V3 = $71,48 \pm 21,41$, $p < 0,039$), микроалбуминурија имале 70 %. Околу 30 % од пациентите имале градус 3 и 4 на нефропатија. При корелација се забележува дека групите со повисок ризик-скор за улцерација (2,3) имаат повисок градус на нефропатија (3,4) и при V1 и при V3 ($p < 0,001$).

Заклучок: Кај лицата со T2DM и просечна возраст, времетраењето на ДМ тип 2, HbA1c, високиот КП имат значајна улога во проценката на ризикот за улцерација на стапало и за прогресија на ХББ. Пациентите со високи ризик-скориви за улцерација корелираат со повисок градус на нефропатија.

Клучни зборови: дијабетичко стапало, ризик-скор за улцерација, градус на нефропатија

Abstract:

Objectives: To assess the correlation between the risk scores for ulceration of the foot and the degree of chronic kidney disease, in contrast to determining the impact on metabolic risk factors and timely identifying factors of progression that affect the risk for foot ulceration and the degree of renal disease in patients with type 2 DM.

Material and methods: It is a cross-sectional study, in which during Visit 1 (V 1) a total number of 107 hospitalized patients with DM type 2, aged 35-65 years, of both sexes were examined; whereas 6 months later, during Visit 3 (V3) 104 patients were examined. The patients were examined and tested for diabetic foot and classified according to the International Working Group for diabetic foot - IWGDF into 3 groups: medium risk, high risk and very high risk (1-3), they were also examined for renal disease according KDOQI (Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD) and classified in degrees (2-4) according to EGFR Cockcroft-Gault and MDRD.

Results. Of a total number of 107 patients, 50.5% were men, and 49.5% women. The average age was 59.12 years, furthermore the average duration of diabetes was $12,9 \pm 6.15$ years, and the average HbA1c $9,5\% \pm 1.86\%$, while 6 months later the HbA1c was 8,8% ($p < 0.004$). BMI was $28 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$. The Risk score in V 1 and V 3 has statistical significance ($p < 0.004$) i.e. V3 shows higher risk score. In groups, the largest percentage of 60% had score of 1, 20% had score 2 and 15% had score 3. The average eGFR was significantly higher in the beginning ($V 1 = 78,02 \pm 24,08$, $V 3 = 71,48 \pm 21,41$, $p < 0,039$), and 70% had microalbuminuria. About 30% had grade 3 and 4 of nephropathy. The correlation shows that groups with higher risk of ulceration score (2,3) have also a higher degree of nephropathy (3,4) during V1 and also during V3 ($p < 0,001$).

Conclusion. In individuals with T2DM and average age, the duration of type 2 DM, HbA1c and high BP have a significant role in the assessment of risk for ulceration of the foot and the progression of CKD. Patients with high risk for ulceration scores, relate with a higher degree of nephropathy.

Key words: diabetic foot, risk score of ulcerations, degree of nephropathy

СОДРЖИНА

1. <i>ВОВЕД</i>	8
1.1. Микроваскуларни компликации кај лица со ДМ тип 2	10
1.1.1. Дијабетична ретинопатија (ДР)	10
1.1.2. Дијабетична нефропатија.....	11
1.1.3. Дијабетична невропатија (ДН).....	13
1.2. Макроваскуларни компликации кај лица со ДМ тип 2	14
1.2.1. Кардиоваскуларна болест (КВБ)	14
1.2.2. Периферна артериска болест (ПАБ)	15
1.2.3. Дијабетичко стапало	17
2. <i>ДЕФИНИРАЊЕ НА ПРОБЛЕМОТ</i>	19
3. <i>МОТИВ</i>	21
4. <i>ЦЕЛИ</i>	22
5. <i>ХИПОТЕЗА</i>	23
6. <i>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</i>	24
6.1. Испитаници и тип на студија	24
6.2. Протокол на студија	26
6.2.1. Испитување на стапало во ризик во преулцеративна фаза.....	27
6.2.1.1. Испитување на протокот	28
6.2.1.2. Соодветност на обувки	29
6.2.1.3. Деформитети и дисколорација на кожа	29
6.2.1.4. Прекината интактност на кожата (инфекција)	29
6.2.1.5. Испитување на сензитивитет на стапало (полиневропатија).....	30
6.3. Одредување на скорот на ризик кај дијабетично стапало	30
6.4. Проценка на хронична бубрежна болест според eGFR и албуминурија ...	31
7. <i>СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА</i>	33

8. РЕЗУЛТАТИ	34
8.1. Поделба на испитаници по групи	34
8.2. Дескриптивен и аналитички статистички метод	34
9. ДИСКУСИЈА.....	72
9.1. Влијание на метаболната контрола врз дијабетичкото стапало и дијабетичната бубрежна болест	73
9.2. Влијание на параметрите врз дијабетичната нефропатија	75
9.3. Влијание на ПОДИС-елементите врз дијабетичкото стапало и дијабетичната нефропатија	76
9.4. Корелација помеѓу ризик-скоровите за улцерација на стапало и дијабетичната бубрежна болест	80
9.5. Навремено идентификување и предиктивност на ризик-скорот за улцерација на стапало и за дијабетичната бубрежна болест	82
9.6. Важноста на едукацијата за дијабетичкото стапало врз развојот и прогресијата на стапалото со ризик-скор за улцерација и дијабетичната бубрежна болест	85
10. ЗАКЛУЧОЦИ	86

1. Вовед

Дијабетесот (Diabetes mellitus) е хронично, прогресивно метаболно заболување чија основна карактеристика се долгорочните и хронични оштетувања, дисфункции и оштетувања во функциите на разни органи¹. –Оваа болест е четврта од петте водечки заболувања за смртност. Преваленцијата во светски рамки е 8.8 % и е во пораст. Според Меѓународната федерација за дијабетес (ang. IDF - International Diabetes Federation), во 2015 год. бројот на лица со дијабетес е над 422 милиони, а во 2035 година ова бројка се очекува да биде над 592 милиона. Во нашава земја има 185 600 лица со дијабетес и преваленција од 10,3 %². Она што е поважно, околу 46 % од лицата кои имаат дијабетес, не се свесни дека го имаат, па затоа се нарекува како тивок убиец. Последните 30 години, бројката на лицата со дијабетес прогресивно расте од 108 милиони во 1980 год. на 422 милиони во 2015 година (28,5 % се должи на зголемувањето на преваленцијата, 39,7 % како резултат на порастот на населението и стареењето, а 31,8 % како резултат на интеракција на овие два фактора). Преваленцијата за дијабетесот од 1980 до 2014 година растела од 4.3 % до 9 % за мажи и од 5.0 % до 7.9 % за жени³. Во развиените земји дијабетес мелитус тип 2 (ДМ тип 2) е присутен кај 85-95 % кај сите лица со дијабетес, а се проценува дека во земјите во развој е дури и со поголем процент. Многубројни се факторите кои придонесуваат на ваквиот брз и прогресивен раст на бројот на лица со ДМ тип 2, како што се социокултурниот развој, застарувањето на популацијата, зголемениот урбанизам, навиките на исхрана, редуцираната физичка активност, како и другите начини на нездрав животен стил. Прогресивниот раст на бројот на лица со дијабетес брзо се расте во земјите во развој и во неразвиените земји во споредба со развиените земји.

Основна карактеристика на дијабетес тип 2 се хроничните микро- и макроваскуларни компликации. Животниот век кај лицата со дијабетес е скратен до 10 години а 75 % од нив умираат од макроваскуларните компликации. Ризикот за компликации на стапалото кај лицата со дијабетес е зголемен поради дијабетичната невропатија или периферната артериска болест (ПАБ), или обете. ПАБ опфаќа 1 до 3 лица со ДМ тип 2 на возраст над 50 год., а исто така може да го зголеми ризикот за инфаркт и инсулт⁴. Дијабетесот е најчеста причина на нетравматските ампутации на нозете, а улцерацијата на стапало претходи во повеќе од 80 % од ампутациите кај

лицата со ДМ тип 2. По првата ампулација, лицата со дијабетес имаат двојно повисок ризик за друга ампулација во споредба со лицата кои немаат дијабетес.

Стапката на смртност по улцерација на стапало и ампулација е висока, до 70 % кај лицата со ДМ тип 2 умираат во првите 5 години по ампулација, а околу 50 % од нив умираат по 5 години од појавата на улцерација на нога. Ова висока стапка на смртност е веројатно асоцирана со кардиоваскуларните заболувања кои се 2-4 пати почести кај лицата со дијабетес, па затоа е потребно добро менаџирање на дијабетесот и проценката на кардиоваскуларниот ризик.

Метаболната контрола кај лицата со дијабетес е од особена важност со цел да се превенираат, односно одложат компликациите. Хипергликемијата, хипертензијата, дислипидемијата и дебелината се ризик-фактори за КВ-заболувања. Некои од овие ризик-фактори исто така го зголемуваат ризикот за хронична бубрежна болест.

Дијабетичкото стапало (ДС) и дијабетичната нефропатија се мајорни компикации на ДМ тип 2 и го зголемуваат морбидитетот и морталитетот кај овие лица. Лицата со дијабетес имаат до 25 % ризик да развијат ДС и до 30 % ризик за дијабетична нефропатија⁵.

Постои многу повисока инциденца на дијабетично стапало кај оние лица кои имаат и бубрежна болест, а последиците, вклучувајќи ги ампулациите и стапката на морталитет, главно се поизразени. Ризик-факторите кои придонесуваат за повисока инциденција на дијабетичко стапало кај лицата кои имаат и дијабетес и бубрежна слабост се изразени со повисока инциденција кај лицата со влошена бубрежна функција (ХБИ степен 3 и 4), хемодијализа, перитонеална дијализа, бубрежна трансплантација и блок-трансплантација на панкреас и бубрег. Три главни аспекти на дијабетичко стапало каде што бубрежната слабост има голем удел во високата инциденција или во модификацијата на клиничките симптоми и нивниот исход се: улцерацијата, Charcot артропатијата и некротичното стапало.

Познато е дека пациентите кои се на дијализа имаат за 10 пати повисок ризик за ампулација во споредба со лицата со дијабетес, воопшто⁶. Од друга страна има лимитирани податоци за можната корелација помеѓу дијабетичкото стапало во преулцеративна фаза и бубрежната слабост во преддијализните фази. Иако една голема студија кај повеќе од 900 000 лица со ДМ тип 2, докажала јака поврзаност помеѓу степените на ХББ и улцерациите на ДС, резултатите се тешки за интерпретација поради нестандардизираната дефиниција на синдромот на дијабетичкото стапало. Повеќето од студиите ја потенцираат асоцијацијата помеѓу ХББ и периферната

артериска болест (ПАБ)⁷. Компликациите на стапалото кај лицата со дијабетес имаат значително влијание врз трошоците на здравствениот систем, кои го зголемуваат бројот на болнички денови како и вкупниот број на трошоци. За споредба, во Велика Британија во 2012 год. се потрошени 650 милиони фунти за улцерациите и ампутациите на стапалото кај лицата со дијабетес. Компликациите од дијабетичкото стапало го чинат околу 15 % здравствениот систем во развиениот систем, додека во земјите во развој ова бројка се проценува околу 40 % од севкупните здравствени трошоци⁸.

1.1. Микроваскуларни компликации кај лица со ДМ тип 2

1.1.1. Дијабетична ретинопатија (ДР)

Дијабетичната ретинопатија е една од најчестите компликации на дијабетесот и слепилото во возраста од 20 до 65 год⁹. Повеќето од пациенти кои развиват ретинопатија немаат симптоми сè до доцните стадиуми (ова може да биде драгоцено изгубено време за успешен третман). Кај ДМ тип 1 ДР се појавува 40 %, а кај ДМ тип 2 околу 20 %.

Асоцирачки ризик-фактори кои придонесуваат на појавата на ДР се:

- *Долготрајноста на дијабетесот* е најважен фактор. Кај лица со ДМ помлади од 30 год. кои боледуваат од дијабетес околу 10 години, инциденцата на ДР е 30 %, а по 30 год. - 90 %. Кај околу 5 % од лицата со ДМ тип 2 дијабетичната ретинопатија се открива при поставување на дијагноза на ДМ.
- *Долгорочно лошата гликорегулација*, т.е. метаболната контрола е значајна за развојот и прогресијата на ДМ тип 2.
- *Присуството на хипертензија* ја забрзува и влошува појавата на ретинопатија – пролиферативната ДР кај ДМ тип 1 и ДМ тип 2.
- *Нефрнопатијата* – доколку е многу изразена придонесува на влошувањето на ДР. Спротивно, лекување на болести на бубрегот (пр. трансплантација), може да доведе до подобрување на ретинопатијата и до подобар одговор на фотокоагулацијата.

➤ *Други фактори на ризик:* пушење, дебелина и дислипидемија.

ДР е поделена во две големи форми според присуството или отсуството на абнормалните нови крвни садови кои ја зафаќаат ретината¹⁰:

- непролиферативна (DRNP) и
- пролиферативна (DRP).

ДР, особено ако е во напредната фаза, асоцирана е со зголемена инциденција на КВБ, независно од другите познати кардиоваскуларни ризик-фактори¹¹. Исто така, присуството на ДР е асоцирана со зголемен ризик за севкупната смртност и КВ-настани кај двата типа на ДМ (ДМ Тип 1 и ДМ тип 2)¹².

ДР е од корист при скрининг или дијагноза на дијабетична нефропатија кај лицата со ДМ тип 2 и ренална болест. Пролиферативната ДР може да биде високо специфичен индикатор за дијабетичната нефропатија¹³.

Појавата на дијабетесот кај помлада возраст го зголемува асоцираноста на ДР со дијабетичкото стапало т.е. микроваскуларната компонента и ризикот од ампутации^{14,15}.

1.1.2. Дијабетична нефропатија

Дијабетичната нефропатија е клинички синдром кој се карактеризира со перзистентна албуминурија ($> 300 \text{ mg/d}$ или $> 200 \text{ } \mu\text{g/min}$) потврдена најмалку два пати во период од 3 до 6 месеци, на која обично и претходи микроалбуминурија ($30\text{-}299 \text{ mg/24 часа}$), прогресивен пад на гломеруларната филтрациска рата и покачен крвен притисок¹⁶. Кај овие лица, зголемен е релативниот ризик за морталитет од КВБ за 20 пати¹⁷. Исто така се забрзуваат останатите компликации на дијабетесот, како што се дијабетичната ретинопатија (ДР), дијабетичната невропатијата и дијабетичкото стапало, што дијагностицирано кај 47,03 % од лицата со дијабетична нефропатија¹⁸.

Хипергликемијата, основна карактеристика на дијабетесот е најважна причина на оштетувањето на крвните садови на целните органи, вклучувајќи ја и дијабетичната бубрежна болест (ДББ). Интензивниот третман на хипергликемијата го превенира зголемувањето на албуминуријата или ја одложува нејзината прогресија. Се

препорачува целна вредност на HbA1c 7.0 % со цел да се превенира, односно одложи прогресијата на микроваскуларните компликации на дијабетесот, вклучувајќи ја ДББ¹⁹.

Скринингот за дијабетична нефропатија или микроалбуминурија може да се врши или со собирање на 24-часовна урина или со одредување на микроалбумин во мочта. Важно е да се напомене дека лажно покачените вредности на уринарни протеини може да се изразат при состојби како што се уринарна инфекција, физички напор и хематурија. Присуството на микроалбуминуријата кај лица со дијабетес во една голема меѓународна студија изнесувала околу 40 %²⁰. Доколку не се превенира, микроалбуминуријата прогредира кон протеинурија и јасна дијабетична нефропатија. Околу 10 % од лицата со дијабетес тип 2 можат да имат микроалбуминурија при поставување на дијагнозата на ДМ. Според UKPDS, инциденцијата на микроалбуминурија била 2 % секоја година, а 10-годишната преваленција била 25 %²¹.

Дијабетичната нефропатија е водечка причина на терминална бубрежна болест (ESRD-end stage renal disease) во светот, која претставува голем здравствен товар^{22, 23}.

Ако се базираме врз Системот за ренални податоци во САД, дијабетичната причина за терминална бубрежна болест кај 42.8 % била дијабетичната нефропатија. Како причина за ова се бројните тенденции како што е порастот на преваленцијата на ДМ, подобреното КВ-преживување со современиот менаџмент и подобрата контрола на прогресијата на бубрежната болест. Тенденцијата на појавата на ДМ тип 2 кај младата популација исто така може да придоне во порастот на бубрежната болест, бидејќи овие лица имаат низок ризик за КВ-ризик²⁴.

Одредувањето на eGFR од практични причини е пресметано според разни формули базирани врз вредностите на серумскиот креатинин²⁵. Кај нас најчесто се користат формулите според Cockcroft и Gault и MDRD²⁶. MDRD е попрецизна во споредба со Cockcroft и Gault, но само при ниски eGFR²⁷.

1.1.3. Дијабетична невропатија (ДН)

ДН е дефинирана како присуство на симптоми и/или знаци на дисфункција на нервите кај лица со дијабетес, а да при тоа се исклучени други причини на ДН²⁸. Дијабетичната невропатија се претставува како комплекс на клинички синдроми, од кои најчеста е дисталната симетрична сензомоторна полиневропатија (ПНП).

Периферната сензомоторна полиневропатија кај лицата со ДМ тип 2 е најчеста, а преваленцијата во САД е од 10 до 65 %. Околу 50 % од нив имаат дистална симетрична полиневропатија^{29,30}. Големата варијабилност во преваленцијата на дијабетичната ПНП се должи на недостиг на конзистентни критериуми за дијагноза на ПНП³¹. Податоците укажуваат на дијабетична ПНП од 7.5 % во моментот на поставување дијагноза на ДМ, за да се искачи бројката на 50 % по 25 години³². Во однос на полот, се покажало дека кај од 75 % од пациентите, појавата на ПНП не е поврзана за полот, иако кај некои студии е забележано дека невропатијата се јавила порано кај мажите отколку кај жените³³. Дијабетичната ПНП може да се јави во која било возраст, но почеста е кај лица со ДМ со подолго траење и кај лошо регулираниот ДМ. Симптоматската слика на дијабетичната ПНП е најчеста кај лица со ДМ постари од 50 години³⁴.

Следните *симптоми* се јавуваат кај периферната невропатија: хиперестезија, жарење, трнење, топли и ладни чувства кои обично се изразени ноќе.

Од *знаците* доминираат редуциран праг на болка, промени во температура и вибрација, атрофија на мали мускули, отсутност на потење на кожата, дистендирани дорзални вени.

Сензорната невропатија се очитува со губиток на чувството за допир, вибрација и притисок, додека моторната невропатија води до мускулна слабост поради што се оштетува стабилноста на стапалото при движење.

Автономната невропатија се манифестира со сува кожа и е одговорна за формирање на калуси, фисури кои потоа можат да се инфицираат³⁵. Многу пациенти со дијабетична сензорна полиневропатија имаат и дијабетична нефропатија.

1.2. Макроваскуларни компликации

Главниот патолошки механизам на макроваскуларните компликации е атеросклерозата.

1.2.1. Кардиоваскуларна болест (КВБ)

КВБ е главен причинител на смртност кај лицата со ДМ тип 2. Исто така е главен контрибутор на морбидитетот и на директните и индиректните трошоци на дијабетесот. ДМ тип 2 е независен ризик-фактор за макроваскуларна болест, и често е придружен со други асоцирачки коморбидни состојби (пр. хипертензија и дислипидемија).

ДМ тип 2 го зголемува ризикот за настани од коронарна срцева болест (КСБ) за 2-4 пати во споредба со недијабетичните лица^{36,37}. Мултипните ризик-фактори за КСБ кај лицата со ДМ тип 2 како што се гликемиската контрола, хипертензијата, дислипидемијата, како и пушењето имаат големо влијание³⁸. Дополнителни немодифицирачки ризик-фактори се возраста, расата, времетраењето на дијабетесот и полот.

Дијабетесот е независен предиктор за ризик од мозочен удар и цереброваскуларна болест. Пациентите со ДМ тип 2 имат повисок ризик од инзулт со зголемен ризик за 150-400 %. Ризикот за појава на деменција поврзана со инзултот, како и смртноста поради инзулт, зголемена е кај лицата со дијабетес^{39,40}.

1.2.2.Периферна артериска болест (ПАБ)

ПАБ се карактеризира со атеросклеротска опструкција или целосна оклузија на крвните садови на долните екстремитети и е маркер за атеротромботска болест на крвните садови. Фремингемската студија (Framingham Heart Study) покажа дека 20 % од симптоматските пациенти со ПАБ имале дијабетес, но овај процент најверојатно е многу повисок поради тоа што повеќето од лицата со ПАБ, преку половина од нив се асимптоматски или имаат нетипична симптоматологија, една третина се со клаудикација додека останатите имаат потешка форма на ПАБ⁴¹.

Најчест симптом на ПАБ е интермитентната клаудикација, дефинирана како болка, грч или стегане во листовите на потколениците, која се јавува и повторува при пешачење, а се смирува при одмор. Поекстреман облик на ПАБ претставува болката при мирување, мускулната атрофија и/или гангрена. Овие загрозувачки состојби на ПАБ за долните екстремитети, заедно се именувани како критична исхемија на екстремитетот (анг. critical limb ischaemia).

ПАБ претставува голем ризик-фактор за ампутација на долните екстремитети, посебно кај лицата со дијабетес. Уште повеќе, дури и кај асимптоматските пациенти, претставува маркер за системска васкуларна болест, вклучувајќи ги коронарните артерии, церебралните артерии и реналните артерии, водејќи до зголемен ризик за состојби како што се: миокардниот инфаркт, инсултот, терминалната бубрежна болест и смртта.

Пушењето и ДМ се високи ризик-фактори за ПАБ. Исто така, добро познати ризик-фактори се поодмакната возраст, времетраењето на дијабетесот, периферната невропатија, хипертензијата, хиперлипидемијата⁴². Потенцијални ризик-фактори за ПАБ претставуваат покачениот Ц реактивен протеин (CRP), фибриноген, хомоцистеин и ендотелин.

Промените на крвните садови како последица на нерегулираниот дијабетес се манифестираат во феморо-поплитеалната и тибијалната регија, додека промените од ризик-факторите како што се пушењето и хипертензијата се асоцирани со попроксималните делови како аорто-илио-феморалните крвни садови.

Преваленцијата за ПАБ се разликува поради разликите во методите за дијагноза на ПАБ, како и поради прецизноста и проценката на симптомите и знаците кои одат во прилог на ова компликација. Двата најчести дијагностички теста за испитување се

отсутност на периферните пулсации и присутност на клаудикации. Меѓутоа, двете се засегнати од слабата сензитивност.

Посоодветна проценка за преваленцата на ПАБ дава педо-брахијалниот индекс (ПБИ) кој се состои во мерењето на систолниот притисок во скочниот зглоб (a. dorsalis pedis, a. tibialis posterior) и надлактицата (a. brachialis) со помош на доплер-апарат и пресметување на односот. Калцифицираните крвни садови кај постарите лица кои не се притискаат добро и кај некои лица со ДМ, може лажно да ги зголемат вредностите. ПБИ исто така може да биде лажно негативен кај пациенти со умерена аорто-илијачна стеноза. Тестот е доволно меродавен за да се користи како скрининг за дијагноза на ПАБ кај лицата со дијабетес. Испитувањето со мерење на ПБИ, во една понова студија покажа преваленција на ПАБ кај лица со ДМ постари од 45 години за 20 % повисока, споредено со преваленција кај пациенти кај кои било мерен пулсот или симптомите на клаудикација^{43,44}.

Периферната артериска болест кај лицата со дијабетес е прогресивна и околу 27 % од пациентите покажуваат прогресија за 5 години, со губење на нога за околу 4 %. Иако поголемиот број од лица со ДМ остануваат стабилни во симптоматологијата на долните екстремитети, зачудувачки е порастот на кардиоваскуларните настани за време на истиот 5-годишен период, со 20 % регистрирани нефатални настани (МИ, ЦВИ) и 30 % стапка на смртност⁴⁵.

Кај лицата со критична исхемија, очекуваните вредности се полоши: 30 % од лицата со дијабетес ќе имаат ампутација и 20 % од нив ќе имаат летален исход за 6 месеци^{46,47}. За разлика од недијабетичните лица, преваленцијата на ПАБ кај лицата со дијабетес е повисока, и поради дисталната зафатеност на крвните садови, како и асоцираноста со периферната невропатија, често е асимптоматсична. Затоа, лицата со дијабетес и ПАБ подоцна ги чувствуваат симптомите, кога имаат развиено потешки компликации и имаат висок ризик за ампутација. Важно е навремено да се дијагностицира ПАБ кај лицата со дијабетес, навремено да се откријат симптомите, да се превенира инвалидитетот и губењето на ногата, навремено да се препознае пациентот со висок ризик за миокарден инфаркт, ЦВИ и смрт, да се процени влијанието на микроваскуларните оштетувања и ендотелната дисфункција, како рани предиктивни маркери.

1.2.3. Дијабетичко стапало

Дијабетичкото стапало (ДС) е комплексна хетерогена компликација која ги зафаќа една петина од лицата со ДМ тип 2, и е одговорна за поголемиот број на ампутации во развиените земји. Лицата со дијабетес се 25 пати поподложни на ампутација во споредба со лицата без дијабетес. Во светски рамки, 70 % од сите нетравматски ампутации се како последица на дијабетес. Најважните фактори кои се асоцирани со ризикот за развој на улцерација се периферната сензорна невропатија, периферната артериска болест, деформитетите на стапалото и микротраумите на стапалото⁴⁸. Периферната невропатија се јавува кај околу 50 % од лицата со ДМ доколку ПАБ кај 40 %. Овие две состојби често пати се присутни заедно кај синдромот на ДС. Додека кај развиените земји невропатијата и ПАБ се чести, во земјите во развој невропатијата е многу почеста и е најчест фактор кој придонесува во појавата на улцерациите. За жал, и покрај фактот што поголемиот број од невропатии би требало да се третираат и да не доведуваат до ампутација, поради фактот што ова невропатско стапало често се инфицира, бројот на ампутации е голем во светски рамки.

Користењето на соодветните обувки го намалува бројот на рекурентните улцерации. Од голема важност е проценката на пациентот со дијабетес во преулцеративната фаза дека е со висок ризик за улцерација, при што соодветната едукација за неа на стапалото е клучниот фактор во менаџирањето на синдромот на ДС. Сепак, најсигурен начин за намалување на бројот на улцерации и ампутации, останува прегледот на стапалото од страна на здравствениот тим едуциран за дијабетесот и неговите компликации. Истражувачите се увериле дека 49-85 % од сите ампутации може да се превенираат.

Спектрумот на лезии на стапало варира во различни региони поради разликите во социоекономските услови, стандардите за грижа на стапало и квалитетот на обувки. Во развиените земји, кај секое шесто лице со дијабетес се очекува да се развие улцерација во тек на животот. Во земјите во развој ова бројка може да биде и позастапена⁴⁹.

При секоја фаза на испитувањата на дијабетичкото стапало, потребно е да се исполнат следните аспекти: невролошки, васкуларни, биомеханички и микробиолошки.

Улцерацијата на стапалото е ризик-фактор кој е асоциран со раната смрт кај пациентите со хронична бубрежна болест. Малку е познато за поврзаноста на овие ризик-фактори кои се развиваат кај пациентите со бубрежна слабост и стапалото со ризик за улцерација. Стапката на ампулација кај овие пациенти е за 6.5–10 пати повисока во компарација со општата дијабетична популација⁵⁰. Исто така е битно да се следи прогресијата на овие ризик-фактори како што се влошува бубрежната слабост.

Бидејќи на 85 % од ампулациите им претходи улцерација на стапалото, можеме да предвидиме со сигурност дека доколку се намали зачестеноста на улцерација на стапало, ќе се намали и бројот на ампулации. Дијабетичкото стапало претставува глобален проблем за популацијата со дијабетес и таму каде што има дијабетес, за жал има и улцерации на стапало и ампулации. Како што еволуира клиничката слика од преулцеративна фаза во активна улцеративна фаза и потоа во хронична постулцеративна фаза, се вршат испитувања наменети на ваквата комплексна состојба со цел да се опишат сите патолошки аспекти во поедините фази⁵¹. Цел на прегледот кај секој пациент со дијабетес е да се зачува стапалото со ризик за улцерација во преулцеративна фаза, која лесно може да улцерира и понатаму да води неизбежно до инфекција и ампулација. Во ова фаза, невропатијата и периферната артериска болест (ПАБ) се најважни фактори за проценка за ризик од улцерација.

Со проценувањето на ризикот за улцерации им се овозможува на лицата со ДМ и здравствените работници да се преземат соодветни методи за водењето за грижата на стапалото. Лицата со низок ризик имаат потреба за општи совети, додека лицата со висок ризик за улцерација имаат потреба за детални, специфични и практични инструкции. Целта на едукацијата е да се зајакне мотивацијата и да се подобри знаењето за грижата за стапалото⁵¹.

Кај секој пациент со дијабетес при преглед на стапало треба да биде добро земена анамнеза за секоја промена на стапалото, претходна улцерација или ампулација која веднаш го поставува стапалото за повторен висок ризик за улцерација, социјална изолираност, едукација за стапалото, оштетена протективна чувствителност (монофиламент), нарушен вибрациски перцепциски праг (ang. VPT - Vibration perception threshold), калуси, деформитети на стапало и несоодветни обувки.

2. Дефинирање на проблемот

Дијабетесот е голем причинител на двете компликации: на бубрежната болест и на улцерацијата на стапалото. Постојат малку студии за ризикот за улцерација и ампутијата на стапало кај лица со хронична бубрежна болест и дијабетес⁵². Повеќето од студиите се фокусирани на терминалната бубрежна болест и најчесто го поврзуваат со периферната артериска болест, и на тој начин ја потврдуваат заедничката атеросклеротска причина^{53,54}. ПАБ можно е да биде механичката врска со ХББ и ампутијата на долни екстремитети⁵⁵. Во една студија наречена Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, жените со ХББ имале за 1.63 и 3.24 пати поголем ризик за ПАБ. Кај ова студија ПАБ се зголемила како се намалил клиренсот на креатининот⁵⁶. Како и да е, студиите покажуваат дека сигнификантен однос на пациенти со бубрежна слабост кои се на хемодијализа исто така имале ризик-фактор за развој на улцерација на стапало. Уремијата е позната причина за појава, односно влошување на дијабетичната полиневропатија. Патофизиологијата на уремијата невропатија се поврзува со покачените параметри на уреа, креатинин, ПТХ, кои се поврзани со редукцијата на брзината на нервната спроводливост^{57,58}.

Постојат малку докази за поврзаноста на тежината на дијабетичната невропатија и специфичниот праг на eGFR кој е асоциран со зголемена преваленција на невропатија. Овие податоци варираат во начините како биле изведувани испитувањата на бубрежната функција. Некои испитале само серумски креатинин, додека други користеле eGFR или клиренс на креатинин.

EURODIALE студијата е една од најголемите меѓународни проспективни студии која го анализира исходот и на дијабетичкото стапало⁵⁹.

При стратификација на пациенти, според присуство или отсуство на ПАБ, сигнификантно помалку заздравувале раните кај пациентите со ПАБ отколку кај тие без ПАБ (69 % односно 84)⁶⁰.

Има мал број студии кои ги поврзуваат ризикот за улцерација кај дијабетичкото стапало и степенот на хроничната бубрежна болест, иако претходно напоменавме дека кај терминална фаза т.е. кај дијализните пациенти многукратно е зголемен ризикот за

улцерација и ампутација на стапалото. Овај ризик можно е да биде асоциран помеѓу градусите на нефропатија и улцерацијата на стапалото, како и ампутацијата на долните екстремитети и веројатно не е само асоциран со ПАБ. Лицата со намален $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ имаат зголемен ризик за улцерација и ампутација⁶¹. Нефропатијата исто така преставува предиктор на долгорочното заздравување на раната⁶².

Пациентите со покачени вредности на креатинин и албумин, намалување на eGFR , ретинопатија, покачен крвен притисок, микроваскуларни компликации, покачени липиди и/или мочна киселина имаат побрза прогресија на дијабетичната бубрежна болест⁶³. Врската помеѓу артерискиот крвен притисок и дијабетичната нефропатија е комплексна, од една страна нефропатијата го покачува крвниот притисок, а од друга страна крвниот притисок го забрзува текот на нефропатијата⁶⁴.

3. Мотив

Мотив за изработка на докторскиот труд е навременото преземање мерки за откривање на ризикот за улцерација на стапалото, навременото проценување на постоењето на дијабетичната бубрежна болест кај лицата со ДМ тип 2. Поаѓајќи од фактот дека терминалната бубрежна болест и ХД го зголемува ризикот за улцерација и ампутација на стапало, а периферната невропатија може да биде предиктор на другите микроваскуларни оштетувања кај лицата со ДМ тип 2, како мотив ни беше да се процени влијанието на двата ризик-фактора врз влошувањето на квалитетот на живот според градусотна бубрежната слабост и ризик-скорот за улцерација на стапало.

4. Цели

Примарна цел:

Да се процени корелацијата помеѓу ризик-скоровите за улцерација на стапало и степенот на хроничната бубрежна болест кај лица со тип 2 ДМ.

Секундарни цели:

1. Влијание на немодифицирачките и модифицирачките ризик-фактори – HbA1c, крвен притисок, липиди и пушење врз дијабетичкото стапало и дијабетичната бубрежна болест.
2. Навремено идентификување и превенција, односно одложување на прогресијата на ризикот за скор за улцерација на стапало, како и на прогресијата на степенот на дијабетичната бубрежна болест.

5. Хипотеза

Хипотеза1: дали стапалото со повисок ризик-скор за улцерација според IWGDF (анг: International working group for diabetic foot) е асоцирана со влошувањето на дијабетичната бубрежна болест?

Хипотеза 2: Дали влошувањето на бубрежната болест (eGFR) влијае директно врз влошувањето на функцијата на стапалото?

6. Материјал и методи

6.1. Испитаници и тип на студија

Истражувањето беше спроведено на Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања, Скопје – Оддел за хоспитални болни при визита 1 и Центар за дијабетес – Кабинет за дијабетичко стапало при визита 2 и 3. При преглед и испитување беше направена селекција на пациентите во групи и подгрупи.

Се работи за пресечна студија (Cross sectional study).

Како контролна група беа вклучени 40 лица без ДМ тип 2 со слична возраст и слична полова дистрибуција рамномерно распоредени.

Пациентите беа испитани за дијабетичко стапало и ризик за улцерација (пулсации и ПБИ, сензитивитет, деформитети, интактност на кожа и нокти), како и за дијабетична бубрежна болест (Ур, Кр, eGFR, микроалбуминурија, 24-часовна протеинурија, SDS PAGE) и поставени во групи и подгрупи според ризикот за скор за улцерација на стапало и степенот на бубрежна слабост.

Во ова студија испитаната група вкупно имаше 107 пациенти со ДМ тип 2, поделени според ризикот за улцерација за стапало според IWGDF во 3 групи (1 - среден, 2 - висок и 3 - многу висок ризик за улцерација), како и класифицирани за градус на ХББ, пресметано со eGFR, според KDOQI (National Kidney Foundation) во 3 стадиуми – (градус 2 $eGFR \geq 60-89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, 3a $eGFR \geq 45-59$, 3b $eGFR \geq 30-44$ и градус 4 $eGFR \geq 15-29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

За период од 6 месеци беа извршени три визити (V): V1 (0-та визита), V2 (по 3 месеци) и V3 (по 6 месеци од вклучувањето).

Пациентите беа групирани и следено беше влијанието на промените на стапалото врз прогресијата на дијабетичната бубрежна болест и обратно, влијанието на модифицирачките (метаболичните фактори) и немодифицирачките фактори како што се возраста, времетраењето и полот.

Инклузивни критериуми:

- пациенти од двата пола, со ДМ тип 2, со времетраење над 1 година;
- на возраст од 35 до 65 год.;
- пациентите со ризик-скор за улцерација кај ДС (1-3);
- пациенти со градус на бубрежна болест според eGFR, пресметано со Cockcroft и Gault, и MDRD формулата (2-4);
- пациенти со присутна микроалбинурија и албинурија.

Ексклузивни критериуми:

- пациенти со ризик-скорот 0 (низок ризик за улцерација според IWGDF).
- невропатија од недијабетична етиологија;
- користење лекови за невропатија и ПАБ;
- ХББ градус 1 со микроалбинурија под 30 mg/L и
- ХББ градус 5 на бубрежна болест (ESRD);
- Menkenberg склероза;
- лица поворасни од 66 год. и помлади од 35 год.;
- лица со ДМ тип 1.

Визита 1- (V1) - пациентите беа прегледани на Клиниката за ендокринологија во Скопје и Кабинетот за дијабетичко стапало. На оваа визита беше одреден ризик-скорот за улцерација (ПОДИС – пулсации и ПБИ, обувки, деформитети, интактност на кожа и сензитивитет), метаболниот ефект, како и бубрежната функција и одредување на градусот на дијабетична бубрежна болест според eGFR (Cockcroft и Gault и MDRD) степен 2-4, како и тие со градус 1 каде што беше присутна микроалбинурија 30-300 mg/L.

Визита 2 - (V2) и визита 3 (V3) – пациентите беа прегледани и испитувани како во визита 1. На ова визита исто така беа проценети скорот за ризик за

развој на улцерација, како и прогресијата од понизок во повисок ризик-скор за улцерација кај синдромот на дијабетичко стапало и градусот на дијабетична бубрежна болест, како и факторите кои влијаеле врз преминувањето од понизок во повисок ризик.

6.2. Протокол на студија

Пред вклучување во студијата според инклузионите критериуми, секој пациент беше прашан за писмена согласност и детално му беа објаснети постапките за време на оваа студија. При визита 1 (V1) пациентите детално беа испитани – анамнеза и физикален преглед, мерење на крвен притисок (КП), одредување на индексот на телесната маса (BMI) со програмата COLLAB.

Прегледот на стапалото беше следен со програмата за водење на грижа на дијабетичко стапало во преулцеративна фаза со различен степен на ризик за улцерација кај лица со ДМ тип 2 (ПОДИС-програма).

За одредување на градусот на нефропатија беа користени формулите за одредување на eGFR според Cockcroft и Gault и MDRD.

Биохемиски испитувања – Примероците од венска крв и првата урина беа земени во утринските часови во ендокринолошката лабораторија.

- Биохемиските анализи - крвна слика, деградациски продукти беа направени во Институтот за клиничка биохемија.
- Одредувањето на гликемија беше направено според оксидаза ензимски метод, од компанијата Analox Instruments Ltd, London (UK).
- HbA1c беше одреден според метод на јоноизменувачка хроматографија Cobas c 111, со кит добиен од Roche Diagnostic Gmbh (Switzerland).

Рутинските лабораториски испитувања беа направени на Клиничката биохемиска лабораторија и тоа за липопротеински статус:

- Одредувањето на триглицериди беше направено со GPO-PAP колор ензимски метод добиен како кит-тест од фирмата Diagnostika (Germany). Мерењето беше извршено на спектрофотометар Beckman Analyzer.

- Одредувањето на вкупен холестерол беше направено со CHOD-PAP колор ензимски метод добиен како кит-тест од фирмата Human Diagnostika (Germany). Мерењето беше извршено на спектрофотометар Beckman Analyzer.
- Одредувањето на HDL-холестерол беше направено со готов кит за преципитација (Human cholesterol liquicolor) од фирмата Human Diagnostika (Germany). Мерењето беше извршено на спектрофотометар Beckman Analyzer. Центрифугирањето беше извршено на Megafuge for Heraeus Instruments.
- Одредувањето на LDL-холестерол беше извршено со директно пресметување на вредноста добиена од вкупниот холестерол, HDL-холестеролот и триглицеридите, по формула.
- Одредување на микроалбуминурија со micral тест, од Roche Diagnostic Gmbh (Switzerland).
- 24-часовна протеинурија g/L, SDS page) со COBAS 111, од Roche Diagnostic Gmbh (Switzerland).
- Очен фундус - со офталмоскоп беше прегледано очното дно во очниот кабинетот при Центарот за дијабетес и беше проценета дијабетичната ретинопатија. ДР беше класифицирана како непролиферативна и пролиферативна.
- Пациентите беа испрашани дали се едуцирани за самогрижа на дијабетичкото стапало.

6.2.1. Испитување на стапало во ризик во преулцеративна фаза

Стапалото беше проценето со ризик за улцерација доколку следните промени беа евидентирани во преулцеративната фаза: **протоколот** - нарушен, **обувките** – соодветни/несоодветни, **деформитетите** на стапало - присутни, **интактната** на кожа - прекината (улцерација), **сензитивитетот** - нарушен (таб. 6.1) – а како акроним во понатамошниот текст како **ПОДИС-програма**.

Табела 6.1. ПОДИС-програма за одредување на ризик-скорот за улцерација на стопало

KONTROLA NA PACIENTOT					
EMBG:		Data na pregled:	29-Mar-17		
Rezultati:					
Cigari:	10	HbA1c:	7.5	BMI (>10≤50):	30
TA_sis (>50≤250):	145	Puls (>40≤180):	50	Er:	4.2
Hb:	145	Htc:	44	Tr:	250
Le:	7.8	TG:	2.4		
LDL:	3.4	HDL:	0.9	Holesterol:	6.1
PODIS:					
Pulsacii:	otsutni	Obuvki:	Nesoodvetn	Deformiteti:	Pritiskanje
intaktnost:	Ocuвана	Sen.monofilam.: (pomal od 10)	3	Zvucna viljuska:	Namalena
VPT:		PBI:	0.8	Neuropad:	
Skor na rizik:	2	Retinopatija:	Nonprolifer	Edukacija za stapalo:	Ne

6.2.1. 1. Испитување на протокот

Протокот се проценуваше со:

- Испитување на пулсациите на aa. dorsalis pedis и aa. tibialis posterior со палпација и со доплер-апарат од типот DOPPLEX 2 со инсталирана softwer програма.
- Одредување на PBI (ang. pedo-brachial index - PBI), односно глуждно-брахијален индекс (анг: ankle-brachial index) во легната положба со доплер-апарат со сонда 8-MHz. PBI 0.9-1.3 беше означен за нормален; PBI < 0.9–0.6 периферна артериска болест; PBI < 0.6 критична исхемија

6.2.1.2. Соодветност на обувки

При инспекција на обувките, внимателно се проценуваше комодитетот, дали одговараат на големината на стапалото, односно дали се тесни или прешироки, дали се меки, односно дали внатрешниот дел е соодветен. Освен обувките беа прегледани и влошките, како и присусвото на страно тело во внатрешноста на обувката кое претставува ризик за отворање на рана. За секој пациент беше проценето дали се соодветно едуцирани за грижа на стапалото.

6.2.1.3. Деформитети и дисколорација на кожа

При прегледот за деформитети на стапало, внимателно се прегледуваа промените на кожата, тетивите, мускулите и зглобовите кои поради притисок или несоодветно пренесување на силата на тежата можат да придонесат до отворање на рана.

Од структурните деформитети се испитуваше присуството на halux valgus, проминентна метатарзална коска, charcot artropatiја, влакнатоста на кожата, дермопатијата, дисколорацијата, како и сјајот на кожата и отокот.

6.2.1.4. Прекината интактност на кожата (инфекција)

При преглед на стапалото беше проценет ризикот за инфекција преку можните влезни рани, како што се рагади и фисури на кожа, лошо израснати нокти, несоодветно сечени нокти. Исто така беше анализирано присуството на локална инфламација.

6.2.1.5. Испитување на сензитивноста на стапало (полиневропатија)

Испитувањето на сензитивноста беше извршено со:

- Semmes-Weinstein монофилament - со 10-грамскиот монофилament во 3 од 10 точки на испитување на стапалото, како предиктор за ризик за улцерација.
- Вибраторна перцепциска вилушка – се испитуваше дали е намален степенот на чувствителност на вибрација (длабока сензитивност)

6.3. Одредување на скор на ризици кај дијабетично стапало

Пациентите со DM тип 2 по извршените испитувања за дијабетичко стапало беа поделени во групи и подгрупи според скорот за ризик за улцерација и тоа во: 0 - група со низок ризик, 1 - среден ризик, 2 - висок ризик и 3 - многу висок ризик, според критериумите на Меѓународната работна група за дијабетичко стапало (IWGDF) (таб. 6.2)⁸. Групата со ризик-скор не беше испитувана т.е. беше исклучена според критериумите на студијата.

Таб 6.2: Испитувања кај дијабетичко стапало и скор на ризици

Скор на ризици	Дефиниција	Дијагностички критериуми
0 – отсутен/мал ризик	Невропатија отсутна	Вибрациска вилушка +,
1- среден	Сензорна невропатија	Вибрациска вилушка +
2 – висок	Сензорна невропатија и периферна артериска болест и/или деформитети	Вибрациска вилушка - и/или знаци и симптоми
3 – многу висок	Претходни улцерации или ампутации	Анамнеза и клинички знаци

Резултатите од испитувањата беа вметнати во програмата ПОДИС која го проценуваше ризик-скорот за улцерација, а беше наменет за скрининг-евалуација на стапало за ризик за улцерација на стапало кај лица со ДМ тип 2.

6.4. Проценка на хронична бубрежна болест според eGFR и албуминурија

Одредувањето на степенот на бубрежна слабост и проценувањето на ризикот за прогресија од помал градус во повисок градус на нефропатија беше одредено според препораките на KDIGO 2012 (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease). Беа земени предвид формулите на Cockcroft и Gault, MDRD и калкулиран eGFR според добиените резултати⁶⁵. Микроалбуминуријата, макроалбуминуријата и 24-часовната протеинурија беа анализирани и земени предвид во проценувањето на степенот на нефропатијата. Степенот на албуминуријата означуваше сигнификантен ризик-фактор за прогресијата на хроничната бубрежна болест и предиктор на ризик за улцерација на стапалото.

По добиените резултати за микроалбуминурија, пациентите беа класифицирани во 3 групи: нормална < 30 mg/L, микроалбуминурија 30-300 mg/L и макроалбуминурија > 300 mg/L.

По пресметувањето на градусот на нефропатијата, пациентите беа класифицирани во соодветни групи и следени во следните визити.

Таб 6.3. Одредување на степенот на бубрежна слабост според и албуминурија (2012 Kidney Disease Global Outcomes guidelines)¹⁹

Kidney International Supplements (2013) 3

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

7. Статистичка обработка

Во текот на ова теза, собраните податоци беа статистички обработени со помош на програмата SPSS⁶⁶ v.20., со следните статистички методи:

- Дескриптивните методи за асоцираноста помеѓу ДС и ХББ, преку hazardratio (HR) со 95 % со користење на регресиони анализи;
- Статистичките серии според сите дефинирани варијабли бетатабеларно и графички прикажани;
- Анализа на структурата на нумеричките статистички серии беше направена со помош на мерките на централна тенденција (просек), како и мерките на дисперзија (st. devijacija);
- Анализа на структурата на атрибутивните статистички серии беше направена со помош на коефициенти на односи и пропорции;
- Анализа на односите меѓу нумеричките статистички серии беше направена со помош на Pearsonовиот коефициент на корелација - r;
- Анализа на односите меѓу атрибутивните статистички серии беше направена со помош на Pearson-овиот χ^2 -тест;
- Тестирање на значајноста на разликите меѓу две аритметички средни средини, односно пропорции, со Студентовиот t-тест;
- Тестирање на значајноста на разликите меѓу три и повеќе аритметички средни средини со анализа на варијанса (ANOVA);
- Тестирање на значајноста на разликите кај рангираните атрибутивни белези со непараметрискиот Wilcoxon-тест на еквивалентни парови;
- Тестирање на значајноста на разликите помеѓу три и повеќе скорови (рангови) кај атрибутивните варијабли со Kruskal-Wallis тест (тест на сума на рангови);
- Тестирање на релативниот ризик (RR).

Статистички беа обработени пациентите од визита 1 и визита 3 поради тоа што немаше разлика во резултатите помеѓу визита 2 и визита 3.

8. Резултати

Во текот на испитувањето кое беше спроведено на Клиниката за ендокринологија – Оддел за ендокринологија и во Центарот за дијабетес – отсек за дијабетичко стапало, вкупно беа испитани 113 пациенти во период од 6 месеци. Шест пациенти беа исклучени поради ексклузионите критериуми (V1), а 3 пациенти во V3.

8.1. Поделба на испитаници по групи

Пациентите беа поделени во две групи:

- Испитана група (ИГ) беа вклучени 107 пациенти во визита 1 (V1) и 104 пациенти во визита 3 (V3).
- Контролна група (КГ) беа вклучени 40 здрави лица.

Резултатите беа обработени по пат на дескриптивни и аналитички статистички методи.

8.2. Дескриптивен и аналитички статистички метод

Споредба на иследуваните клинички и биохемиски параметри помеѓу испитаниците од визита V1, визита V3 и КГ

Испитуваната група ја сочинуваа: мажи 50,5 % и жени 49,5 % во V1, односно 49 % и 51 % во V3. Контролната група ја сочинуваа мажи 58,5 % и жени 41,5 %.

Табела 8.1. Дистрибуција по пол за испитаници и контролна група КГ

Пол	V1 n (%)	V3 n (%)	КГ n (%)
мажи	54 (50,5)	51 (49)	24 (58,5)
жени	52 (49,5)	53 (51)	16 (41,5)

Според табелата се забележува идентична дистрибуција по пол кај испитаниците, додека мала разлика кај контролната група со доминација на машкиот пол.

Во табела 6.2. се прикажани демографските карактеристики на испитаниците, податокот за времетраењето на дијабетесот, како и резултатите од иследуваните клинички и биохемиски параметри.

Табела 8.2. Демографски карактеристики на испитаниците, податок за времетраењето на дијабетесот и иследуваните клинички и биохемиски параметри

Варијабла	V1	V3	КГ
Возраст (години)	59,12 ± 5,88	59,89 ± 5,71	56,07 ± 8,23
Пушачи	23 (21,5 %)	23 (22,1 %)	19 (46,3 %)
Времетраење на ДМ (години)	12,93 ± 6,15	13,28 ± 6,16	/
HbA1c (%)	9,54 ± 1,86	8,78 ± 1,44	5,23 ± 0,76
ТТ (kg)	75,79 ± 8,59	74,97 ± 7,92	/
BMI (kg/m ²)	28,03 ± 3,3	27,63 ± 2,98	27,75 ± 3,93
ТА сист. (mmHg)	136,18 ± 17,93	133,27 ± 10,42	127,68 ± 12,95
Триглицериди (mmol/L)	2,42 ± 1,66	/	2,4 ± 0,85
LDL (mmol/L)	2,91 ± 1,29	/	2,94 ± 1,16
HDL (mmol/L)	1,11 ± 0,42	/	1,05 ± 0,2
Tr (x10 ⁹)	254,85 ± 82,77	/	311,12 ± 85,12

Податоците од табела 8.2. покажуваат дека застапеноста на пушачите е сигнификантно повисока во рамките на КГ (46,3 %) во споредба со V1 (21,5 %) и V3 (22,1 %) ($\chi^2 = 14,79$; $p = 0,005$), без при тоа да постои разлика помеѓу групите во однос на полот на испитаниците.

Испитаниците од визита V1 и V3 не се разликуваат сигнификантно според времетраењето на дијабетесот (12,93 ± 6,15 години vs. 13,28 ± 6,16 години; $t = -0,558$; $p = 0,578$).

Пациентите во V1 имаат повисок HbA1c (лоша регулација) во споредба со пациентите од V3 каде што се забележува редукција на HbA1c за скоро 1 %

Во однос на HbA1c, методот ANOVA и *post hoc*-процедурите покажаа дека:

- испитаниците од V3 имаат сигнификантно пониско ниво на HbA1c во споредба со испитаниците од V1 (*сп. вред. на разликата* = -0,75; $p = 0,003$).

Кај пациентите од V1 и V3, како и кај КГ имаме телесна тежина, односно индекс на телесна маса (BMI) кој одговара за натхранетост.

Според податоците од горната табела се воочува дека бројот на тромбоцитите е сигнификантно повисок кај испитаниците од КГ ($311,12 \pm 85,12 \times 10^9$) во споредба со испитаниците од V1 ($254,85 \pm 82,77 \times 10^9$) ($t = -3,67$; $p < 0,001$).

Просечната вредност на триглицеридите, ЛДЛ-холестеролот во V1 е повисока во споредба со препораките за одржување на липидниот профил кај лица со дијабетес тип 2. И кај испитаните групи и кај контролната група се регистрираат слични вредности на ТГ, ЛДЛ и ХДЛ.

Пациентите од V1 имаат повисок систолен КП во споредба со V3 и КГ

Табела 8.3. Просечни вредности на скорот на ризик за улцерација на стапало и градусот на нефропатијата во зависност од BMI на испитаниците при визита V1

BMI kg/m ² (V1)	Скор на ризик за улцерација на стапало		Градус на нефропатија	
	ср. вред. (ст. дев.)	t (p)	ср. вред. (ст. дев.)	t (p)
до 30	1,41 (0,8)	-1,08 (0,284)	2,63 (1,12)	2,1 (0,038)
над 30	1,59 (0,78)		2,24 (0,78)	

Горната табела покажува дека, при визита V1, просечната вредност на градусот на нефропатијата е сигнификантно повисока кај испитаниците со BMI до 30 kg/m² ($2,63 \pm 1,12$) во споредба со испитаниците кои што имаат BMI над 30 ($2,24 \pm 0,78$) ($t = 2,1$; $p = 0,038$).

Во табела 8.4. се прикажани разликите помеѓу иследуваните групи во однос на параметрите со кои се одредува степенот на нефропатијата.

Табела 8.4. Разлики помеѓу иследуваните групи во однос на параметрите со кои се одредува степенот на нефропатијата

Анализа		V1	V3	t(p)
уреа (mmol/L)		6,87 ± 3,4	/	/
креатинин (μmol/L)		99,21 ± 43,87	105,74 ± 44,01	-1,08 (0,281)
eGFR (Cockcroft-Gold) (mL/min/1.73 m ²)		78,02 ± 24,08	71,48 ± 21,41	2,08 (0,039)
MDRD (mL/min/1.73 m ²)		70,64 ± 23,22	64,65 ± 19,74	2,02 (0,045)
SDS-page (mg/L)	Нормална екскреција на уринарни протеини	22 (20,56 %)	/	/
	Нормална екскреција со дискретни селективни гломеруларни протеини	34 (31,78 %)	/	
	Почетна неселективна гломеруларна протеинурија	23 (21,5 %)	/	
	Неселективна гломеруларна со некомплетна тубуларна протеинурија	13 (12,15 %)	/	
	Комплетна мешана протеинурија	15 (14,02 %)	/	

Податоците од табела 8.4. покажуваат дека просечната вредност на eGFR според Cockcroft-Gault е сигнификантно поголема кај испитаниците од V1 (78,02 ± 24,08 mL/min/1.73 m²) во споредба со испитаниците од V3 (71,48 ± 21,41 mL/min/1.73 m²) ($t = 2,08$; $p = 0,039$).

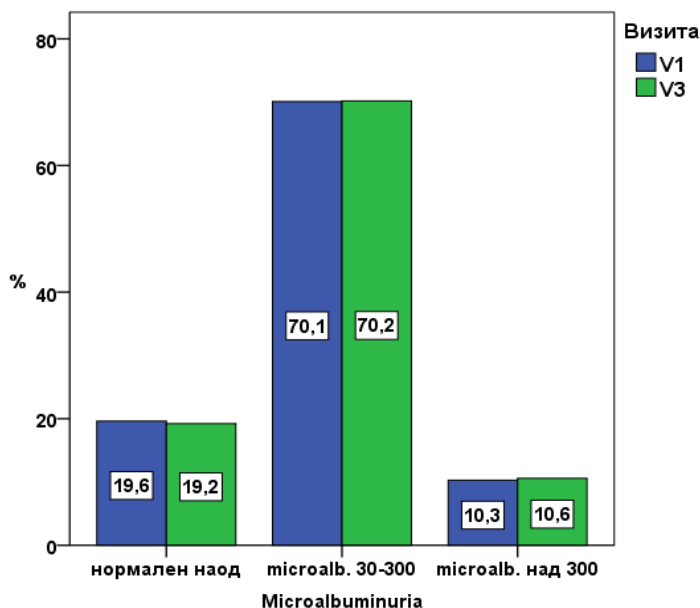
Исто така и просечната вредност на MDRD е сигнификантно поголема кај испитаниците од V1 (70,64 ± 23,22 mL/min/1.73 m²) во споредба со испитаниците од V3 (64,65 ± 19,74 mL/min/1.73 m²) ($t = 2,02$; $p = 0,045$).

Просечната вредност на уреата е 6.87 ± 3,4 mmol/L и корелира со степенот на нефропатијата. Кај испитаниците со градус 2, 3, 4 и 5 се забележува пораст на

вредностите на уреа (6.77...7.63...11.15...11.18 mmol/L). Споредено, во градус 1 просекот на уреа бил 4,51mmol/L.

Одредувањето на протеинуријата со SDS–Page потврди дека кај 47,7 % од пациентите постои некоја вид на протеинурија.

На слика 8.1. е претставена дистрибуцијата на испитаниците од визита V1 и V3 во зависност од нивото на микроалбуминуријата.



Слика 8.1. Дистрибуција на испитаниците од визита V1 и V3 во зависност од нивото на микроалбуминуријата

Според податоците од слика 8.1. се воочува дека испитаниците од визита V1 и V3 не се разликуваат меѓу себе според нивото на микроалбуминуријата, а само една петтина од испитаниците од двете групи имаат нормален наод ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,996$).

Во табела 8.5. е прикажана разликата помеѓу V1 и КГ во однос на 24-часовната протеинурија.

Табела 8.5. Разлика помеѓу V1 и КГ во однос на 24-часовната протеинурија

Анализа	V1	КГ	t(p)
24h proteinuria (g/L)	0,61 ±0,78	0,2 ±1,13	5,07 (<0,001)

Според податоците од горната табела, кај испитаниците од V1 се детектира сигнификантно повисока концентрација на протеинурија во 24-часовна урина ($0,61 \pm 0,78$ g/L) во споредба со испитаниците од КГ ($0,2 \pm 1,13$ g/L) ($t = 5,07$; $p < 0,001$).

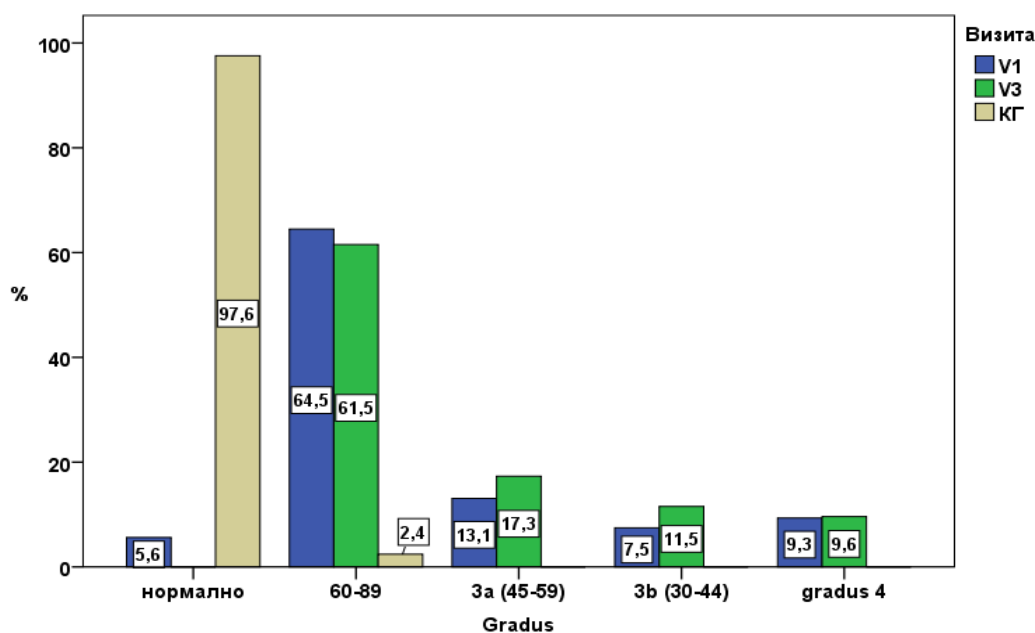
Во табела 8.6. е прикажана дистрибуцијата на испитаниците од V1 и V3 во зависност од градусот на нефропатијата и нивниот пол.

Табела 8.6. Дистрибуција на испитаниците од V1 и V3 во зависност од градусот на нефропатијата и нивниот пол

Градус на нефропатијата		V1 n (%)	V3 n (%)
1. Нормално (> 90 mL/min/1.73 m²)	вкупно	6 (5,6 %)	0
	мажи	3 (2,8 %)	0
	жени	3 (2,8 %)	0
2. (60-89 mL/min/1.73 m²)	вкупно	69 (64,5 %)	64 (61,5 %)
	мажи	37 (34,6 %)	35 (33,7 %)
	жени	32 (29,9 %)	29 (27,8%)
3a (45-59 mL/min/1.73 m²)	вкупно	14 (13,1 %)	18 (17,3 %)
	мажи	5 (4,7 %)	7 (6,7 %)
	жени	9 (8,4 %)	11 (10,6 %)
3b (30-44 mL/min/1.73 m²)	вкупно	8 (7,5 %)	12 (11,5 %)
	мажи	5 (4,7 %)	5 (4,8 %)
	жени	3 (2,8 %)	7 (6,7 %)
gradus 4 (15-29 mL/min/1.73 m²)	вкупно	10 (9,3 %)	10 (9,6 %)
	мажи	4 (3,7 %)	4 (3,8 %)
	жени	6 (5,6 %)	6 (5,8 %)

Според податоците од горната табела се гледа дека најголем број испитаници и при визита V1 (64,5 %) и при визита V3 (61,5 %) имаат градус на нефропатијата 2 што се карактеризира со eGFR 60-89 ml/min.

Слика 8.2. ја прикажува дистрибуцијата на испитаниците од V1, V3 и КГ во зависност од градусот на нефропатијата.

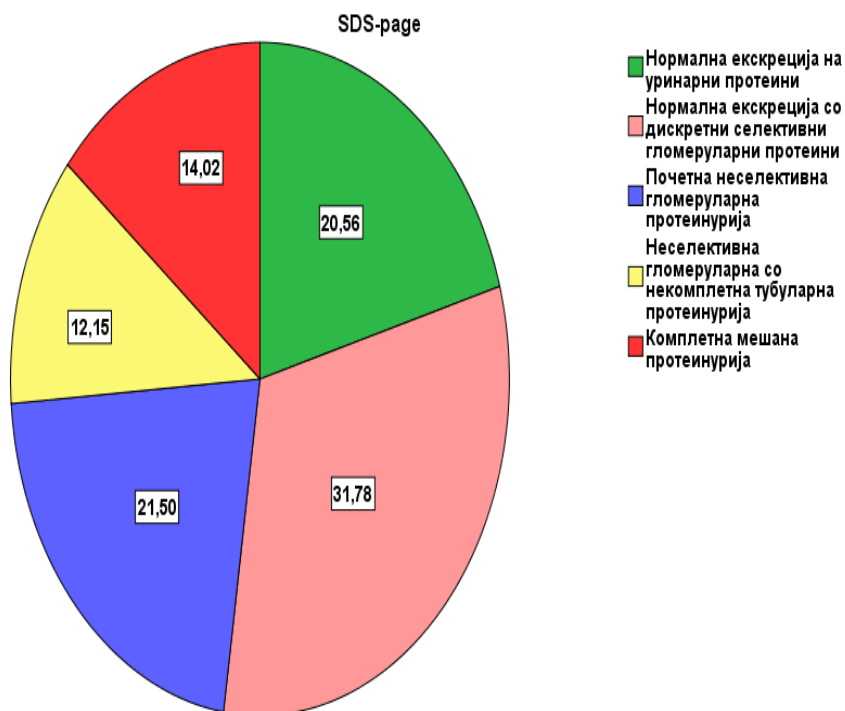


Слика 8.2. Дистрибуција на испитаниците од V1, V3 и KГ во зависност од градусот на нефропатијата

Податоците од слика 8.2. укажуваат на тоа дека испитаниците од KГ најчесто имаат градус 1 (97,6 %) или градус 2 (2,4 %) на нефропатија, додека градус 3a, градус 3b или градус 4 имаат само испитаниците од V1 или V3, без сигнификантна разлика помеѓу V1 и V3 за градус 3a, градус 3b и градус 4. Битно е и тоа што градус 1 немаат испитаниците од V3, туку само испитаниците при визита V1 и KГ ($\chi^2 = 209,25$; $p < 0,001$).

Во визита V1, испитаниците кои што имаа градус 2 на нефропатијата, а нивната микроалбуминурија беше $< 30 \text{ mg/L}$ беа вклучени во иследувањето, иако како ексклузионен критериум беше означена нормалната микроалбуминурија.

Слика 8.3. ја прикажува дистрибуцијата на испитаниците од визита V1 според SDS-page (mg/L).



Слика 8.3. Дистрибуција на испитаниците од визита V1 според SDS-page

Од графиконот се забележува дека 52,3 % од испитаниците имале нормална екскреција, додека 47,7 % имале некој вид на протеинурија, гломеруларна и/или тубуларна.

Кај 11 испитаници од визита V1 е испитан и ендотелинот, при што неговата просечна вредност изнесува $110,13 \pm 12,12$ pg/ml со ранг од 91 до 133 и истата е сигнификантно повисока во споредба со контролната група КГ 98 ± 8 pg/ml ($p < 0,05$).

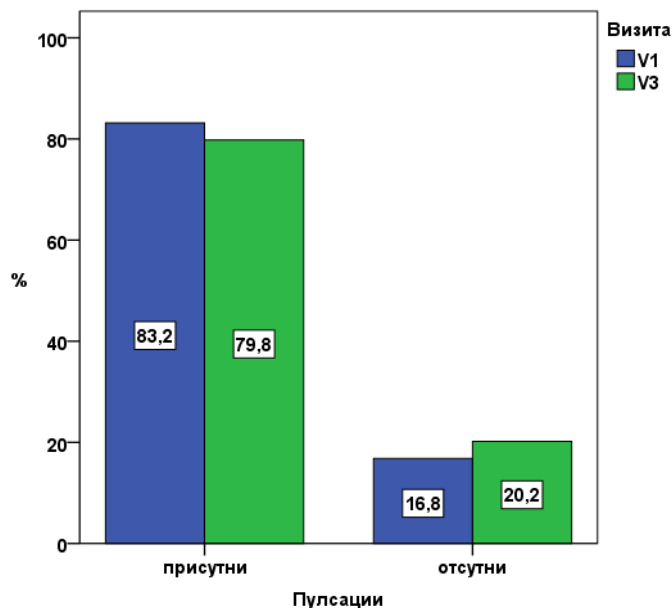
Во табела 8.7 е прикажана дистрибуцијата на испитаниците од V1 и V3 според детектираниот педо-брахијален индекс (ПБИ).

Табела 8.7. Дистрибуција на испитаниците од V1 и V3 според детектираниот педо-брахијален индекс (ПБИ)

		V1 n (%)	V3 n (%)
Педо-брахијален индекс (ПБИ)	> 1,3	2 (1,9)	2 (1,9)
	0,9 - 1,3	70 (65,4)	62 (59,6)
	0,6 - 0,9	30 (28)	35 (33,7)
	< 0,6	5 (4,7)	5 (4,8)

Горната табела покажува дека кај најголем број испитаници и при визита V1 (65,4 %) и при визита V3 (59,6 %) е детектиран педо-брахијален индекс 0,9-1,3.

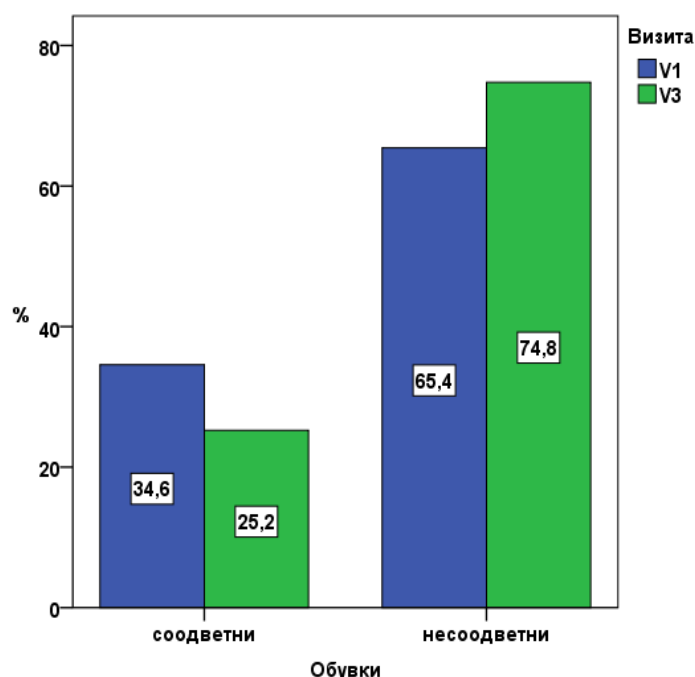
Следната слика ја прикажува дистрибуцијата на испитаниците од V1 и V3 според присуството на пулсации.



Слика 8.4. Дистрибуција на испитаниците од V1 и V3 според присуството на пулсации

Според податоците од слика 8.4 се забележува дека кај сличен број испитаници од визита V1 (83,2 %) и визита V3 (79,8 %) се регистрираат пулсации, а кај скоро една петтина од испитаниците од двете групи пулсациите се отсутни.

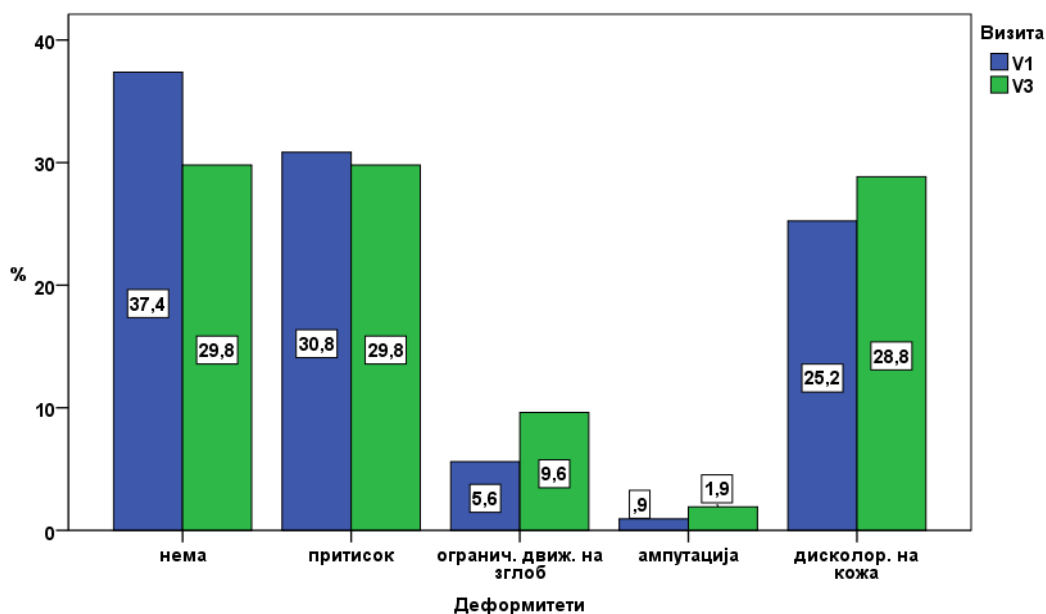
На следната слика е демонстрирана дистрибуцијата на испитаниците од V1 и V3 според соодветноста на обувките.



Слика 8.5. Дистрибуција на испитаниците од V1 и V3 според соодветноста на обувките

Податоците од слика 8.5 покажуваат дека голем број испитаници од визита V1 (65,4 %) и визита V3 (74,8 %) носат несоодветни обувки.

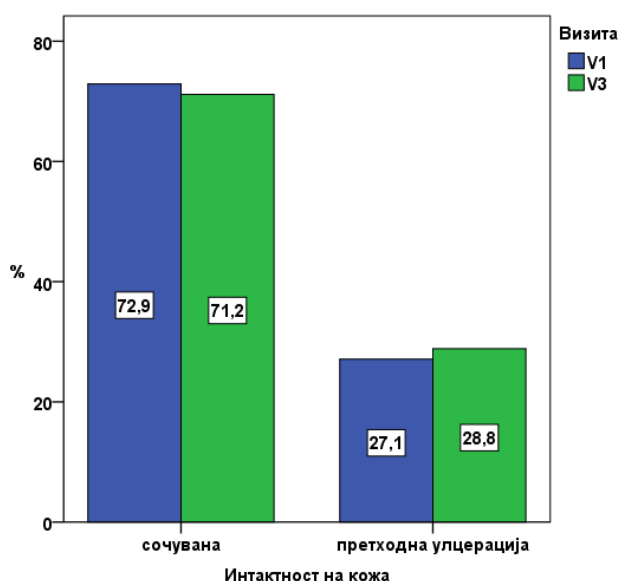
Слика 8.6. ја прикажува дистрибуцијата на испитаниците од V1 и V3 според регистрираните деформитети на стапалото.



Слика 8.6. Дистрибуција на испитаниците од V1 и V3 според регистрираните деформитети на стапалото

Според податоците од слика 8.6. се забележува дека кај сличен број испитаници од визита V1 (62,6 %) и визита V3 (70,2 %) се регистрираат деформитети на стапалото.

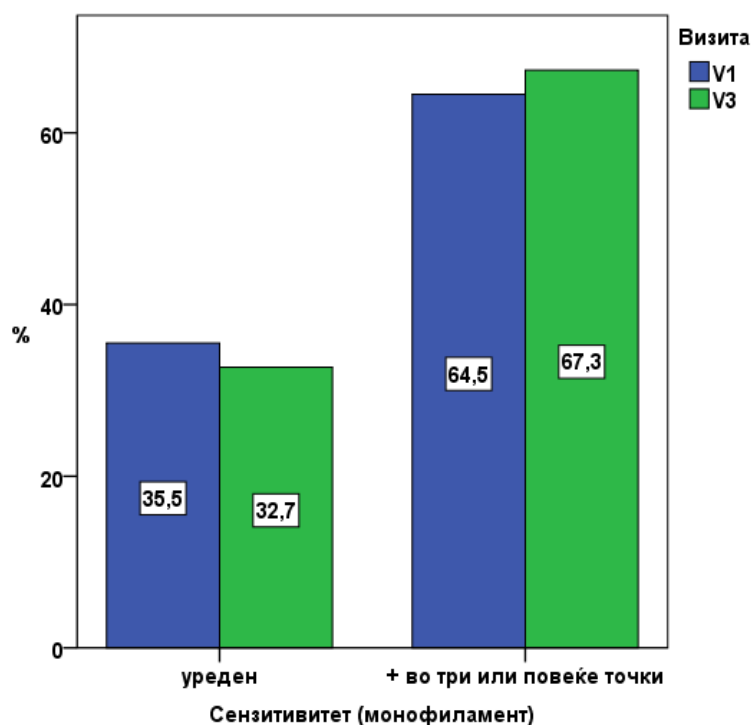
На слика 8.7 е прикажана дистрибуцијата на испитаниците од V1 и V3 според застапеноста на интактноста на кожата.



Слика 8.7. Дистрибуција на испитаниците од V1 и V3 според застапеноста на интактноста на кожата

Податоците од слика 8.7 покажуваат дека сличен број испитаници од визита V1 (72,9 %) и визита V3 (71,2 %) имаат сочувана интактност на кожата, а кај скоро третина испитаници од двете групи е регистрирана претходна улцерација.

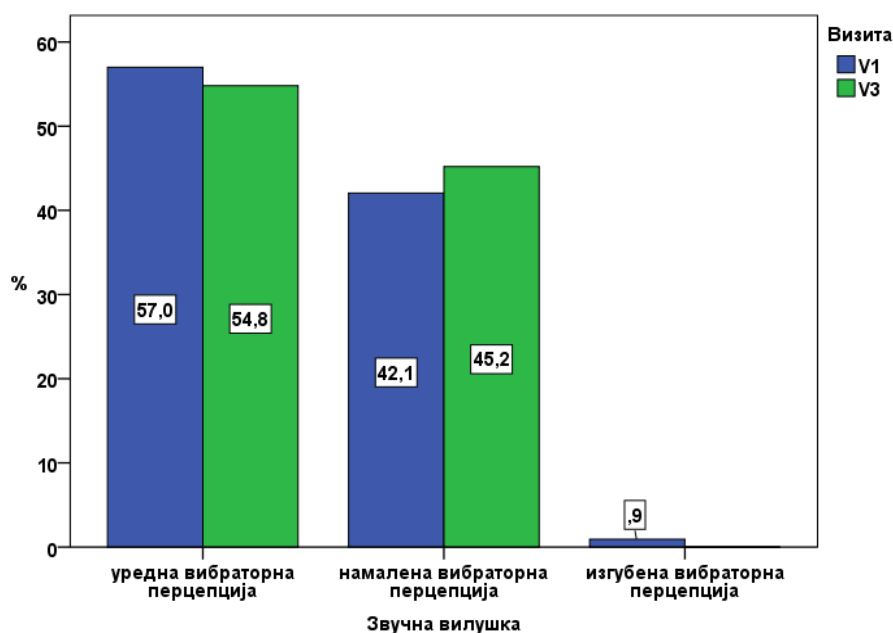
Слика 8.8 ја прикажува дистрибуцијата на испитаниците од V1 и V3 според наодот на сензитивност.



Слика 8.8. Дистрибуција на испитаниците од V1 и V3 според наодот на сензитивноста

Од слика 8.8 се воочува дека над 60 % од испитаниците од двете визити имаат позитивен наод на сензитивност со монофиламент во три или повеќе точки. Ова оди во прилог на сензорна полиневропатија.

Слика 8.9 ја прикажува дистрибуцијата на испитаниците од V1 и V3 според нивото на вибраторната перцепција при испитувањето со звучна вилушка.



Слика 8.9. Дистрибуција на испитаниците од V1 и V3 според нивото на вибраторната перцепција при испитувањето со звучна вилушка

Според податоците од слика 8.9 се забележува дека кај скоро половина од испитаниците од двете визити, при испитувањето со звучна вилушка, се регистрира намалена или изгубена вибраторна перцепција.

Следната табела 8.8 ги прикажува разликите помеѓу испитаниците од V1 и V3 во поглед на скорот на ризик за улцерација на стапало.

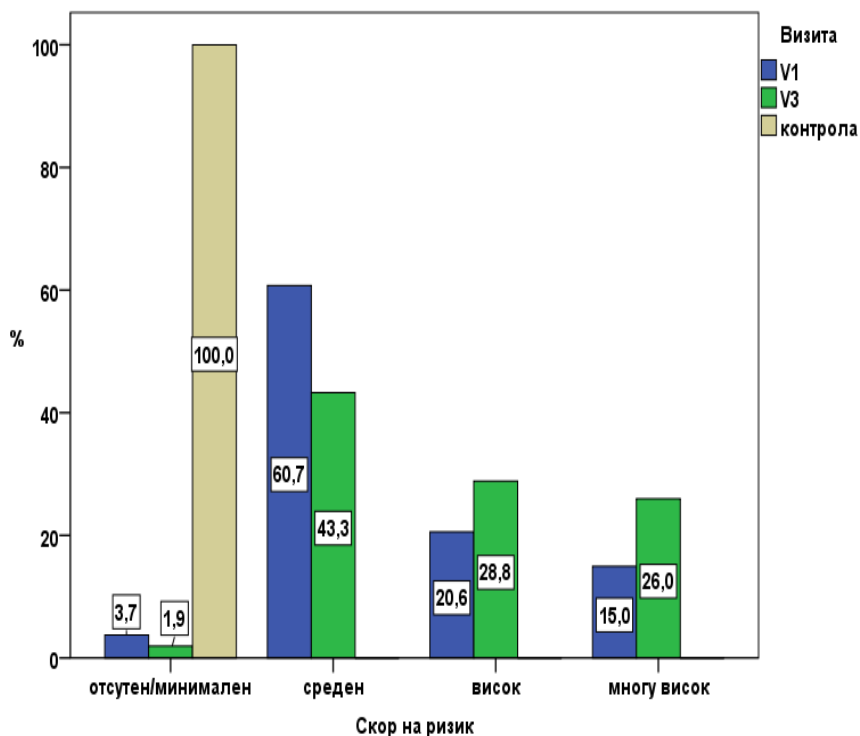
Табела 8.8. Разлики помеѓу испитаниците од V1 и V3 во поглед на скорот на ризик за улцерација на стапало

Варијабла	V1 (просечен ранг)	V3 (просечен ранг)	$U^*(p)$
Скор на ризик	95,2	117,11	4408,5 (0,004)

*Mann-Whitney U test

Податоците од табела 8.8. покажуваат дека скорот на ризик за улцерација на стапало е сигнификантно повисок во рамките на V3 во споредба со V1 ($U = 4408,5$; $p = 0,004$).

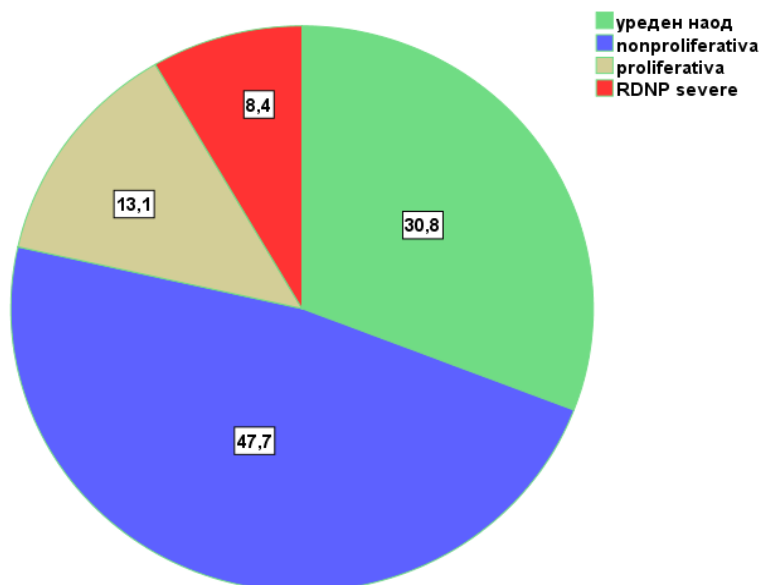
Следната слика ја прикажува дистрибуцијата на испитаниците според нивото на скорот на ризик за улцерација на стапало.



Слика 8.10. Дистрибуција на испитаниците според нивото на скорот на ризик за улцерација на стапало

Од податоците на слика 6.10. се воочува дека сите испитаници од КГ имаат отсутен или минимален скор на ризик за улцерација на стапало. Сигнификантно поголем број испитаници од визита V1 (60,7 %) имаат среден скор на ризик во споредба со испитаниците од V3 (43,3 %), додека сигнификантно поголем број испитаници од визита V3 (26 %) имаат многу висок скор на ризик во споредба со испитаниците од V1 (15 %) ($\chi^2 = 222,86$; $p < 0,001$).

Слика 8.11. ја прикажува дистрибуцијата на испитаниците од визита V1 според наодот од прегледот за ретинопатија.



Слика 8.11. Дистрибуција на испитаниците од визита V1 според наодот од прегледот за ретинопатија

Дополнително, добиен е податок дека 66,4 % од испитаниците од визита V1 немаат посетувано едукација за стапало.

Во следните табели 8.9 и 8.10 се прикажува процентот на едукација на пациентите со дијабетес, ризик-скорот за улцерација и градусот на нефропатија.

Табела 8.9. Проценка на едукација за стапало и скор на ризик за улцерација

		edukacija za stapalo		Total
		da	ne	
skor na rizik	otsuten/minimalen	3	1	4
	Sreden	28	37	65
	Visok	4	18	22
	mnogu visok	1	15	16
Total		36	71	107

ANOVA

skor na rizik

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7.998	1	7.998	14.322	.000
Within Groups	58.637	105	.558		
Total	66.636	106			

Од горната табела се заклучува дека кај лицата кои немаат посетена едукација на стапало (66.35 %) постои повисок ризик за улцерација во споредба со лицата кои посетеле едукација за стапало ($p < 0.01$).

Табела 8.10. Проценка на едукација за стапало и Gradus на нефропатија Crosstabulation

Count

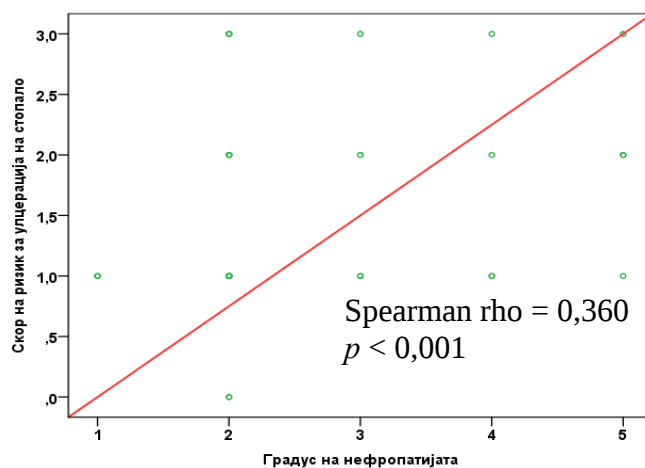
Gradus	edukacija za stapalo		Total
	da	ne	
> 90	0	6	6
2.60-89	32	37	69
3a (45-59)	1	13	14
3b (30-44)	2	6	8
4 (15-29)	1	9	10
Total	36	71	107

ANOVA

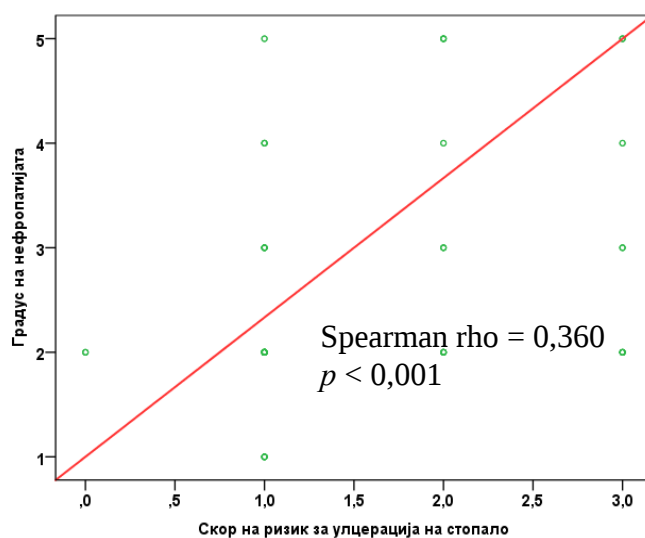
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4.328	1	4.328	4.116	.045
Within Groups	110.419	105	1.052		
Total	114.748	106			

Од горната табела се заклучува дека кај лицата кои немаат посетено едукација за стапало постои повисок ризик за нефропатија со повисок градус ($p < 0.05$) споредено со лицата кои посетеле едукација за стапало

На слика 8.12 и слика 8.13 се прикажани корелациите помеѓу градусот на нефропатијата и скорот на ризик за улцерација на стапало кај испитаниците од визита V1.

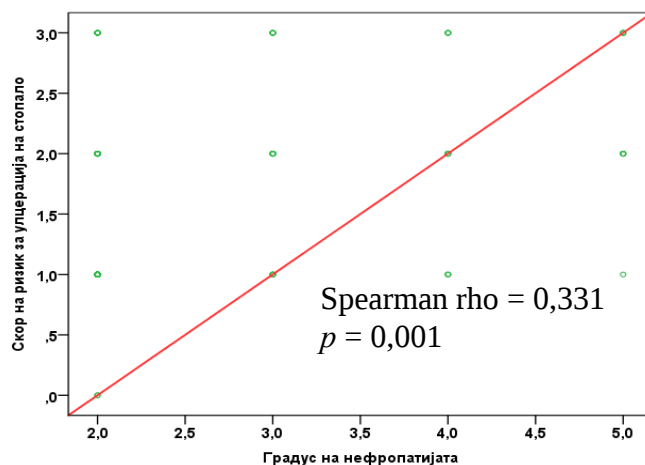


Слика 8.12. Корелација помеѓу градусот на нефропатијата и скорот на ризик за улцерација на стапало кај испитаниците од визита V1

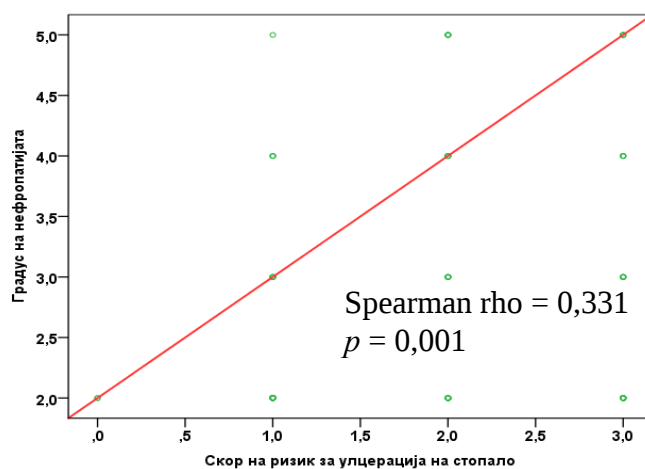


Слика 8.13. Корелација помеѓу скорот на ризик за улцерација на стапало и градусот на нефропатијата кај испитаниците од визита V1

На слика 8.14 и слика 8.15 се прикажани корелациите помеѓу градусот на нефропатијата и скорот на ризик за улцерација на стапало кај испитаниците од визита V3.



Слика 8.14. Корелација помеѓу градусот на нефропатијата и скорот на ризик за улцерација на стапало кај испитаниците од визита V3



Слика 8.14. Корелација помеѓу скорот на ризик за улцерација на стапало и градусот на нефропатијата кај испитаниците од визита V3

Претходните четири слики ја демонстрираат сигнификантната позитивна корелација помеѓу градусот на нефропатијата и скорот на ризик за улцерација на стапало и обратно, кај испитаниците и при визита V1 (Spearman rho = 0,360; $p < 0,001$) и при визита V3 (Spearman rho = 0,331; $p = 0,001$).

Во табела 8.11 се прикажани асоцијациите на градусот на нефропатијата со демографските карактеристики на испитаниците, податокот за времетраењето на дијабетесот, како и резултатите од иследуваните клинички и биохемиски параметри при визита V1 и визита V3.

Табела 8.11. Асоцијација на градусот на нефропатијата со демографските карактеристики на испитаниците

Градус на нефропатија (1 - нормално, 2 - 60-89, 3 - 3a (45-59), 3b (30-44), 4 – 15-29)		V1		V3	
Пол	Мажи	просечен ранг 52,18	Mann-Whitney U test $U = 1332,5; p = 0,472$	просечен ранг 48,87	Mann-Whitney U test $U = 1166,5; p = 0,167$
	Жени	просечен ранг 55,86		просечен ранг 55,99	
Возраст (години)		Spearman rho = 0,374; $p < 0,001$		Spearman rho = 0,361; $p < 0,001$	
Пушачки статус	Пушачи	просечен ранг 59,65	Kruskal Wallis $\chi^2 = 1,72;$ $p = 0,423$	просечен ранг 56,98	Kruskal Wallis $\chi^2 = 1,417;$ $p = 0,492$
	непушачи	просечен ранг 53,07		просечен ранг 51,95	
	нередовни пушачи	просечен ранг 47,28		просечен ранг 44,63	
Времетраење на ДМ (години)		Spearman rho = 0,305; $p = 0,001$		Spearman rho = 0,284; $p = 0,004$	
HbA1c (%)		Spearman rho = -0,009; $p = 0,930$		Spearman rho = 0,147; $p = 0,137$	
TT (kg)		Spearman rho = -0,073; $p = 0,452$		Spearman rho = -0,089; $p = 0,368$	
BMI (kg/m²)		Spearman rho = -0,129; $p = 0,187$		Spearman rho = -0,124; $p = 0,210$	
ТА сист. (mmHg)		Spearman rho = -0,01; $p = 0,916$		Spearman rho = 0,015; $p = 0,876$	
Триглицериди (mmol/L)		Spearman rho = 0,095; $p = 0,329$		/	
LDL (mmol/L)		Spearman rho = -0,13; $p = 0,182$		/	
HDL (mmol/L)		Spearman rho = -0,011; $p = 0,911$		/	
Tr (x10 ⁹)		Spearman rho = 0,147; $p = 0,132$		/	

Од горната табела се воочуваат слични наоди и при двете визити. Градусот на нефропатијата покажува сигнификантна позитивна корелација со возраста на испитаниците (V1 - Spearman rho = 0,374; $p < 0,001$; V3 - Spearman rho = 0,361; $p < 0,001$) и времетраењето на дијабетесот (V1 - Spearman rho = 0,305; $p = 0,001$; V3 - Spearman rho = 0,284; $p = 0,004$).

Во табела 8.12 и 8.13 се прикажани просечните вредности на eGFR според формулите Cockcroft и Gault и MDRD.

Табела 8.12. Просечен eGFR според формулата Cockcroft и Gault

Gradus	Mean	N	Std. Dev.
2. (60-89)	85.21	64	10.216
3a (45-59)	62.77	18	10.069
gradus 4	30.44	10	4.658
3b (30-44)	45.55	12	5.862
Total	71.48	104	21.408

Табела 8.13. Просечен eGFR според формулата MDRD

Gradus	Mean	N	Std. Dev.
60-89	78.32	64	6.059
3a (45-59)	54.78	18	5.773
gradus 4	25.11	10	4.140
3b (30-44)	39.41	12	3.284
Total	64.64	104	19.744

Од двете табели се забележува статистичка сигнификантност при одредување на eGFR ($p < 0,01$).

Во табела 8.14 и табела 8.15 е прикажана просечната вредност на HbA1c во зависност од градусот на нефропатијата при визита V1 и визита V3, соодветно.

Табела 8.14. Просечна вредност на HbA1c во зависност од градусот на нефропатијата при визита V1

Градус на нефропатија (V1)	N	HbA1c ср. вред %.	SD	минимум	максимум
2 60-89	69	9,51	1,91	5,1	14
3a (45-59)	14	9,65	2,15	6,7	14
3b (30-44)	8	9,69	1,87	6,8	12,9
градус 4	10	9,51	1,6	7,8	13,3
Вкупно	101	9,54	1,86	5,1	14

Табела 8.15. Просечна вредност на HbA1c во зависност од градусот на нефропатијата при визита V3

Градус на нефропатија (V3)	N	HbA1c сп. вред. %	SD	минимум	максимум
2 60-89	64	8,61	1,43	5,7	14
3a (45-59)	18	8,92	1,13	6,9	10,8
3b (30-44)	12	9,33	2,11	6,81	15
градус 4	10	8,95	0,92	7,6	10,4
Вкупно	104	8,78	1,44	5,7	15

Покажано е дека просечната вредност на HbA1c е сигнификантно повисока при визита V1 ($9,54 \pm 1,86$) во споредба со визита V3 ($8,78 \pm 1,44$) ($t = 3,25$; $p = 0,001$).

Во табела 8.16 се прикажани асоцијациите на скорот на ризик за улцерација на стапало со демографските карактеристики на испитаниците, податокот за времетраењето на дијабетесот, како и резултатите од иследуваните клинички и биохемиски параметри при визита V1 и визита V3.

Табела 8.16. Асоцијации на скорот на ризик за улцерација на стапало со демографските карактеристики на испитаниците, податокот за времетраењето на дијабетесот, како и резултатите од иследуваните клинички и биохемиски параметри при визита V1 и визита V3

Скор на ризик (0 - отсутен/минимален, 1 - среден, 2 - висок, 3 - многу висок)		V1		V3	
Пол	мажи	просечен ранг 56,61	$U = 1290$; $p = 0,315$	просечен ранг 53,69	$U = 1291$; $p = 0,675$
	жени	просечен ранг 51,34		просечен ранг 51,36	
Возраст (години)		Spearman rho = 0,195; $p = 0,042$		Spearman rho = 0,197; $p = 0,040$	
Пушачки статус	пушачи	просечен ранг 50,39	Kruskal Wallis $\chi^2 = 0,53$; $p = 0,769$	просечен ранг 49,13	Kruskal Wallis $\chi^2 = 1,007$; $p = 0,604$
	непушачи	просечен ранг 54,9		просечен ранг 54,25	

	нередовни пушачи	просечен ранг 55,72		просечен ранг 46,19	
Времетраење на ДМ (години)		Spearman rho = 0,237; $p = 0,014$		Spearman rho = 0,243; $p = 0,013$	
HbA1c (%)		Spearman rho = 0,077; $p = 0,428$		Spearman rho = 0,164; $p = 0,097$	
ТТ (kg)		Spearman rho = 0,121; $p = 0,215$		Spearman rho = 0,108; $p = 0,274$	
BMI (kg/m ²)		Spearman rho = 0,04; $p = 0,681$		Spearman rho = 0,065; $p = 0,513$	
ТА сист. (mmHg)		Spearman rho = -0,089; $p = 0,363$		Spearman rho = 0,018; $p = 0,854$	
Триглицериди (mmol/L)		Spearman rho = 0,053; $p = 0,589$		/	
LDL (mmol/L)		Spearman rho = 0,009; $p = 0,930$		/	
HDL (mmol/L)		Spearman rho = 0,163; $p = 0,095$		/	
Tr (x10 ⁹)		Spearman rho = -0,024; $p = 0,809$		/	

И од табела 8.16 се воочуваат слични наоди и при двете визити. Скорот на ризик за улцерација на стапало покажува сигнификантно позитивна корелација со возраста на испитаниците (V1 - Spearman rho = 0,195; $p = 0,042$; V3 - Spearman rho = 0,197; $p = 0,040$) и времетраењето на дијабетесот (V1 - Spearman rho = 0,237; $p = 0,014$; V3 - Spearman rho = 0,243; $p = 0,013$). Иако не е утврдена сигнификантна корелација помеѓу нивото на HbA1c и скорот на ризик за улцерација на стапало, сепак нивната асоцијација е многу појака при визита V3 (Spearman rho = 0,164; $p = 0,097$), отколку на визита V1 (Spearman rho = 0,077; $p = 0,428$).

Во табела 8.17. и табела 8.18. е прикажана просечната вредност на HbA1c во зависност од скорот на ризик за улцерација на стапало при визита V1 и визита V3, соодветно.

Табела 8.17.. Просечна вредност на HbA1c во зависност од скорот на ризик за улцерација на стапало при визита V1

Скор на ризик (V1)	N	HbA1c ср. вред.	SD	минимум	максимум
среден	65	9,39	1,9	5,1	14
висок	22	9,98	1,67	6,7	13,3
многу висок	16	9,63	2,11	6,3	14
Вкупно	107	9,54	1,86	5,1	14

Табела 8.18.. Просечна вредност на HbA1c во зависност од скорот на ризик за улцерација на стапало при визита V3

Скор на ризик (V3)	N	HbA1c ср. вред.	SD	минимум	максимум
среден	45	8,37	1,23	5,7	11
висок	30	9,12	1,62	5,9	15
многу висок	27	9,06	1,49	6,7	14
Вкупно	104	8,78	1,44	5,7	15

При визита V3 е покажано дека испитаниците со висок скор на ризик за улцерација на стапало ($9,12 \pm 1,62$) имаат сигнификантно повисока просечна вредност на HbA1c во споредба со испитаниците со среден ризик ($8,37 \pm 1,23$) ($p = 0,04$).

Во табела 8.19 се прикажани асоцијациите на градусот на нефропатијата со параметрите со кои се одредува степенот на нефропатијата при визита V1 и визита V3.

Табела 8.19. Асоцијации на градусот на нефропатијата со параметрите со кои се одредува степенот на нефропатијата при визита V1 и визита V3

Градус на нефропатија (1 - нормално, 2 -60-89, 3 - 3a (45-59), 3b (30-44), 4 – 15-29)		V1		V3	
Микроалбуминурија (mg/L)	нормален наод	просечен ранг 50,81	Kruskal Wallis $\chi^2 = 6,93$; $p = 0,031$	просечен ранг 50,20	Kruskal Wallis $\chi^2 = 6,21$; $p = 0,041$
	30-300	просечен ранг 51,98		просечен ранг 50,53	
	над 300	просечен ранг 73,86		просечен ранг 69,77	
24h proteinuria (g/L)		Spearman rho = 0,206; $p = 0,039$		/	
уреа (mmol/L)		Spearman rho = 0,569; $p < 0,001$		/	
креатинин (μmol/L)		Spearman rho = 0,826; $p < 0,001$		Spearman rho = 0,809; $p < 0,001$	
eGFR (Cockroft-Gold) (mL/min/1.73 m²)		Spearman rho = -0,828; $p < 0,001$		Spearman rho = -0,840; $p < 0,001$	
MDRD (mL/min/1.73 m²)		Spearman rho = -0,835; $p < 0,001$		Spearman rho = -0,871; $p < 0,001$	
SDS-page (mg/L)	Нормална екскреција на уринарни протеини	просечен ранг 32,48	Kruskal Wallis $\chi^2 = 44,99$	/	/

	Нормална екскреција со дискретни селективни гломеруларни протеини	просечен ранг 44,15	$p < 0,001$	/	
	Почетна неселективна гломеруларна протеинурија	просечен ранг 59,46		/	
	Неселективна гломеруларна со некомплетна тубуларна протеинурија	просечен ранг 72,96		/	
	Комплетна мешана протеинурија	просечен ранг 83,1		/	

Податоците од табела 8.19 ја демонстрираат особено изразената асоцијација на градусот на нефропатијата со нивоата на уреата (V1 - Spearman rho = 0,569; $p < 0,001$) и креатининот (V1 - Spearman rho = 0,826; $p < 0,001$; V3 - Spearman rho = 0,809; $p < 0,001$), eGFR (Cockcroft-Gold) (V1 - Spearman rho = -0,828; $p < 0,001$; V3 - Spearman rho = -0,840; $p < 0,001$), MDRD (V1 - Spearman rho = -0,835; $p < 0,001$; V3 - Spearman rho = -0,871; $p < 0,001$) и наодот од SDS-page (Kruskal Wallis $\chi^2 = 44,99$; $p < 0,001$), иако е детектирната сигнификантна асоцијација и со микроалбуминуријата (V1 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 6,93$; $p = 0,031$; V3 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 6,21$; $p = 0,041$) и 24 h протеинурија (V1 - Spearman rho = 0,206; $p = 0,039$).

Во табела 8.20 се прикажани асоцијациите на скорот на ризик за улцерација на стапало со параметрите со кои се одредува степенот на нефропатијата при визита V1 и V3.

Табела 8.20. Асоцијации на скорот на ризик за улцерација на стапало со параметрите со кои се одредува степенот на нефропатијата при визита V1 и V3

Скор на ризик (0 - отсутен/минимален, 1 -среден, 2 - висок, 3 - многу висок)		V1		V3	
Микроалбуминурија (mg/L)	нормален наод	просечен ранг 46,19	Kruskal Wallis $\chi^2 = 2,24$; $p = 0,326$	просечен ранг 48,48	Kruskal Wallis $\chi^2 = 0,59$; $p = 0,744$
	30-300	просечен ранг 55,60		просечен ранг 53,1	
	над 300	просечен ранг 58,00		просечен ранг 55,82	
24 h proteinuria (g/L)		Spearman rho = 0,068; $p = 0,498$		/	
уреа (mmol/L)		Spearman rho = 0,354; $p < 0,001$		/	
креатинин (μmol/L)		Spearman rho = 0,448; $p < 0,001$		Spearman rho = 0,42; $p < 0,001$	
eGFR (Cockroft-Gold) (mL/min/1.73 m ²)		Spearman rho = -0,369; $p < 0,001$		Spearman rho = -0,283; $p = 0,004$	
MDRD (mL/min/1.73 m ²)		Spearman rho = -0,434; $p < 0,001$		Spearman rho = -0,376; $p < 0,001$	
SDS-page (mg/L)	Нормална екскреција на уринарни протеини	просечен ранг 38,68	Kruskal Wallis $\chi^2 = 17,01$; $p = 0,002$	/	/
	Нормална екскреција со дискретни селективни гломеруларни протеини	просечен ранг 51,18		/	
	Почетна неселективна гломеруларна протеинурија	просечен ранг 55,83		/	
	Неселективна гломеруларна со некомплетна тубуларна протеинурија	просечен ранг 60,00		/	
	Комплетна мешана протеинурија	просечен ранг 74,87		/	

Податоците од горната табела покажуваат сигнификантна позитивна корелација на скорот на ризик за улцерација на стапало со нивоата на уреата (V1 - Spearman rho = 0,354; $p < 0,001$) и креатининот (V1 - Spearman rho = 0,448; $p < 0,001$; V3 - Spearman rho = 0,42; $p < 0,001$), сигнификантна негативна корелација со eGFR (Cockcroft-Gold) (V1 - Spearman rho = -0,369; $p < 0,001$; V3 - Spearman rho = -0,283; $p = 0,004$) и MDRD (V1 - Spearman rho = -0,434; $p < 0,001$; V3 - Spearman rho = -0,376; $p < 0,001$).

0,001), како и сигнификантна асоцијација со наодот од **SDS-page** (Kruskal Wallis $\chi^2 = 17,01$; $p = 0,002$).

Во табела 8.21 се прикажани асоцијациите на градусот на нефропатијата со елементите со кои се одредува PODIS при визита V1 и V3.

Табела 8.21. Асоцијации на градусот на нефропатијата со елементите со кои се одредува PODIS при визита V1 и V3

Градус на нефропатија (1 - нормално, 2 -60-89,3 – градус 3a (45-59), 3b(30-44), 4(15-29)		V1		V3	
Пулсации	присутни	просечен ранг 50,7	$U = 507$; $p = 0,004$	просечен ранг 49,16	$U = 594,5$; $p = 0,010$
	отсутни	просечен ранг 70,73		просечен ранг 65,69	
Обувки	соодветни	просечен ранг 49,15	$U = 1115,5$; $p = 0,168$	просечен ранг 49,77	$U = 943$; $p = 0,614$
	несоодветни	просечен ранг 56,56		просечен ранг 52,75	
Деформитети на стапало	нема	просечен ранг 48,44	Kruskal Wallis $\chi^2 = 6,01$; $p = 0,198$	просечен ранг 42,24	Kruskal Wallis $\chi^2 = 11,23$; $p = 0,024$
	притисок	просечен ранг 52,17		просечен ранг 50,18	
	огранич. движ. на зглоб	просечен ранг 58,17		просечен ранг 55,60	
	дисколорација на кожа	просечен ранг 62,5		просечен ранг 63,07	
	ампутација	просечен ранг 82,5		просечен ранг 73,50	
Интактност на кожата	сочувана	просечен ранг 50,84	$U = 872,5$; $p = 0,042$	просечен ранг 50,08	$U = 931$; $p = 0,141$
	претходна улцерација	просечен ранг 63,22		просечен ранг 58,47	
Сензитивност	уреден	просечен ранг 49,7	$U = 1147,5$; $p = 0,212$	просечен ранг 42,15	$U = 838$; $p = 0,005$
	позитивен (три или >точки)	просечен ранг 56,37		просечен ранг 57,53	
Вибраторна перцепција	уредна	просечен ранг 56,32	Kruskal Wallis $\chi^2 = 4,97$; $p = 0,083$	просечен ранг 53,89	$U = 1260,5$; $p = 0,554$
	намалена	просечен ранг		просечен ранг 50,82	

Педо-брахијален индекс (ПБИ)		49,78	Kruskal Wallis $\chi^2 = 10,07$; $p = 0,018$		Kruskal Wallis $\chi^2 = 3,9$; $p = 0,272$
	изгубена	просечен ранг 102,5		0	
	> 1,3	просечен ранг 41,0		просечен ранг 32,5	
	0,9-1,3	просечен ранг 48,61		просечен ранг 50,18	
	0,6-0,9	просечен ранг 65,1		просечен ранг 55,5	
	< 0,6	просечен ранг 68,1		просечен ранг 68,3	

Податоците од табела 8.21 ја демонстрираат сигнификантната асоцијација на повисок градус на нефропатијата со: отсутни пулсации ($V1 - U = 507$; $p = 0,004$; $V3 - U = 594,5$; $p = 0,010$), поизразен деформитет на стапалото ($V3 - \text{Kruskal Wallis } \chi^2 = 11,23$; $p = 0,024$), претходна улцерација на кожата ($V1 - U = 872,5$; $p = 0,042$), позитивен наод при иследувањето на сензитивитетот ($V3 - U = 838$; $p = 0,005$) и помал ПБИ ($V1 - \text{Kruskal Wallis } \chi^2 = 10,07$; $p = 0,018$).

Во табела 8.22 се прикажани асоцијациите на скорот на ризик за улцерација на стапало со елементите со кои се одредува PODIS при визита V1 и V3.

Табела 8.22. Асоцијации на скорот на ризик за улцерација на стапало со елементите со кои се одредува PODIS при визита V1 и V3

Скор на ризик (0 - отсутен/минимален, 1 - среден, 2 - висок, 3 - многу висок)		V1		V3	
Пулсации	присутни	просечен ранг 48,83	$U = 340,5$; $p < 0,001$	просечен ранг 47,44	$U = 451,5$; $p < 0,001$
	отсутни	просечен ранг 79,58		просечен ранг 72,5	
Обувки	соодветни	просечен ранг 51,03	$U = 1185$; $p = 0,410$	просечен ранг 47,98	$U = 896,5$; $p = 0,397$
	несоодветни	просечен ранг 55,57		просечен ранг 53,36	
Деформитети на стапало	нема	просечен ранг 47,33	Kruskal Wallis $\chi^2 = 13,93$; $p = 0,008$	просечен ранг 38,47	Kruskal Wallis $\chi^2 = 32,01$; $p < 0,001$
	притисок	просечен ранг 48,23		просечен ранг 41,52	

	огранич. движ. на зглоб	просечен ранг 61,92		просечен ранг 60,70	
	дисколорација на кожа	просечен ранг 67,5		просечен ранг 74,0	
	ампутација	просечен ранг 99,5		просечен ранг 76,75	
Интактност на кожата	зачувана	просечен ранг 47,53	$U = 626,5;$ $p < 0,001$	просечен ранг 48,39	$U = 805,5;$ $p = 0,02$
	претходна улцерација	просечен ранг 71,40		просечен ранг 62,65	
Сензитивност	уреден	просечен ранг 41,09	$U = 820,5;$ $p < 0,001$	просечен ранг 38,57	$U = 716,5;$ $p < 0,001$
	позитивен (три или > точки)	просечен ранг 61,11		просечен ранг 59,26	
Вибраторна перцепција	уредна	просечен ранг 51,18	Kruskal Wallis $\chi^2 = 2,25;$ $p = 0,324$	просечен ранг 50,41	$U = 1220,5;$ $p = 0,407$
	намалена	просечен ранг 57,23		просечен ранг 55,03	
	изгубена	просечен ранг 80,5		0	
Педо-брахијален индекс (ПБИ)	> 1,3	просечен ранг 37,0	Kruskal Wallis $\chi^2 = 22,23;$ $p < 0,001$	просечен ранг 43,75	Kruskal Wallis $\chi^2 = 8,4;$ $p = 0,04$
	0,9-1,3	просечен ранг 47,41		просечен ранг 47,61	
	0,6-0,9	просечен ранг 62,92		просечен ранг 58,04	
	< 0,6	просечен ранг 99,5		просечен ранг 77,80	

Податоците од табела 8.22 ја прикажуваат сигнификантната асоцијација на повисок скор на ризик за улцерација на стопало со: отсутни пулсации (V1 - $U = 340,5;$ $p < 0,001;$ V3 - $U = 451,5;$ $p < 0,001$), помал ПБИ (V1 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 22,23;$ $p < 0,001;$ V3 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 8,4;$ $p = 0,04$), поизразен деформитет на стапалото (V1 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 13,93;$ $p = 0,008;$ V3 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 32,01;$ $p < 0,001$), претходна улцерација на кожата (V1 - $U = 626,5;$ $p < 0,001;$ V3 - $U = 805,5;$ $p = 0,02$), позитивен наод при иследувањето на сензитивитетот (V1 - $U = 820,5;$ $p < 0,001;$ V3 - $U = 716,5;$ $p < 0,001$) и помал ПБИ (V1 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 10,07;$ $p = 0,018$).

Во следната табела се претставени асоцијациите на градусот на нефропатијата со посетуваната едукација за стапало, нивото на ендотелинот и утврдениот наод при иследувањето за ретинопатија во текот на визита V1.

Табела 8.23. Асоцијации на градусот на нефропатијата со посетуваната едукација за стапало, нивото на ендотелинот и утврдениот наод при иследувањето за ретинопатија во текот на визита V1

Градус на нефропатија (1 - нормално, 2 -60-89, 3 - 3a (45-59), 4 - 3b (30-44), 5 - градус 4)		V1	
Посетувана едукација за стапало	да	просечен ранг 46,78	U = 1018; p = 0,045
	не	просечен ранг 57,66	
Ендотелин (pG/L)		Spearman rho = 0,492; p = 0,124	
Наод за ретинопатија	уреден наод	просечен ранг 43,89	Kruskal Wallis $\chi^2 = 7,77$; p = 0,045
	non-proliferativa	просечен ранг 56,66	
	proliferativa	просечен ранг 61,67	
	RNDP severe	просечен ранг 63,21	

Податоците од табела 8.23 ја демонстрираат сигнификантната асоцијација на повисок градус на нефропатијата со: непосетувана едукација за стапало ($U = 1018;$ $p = 0,045$) и поизразен степен на ретинопатија (Kruskal Wallis $\chi^2 = 7,77;$ $p = 0,045$).

Во следната табела се прикажани асоцијациите на скорот на ризик за улцерација на стапало со посетуваната едукација за стапало, нивото на ендотелинот и утврдениот наод при иследувањето за ретинопатија во текот на визита V1.

Табела 8.24. Асоцијации на скорот на ризик за улцерација на стапало со посетуваната едукација за стапало, нивото на ендотелинот и утврдениот наод при иследувањето за ретинопатија во текот на визита V1

Скор на ризик (0 - отсутен/минимален, 1 - среден, 2 - висок, 3 - многу висок)		V1	
Посетувана едукација за стапало	да	просечен ранг 40,69	U = 799; p < 0,001
	не	просечен ранг 60,75	
Ендотелин (pmol/L)		Spearman rho = 0,106; p = 0,756	
Наод за ретинопатија	уреден наод	просечен ранг 41,50	Kruskal Wallis $\chi^2 = 14,78$; p = 0,001
	non-proliferativa	просечен ранг 55,31	
	proliferativa	просечен ранг 65,54	
	RNDP severe	просечен ранг 74,44	

Податоците од горната табела ја покажуваат сигнификантната асоцијација на повисок скор на ризик за улцерација на стапало со: непосетувана едукација за стапало ($U = 799; p < 0,001$) и поизразен степен на ретинопатија (Kruskal Wallis $\chi^2 = 14,78; p < 0,001$).

Табелата 8.25 ги прикажува стандардизираниите бета-коэффициенти за независните предиктори на градусот на нефропатијата (контролни фактори, времетраење на дијабетесот и иследувани клинички и биохемиски параметри) кај иследуваните пациенти.

Табела 8.25. Модел на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на времетраењето на дијабетесот и иследуваните клинички и биохемиски параметри за градусот на нефропатијата

Градус на нефропатија		B	SE	95 % CI за B		Beta	R ²
				Долна граница	Горна граница		
Чекор 1	Пол	0,19	0,2	-0,21	0,58	,09	0,123
	Возраст	0,06	0,02	0,03	0,09	,33**	
	Пушачки статус	0,12	0,12	-0,12	0,36	,09	
	Константа	-1,14	0,99	-3,12	0,83		
Чекор 2	Пол	0,29	0,23	-0,16	0,74	,14	0,213
	Возраст	0,05	0,02	0,02	0,09	,29**	
	Пушачки статус	0,09	0,12	-0,15	0,33	,07	
	Времетраење на ДМ	0,04	0,02	0,01	0,07	,25*	
	HbA1c	0,05	0,05	-0,06	0,15	,08	
	Телесна тежина	0,04	0,02	-0,001	0,09	,36	
	BMI	0,11	0,06	0,01	0,22	,36*	
	Константа	-1,8	1,59	-4,95	1,34		
Чекор 3	Пол	0,09	0,23	-0,37	0,54	,04	0,311
	Возраст	0,05	0,02	0,02	0,09	,29**	
	Пушачки статус	0,1	0,12	-0,14	0,34	,08	
	Времетраење на ДМ	0,06	0,02	0,02	0,09	,34**	
	HbA1c	0,05	0,05	-0,06	0,15	,08	
	Телесна тежина	0,05	0,02	0,003	0,09	,38*	
	BMI	0,11	0,05	0,01	0,22	,36*	
	ТА сист.	-0,004	0,01	-0,02	0,01	-,07	
	Триглицериди	0,04	0,06	-0,08	0,16	,06	
	HDL	0,03	0,24	-0,44	0,49	,01	
	Tr	0,003	0,001	0,001	0,01	,27**	
	Константа	-2,07	1,69	-5,42	1,29		

$R^2 = ,12$ за чекор 1; $\Delta R^2 = ,09$ за чекор 2 ($p = 0,031$); $\Delta R^2 = ,1$ за чекор 3 ($p = 0,029$)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Резултатите покажуваат дека возраста ($\beta = ,29$; $p < 0,01$), времетраењето на дијабетесот ($\beta = ,34$; $p < 0,01$), телесната тежина ($\beta = ,38$; $p < 0,05$) BMI ($\beta = ,36$; $p < 0,05$) и бројот на тромбоцитите/L ($\beta = ,27$; $p < 0,01$) имаат позитивна (R^2 за моделот = ,311).

Табелата 8.26 ги прикажува стандардизираните бета-коефициенти за независните предиктори на скорот на ризик за улцерација на стапало (контролни фактори, времетраење на дијабетесот и иследувани клинички и биохемиски параметри) кај иследуваните пациенти.

Табела 8.26. Модел на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на времетраењето на дијабетесот и иследуваните клинички и биохемиски параметри за скорот на ризик за улцерација на стапало

Скор на ризик за улцерација на стапало		В	SE	95 % CI за В		Beta	R ²
				Долна граница	Горна граница		
Чекор 1	Пол	-0,137	0,159	-0,452	0,177	-,86	0,039
	Возраст	0,22	0,013	-0,004	0,048	,16	
	Пушачки статус	-0,83	0,097	-0,275	0,109	-,09	
	Константа	0,298	0,793	-1,275	1,870		
Чекор 2	Пол	-0,094	0,181	-0,454	0,266	-,06	0,144
	Возраст	0,017	0,014	-0,010	0,044	,13	
	Пушачки статус	-0,101	0,095	-0,290	0,088	-,104	
	Времетраење на ДМ	0,033	0,013	0,008	0,059	,26*	
	HbA1c	0,054	0,042	-0,029	0,136	,13	
	Телесна тежина	0,028	0,018	-0,008	0,063	,3	
	BMI	-0,37	0,043	-0,123	-0,049	-,15	
	Константа	-1,441	1,259	-3,940	1,058		
Чекор 3	Пол	-0,165	0,188	-0,538	0,209	-,104	0,2
	Возраст	0,021	0,014	-0,007	0,048	,15	
	Пушачки статус	-0,149	0,100	-0,349	0,050	-,15	
	Времетраење на ДМ	0,040	0,014	-0,013	0,068	,32**	
	HbA1c	0,050	0,043	-0,036	0,135	,12	
	Телесна тежина	0,034	0,018	-0,001	0,070	,37	
	BMI	-0,038	0,044	-0,124	0,049	-,16	
	ТА сист.	-0,007	0,004	-0,016	0,001	-,16	
	Триглицериди	-0,026	0,050	-0,125	0,074	-,05	
	HDL	-0,014	0,192	-0,397	0,368	-,01	
	Tg	0,002	0,001	0,000	0,004	,19	
	Константа	-1,621	1,383	-4,369	1,127		

R² = ,04 за чекор 1; ΔR^2 = ,11 за чекор 2 (p = 0,023); ΔR^2 = ,06 за чекор 3 (p = 0,272)

* p < 0,05; ** p < 0,01

Резултатите покажуваат дека времетраењето на дијабетесот ($\beta = ,32$; $p < 0,01$) има позитивна предиктивна вредност за скорот на ризик за улцерација на стапало кај испитаниците (R^2 за моделот = ,2).

Табелата 8.27 ги прикажува стандардизираните бета-коефициенти за независните предиктори на градусот на нефропатијата (параметри со кои се одредува степенот на нефропатијата) кај иследуваните пациенти.

Табела 8.27. Модел на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на параметрите со кои се одредува степенот на нефропатијата за нејзиниот градус

Градус на нефропатија		B	SE	95 % CI за B		Beta	R ²
				Долна граница	Горна граница		
Чекор 1	Микроалбуминурија	0,034	0,083	-0,0131	0,200	,019	0,816
	24h proteinuria	-0,144	0,062	-0,267	-0,021	-,110*	
	Креатинин	0,022	0,001	0,020	0,024	,930**	
	Константа	0,379	0,123	0,136	0,622		
Чекор 2	Микроалбуминурија	-0,006	0,064	-0,133	0,120	-,003	0,899
	24h proteinuria	-0,071	0,048	-0,167	0,025	-,054	
	Креатинин	0,012	0,001	0,009	0,14	,490**	
	eGFR	-0,008	0,004	-0,015	0,000	-,179*	
	MDRD	-0,015	0,004	-0,023	-0,007	-,341**	
	SDS-page	0,007	0,037	-0,066	0,080	,009	
	Константа	3,053	0,341	2,377	3,729		

$R^2 = ,82$ за чекор 1; $\Delta R^2 = ,08$ за чекор 2 ($p < 0,001$)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Резултатите покажуваат дека нивото на креатининот ($\beta = ,49$; $p < 0,001$) има позитивна, а eGFR ($\beta = -,18$; $p < 0,05$) и MDRD ($\beta = -,34$; $p < 0,001$) негативна предиктивна вредност за градусот на нефропатијата (R^2 за моделот = ,899).

Табелата 8.28 ги прикажува стандардизираните бета-коефициенти за независните предиктори на скорот на ризик за улцерација на стапало (параметри со кои се одредува степенот на нефропатијата) кај испитаниците.

Табела 8.28. Модел на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на параметрите со кои се одредува степенот на нефропатијата за скорот на ризик за улцерација на стапало

Скор на ризик за улцерација на стапало		B	SE	95 % CI за B		Beta	R ²
				Долна граница	Горна граница		
Чекор 1	Микроалбуминурија	0,100	0,134	-0,167	0,367	,072	0,146
	24h proteinuria	0,015	0,099	-0,182	0,213	,015	
	Креатинин	0,006	0,002	0,003	0,010	,355**	
	Константа	0,728	0,198	0,336	1,120		
Чекор 2	Микроалбуминурија	0,031	0,132	-0,231	0,292	,022	0,230
	24h proteinuria	0,006	0,100	-0,192	0,203	,006	
	Креатинин	0,001	0,003	-0,005	0,007	,032	
	eGFR	-0,001	0,008	-0,016	0,015	-,017	
	MDRD	-0,004	0,008	-0,021	0,012	-,128	
	SDS-page	0,191	0,076	0,040	0,342	,335*	
	Константа	1,380	0,704	-0,018	2,778		

$R^2 = ,15$ за чекор 1; $\Delta R^2 = ,08$ за чекор 2 ($p < 0,05$)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Резултатите покажуваат дека вредноста на SDS-page ($\beta = ,34$; $p < 0,05$) има позитивна предиктивна вредност за скорот на ризик за улцерација на стапало кај испитаниците (R^2 за моделот = ,23).

Во текот на изведувањето на мултивариантните анализи, од елементите на PODIS не беа детектирани како предиктор на градусот на нефропатијата ($R^2 = ,24$). Сличен наод беше утврден и при анализата на независните предиктори на скорот на ризик за улцерација на стапало (елементи на PODIS), со таа разлика што 43 % од варијансата на скорот на ризик за улцерација на стапало беа објаснети со овој модел ($R^2 = ,43$).

Следната табела ги прикажува стандардизираниите бета-коефициенти за независните предиктори на градусот на нефропатијата (контролни фактори и фактори

кои во претходните модели покажаа соодветна предиктивна вредност за градусот на нефропатијата).

Табела 8.29. Модел на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на контролните фактори и факторите кои во претходните модели покажаа соодветна предиктивна вредност за градусот на нефропатијата

Градус на нефропатија		B	SE	95 % CI за B		Beta	R ²
				Долна граница	Горна граница		
Чекор 1	Пол	0,191	0,196	-0,198	0,580	,092	0,124
	Возраст	0,059	0,016	0,026	0,092	,333**	
	Пушачки статус	0,122	0,119	-0,113	0,357	,097	
	Константа	-1,147	0,990	-3,111	0,816		
Чекор 2	Пол	0,083	0,224	-0,361	0,527	,040	0,295
	Возраст	0,046	0,016	0,014	0,078	,258**	
	Пушачки статус	0,091	0,113	-0,133	0,315	,073	
	Времетраење на ДМ	0,057	0,016	0,024	0,089	,339**	
	Телесна тежина	0,044	0,021	0,002	0,087	,365*	
	BMI	-0,112	0,052	-0,215	-0,009	-,355*	
	LDL	-0,139	0,070	-0,278	0,000	-,172	
	Tr	0,003	0,001	0,001	0,006	,268**	
	Константа	-1,690	1,455	-4,578	1,197		
Чекор 3	Пол	0,095	0,106	-0,117	0,306	,046	0,918
	Возраст	-0,002	0,007	-0,016	0,013	-,009	
	Пушачки статус	-0,012	0,039	-0,091	0,066	-,010	
	Времетраење на ДМ	0,017	0,006	0,005	0,028	,100**	
	Телесна тежина	-0,001	0,009	-0,019	0,018	-,005	
	BMI	-0,018	0,018	-0,054	0,019	-,056	
	LDL	0,028	0,027	-0,025	0,081	,035	
	Tr	0,000	0,000	-0,001	0,001	,009	
	Креатинин	0,014	0,002	0,010	0,017	,570***	
	eGFR	-0,005	0,007	-0,019	0,009	-,114	
	MDRD	-0,014	0,007	-0,027	-0,001	-,302*	
	Константа	2,780	0,723	1,345	4,216		

$R^2 = ,12$ за чекор 1; $\Delta R^2 = ,17$ за чекор 2 ($p = 0,001$); $\Delta R^2 = ,62$ за чекор 3 ($p < 0,001$)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Резултатите од горниот модел го истакнаа значењето на нивото на креатининот ($\beta = ,57$; $p < 0,001$), времетраењето на дијабетесот ($\beta = ,1$; $p < 0,01$) и MDRD ($\beta = -,3$; $p < 0,05$) како предиктори на градусот на нефропатијата (R^2 за моделот = ,92).

Следната табела ги прикажува стандардизираните бета-коефициенти за независните предиктори на скорот на ризик за улцерација на стапало (контролни фактори и фактори кои во претходните модели покажаа соодветна предиктивна вредност за скорот на ризик за улцерација на стапало).

Табела 8.30. Модел на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на контролните фактори и факторите кои во претходните модели покажаа соодветна предиктивна вредност за скорот на ризик за улцерација на стапало

Скор на ризик за улцерација на стапало		B	SE	95 % CI за B		Beta	R ²
				Долна граница	Горна граница		
Чекор 1	Пол	-0,156	0,155	-0,464	0,152	-,099	0,04
	Возраст	0,021	0,013	-0,005	0,047	,154	
	Пушачки статус	-0,087	0,094	-0,274	0,099	-,091	
	Константа	0,363	0,783	-1,191	1,196		
Чекор 2	Пол	-0,238	0,142	-0,519	0,044	-,150	0,256
	Возраст	0,004	0,012	-0,020	0,028	,030	
	Пушачки статус	-0,133	0,085	-0,302	0,035	-,139	
	Времетраење на ДМ	0,033	0,012	-0,009	0,056	,257*	
	SDS-page	0,243	0,053	0,138	0,348	,403**	
	Константа	0,592	0,700	-0,797	1,981		

$R^2 = ,04$ за чекор 1; $\Delta R^2 = ,22$ за чекор 2 ($p < 0,001$)

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Резултатите од горниот модел го истакнаа значењето на времетраењето на дијабетесот ($\beta = ,26$; $p < 0,01$) и SDS-page ($\beta = ,4$; $p < 0,001$) како позитивни предиктори на скорот на ризик за улцерација на стапало (R^2 за моделот = ,26).

Табела 8.31 ги прикажува стандардизираните бета-коефициенти за независните предиктори на градусот на нефропатијата (контролни фактори и скор на ризик за улцерација на стапало).

Табела 8.31. Модел на мултиплина хиерархиска регресија за предиктивната вредност на скорот на ризик за улцерација на стапало за градусот на нефропатијата

Градус на нефропатија		B	SE	95 % CI за B		Beta	R ²
				Долна граница	Горна граница		
Чекор 1	Пол	0,193	0,194	-0,192	0,579	,093	0,126
	Возраст	0,059	0,016	0,027	0,092	,335**	
	Пушачки статус	0,121	0,118	-0,113	0,355	,096	
	Константа	-1,159	0,980	-3,103	0,785		
Чекор 2	Пол	0,258	0,185	-0,110	0,625	,124	0,222
	Возраст	0,051	0,016	0,020	0,082	,287*	
	Пушачки статус	0,157	0,112	-0,065	0,380	,125	
	Скор на ризик	0,414	0,117	0,182	0,646	,315*	
	Константа	-1,309	0,931	-3,154	0,537		

$R^2 = ,13$ за чекор 1; $\Delta R^2 = ,1$ за чекор 2 ($p = 0,001$)

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Резултатите од горниот модел покажуваат дека возраста на пациентот ($\beta = ,29$; $p < 0,01$) и скорот на ризик за улцерација на стапало ($\beta = ,32$; $p < 0,01$) имаат позитивна предиктивна вредност за градусот на нефропатијата (R^2 за моделот = ,22).

Следната табела ги прикажува стандардизираните бета-коефициенти за независните предиктори на скорот на ризик за улцерација на стапало (контролни фактори и градус на нефропатијата).

Табела 8.32. Модел на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на градусот на нефропатијата за скорот на ризик за улцерација на стопало

Скор на ризик за улцерација на стопало		B	SE	95 % CI за B		Beta	R ²
				Долна граница	Горна граница		
Чекор 1	Пол	-0,156	0,155	-0,464	0,152	-,099	0,039
	Возраст	0,021	0,013	-0,005	0,047	,154	
	Пушачки статус	-0,087	0,094	-0,274	0,099	-,091	
	Константа	0,363	0,783	-1,191	1,916		
Чекор2	Пол	-0,207	0,148	-0,500	0,087	-,131	0,144
	Возраст	0,005	0,013	-0,021	0,031	,038	
	Пушачки статус	-0,119	0,090	-0,297	0,059	-,125	
	Градус на нефропатија	0,264	0,075	0,116	0,412	,347*	
	Константа	0,669	0,748	-0,814	2,152		

$R^2 = ,04$ за чекор 1; $\Delta R^2 = ,11$ за чекор 2 ($p = 0,001$)

* $p < 0,01$

Горниот модел покажува дека градусот на нефропатијата ($\beta = ,35$; $p < 0,01$) има позитивна предиктивна вредност за скорот на ризик за улцерација (R^2 за моделот = ,144).

9. Дискусија

Во ова студија беа вклучени 107 пациенти со ДМ тип 2 во визита 1-V1 и 104 пациенти во визита 3 - V3. Испитувањата за дијабетичкото стапало беа извршени на Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања, Скопје – Оддел и во Кабинетот за дијабетичко стапало. Лабораториските испитувања беа направени на Клиника за ендокринологија - Скопје – Ендокринолошка лабораторија и клиничка биохемија - Скопје

Како контролна група беа испитани 40 здрави лица со приближна дистрибуција според возраста и полот.

Возраста кај анализираната група е релативно млада т.е. просечна возраст од $59 \pm 5,88$ години. Општо е познато дека со текот на годините, кај постарата популација, расте инциденцијата и преваленцијата на дијабетесот тип 2, кај тие над 65 години е 25.9 % во споредба со возраста од 20 до 44 години (4,1 %) и 45-64 години (16,2 %)⁶⁷. Дисфункцијата на лачењето на инсулин поврзана со возраста има улога во промените на метаболизмот на гликозата кај постарите лица и со тоа придонесува во зголемувањето на гликозната интолеранција. Во една пресечна студија биле анализирани 70 779 пациенти со дијабетес и е заклучено дека возраста над 60 години е независен ризик-фактор за хроничните компликации поврзани со дијабетесот⁶⁸. Од друга страна, во студијата на Zoungas и сор. било анализирано влијанието на возраста, времетраењето на дијабетесот врз макроваскуларните и микроваскуларните ефекти, како и смртноста. Просечната возраст на лицата со дијабетес била 65.8 ± 6.4 години, времетраењето на дијабетесот било 7.9 ± 6.4 години. Во студијата било заклучено дека возраста и времетраењето се независно поврзани со ризикот за макроваскуларни компликации и смртност. Спротивно, само времетраењето на дијабетесот како независен ризик-фактор бил асоциран со ризикот за микроваскуларни компликации^{69,70}. Кај нашата група просечното времетраење на дијабетесот $12,93 \pm 6,15$ години.

9.1. Влијание на метаболната контрола врз дијабетичкото стапало и дијабетичната бубрежна болест

Во нашата студија пациентите во V1 имаат висок HbA1c од $9,54 \pm 1,86 \%$ (лоша регулација). Се работи за хоспитални болни каде што една од главните индикации за хоспитализација е и лошата гликорегулација на дијабетесот. Високите вредности на HbA1c го зголемуваат за 3-4 пати ризикот за ампутација и смрт при постоење на ПАБ, додека при присуство на микроваскуларни компликации за 2-4 пати⁷⁰.

По 6 месеци кај пациентите во визита V3 се забележува редукција на HbA1c за скоро 1 % т.е. $8,78 \pm 1,44 \%$ (ср. вред. на разликата = -0,75; $p = 0,003$). При визита V3 е покажано дека испитаниците со висок скор на ризик за улцерација на стапало (2,3) имаат сигнификантно повисока просечна вредност на HbA1c ($9,12 \pm 1,62 \%$) во споредба со испитаниците со среден ризик скор 2 ($8,37 \pm 1,23 \%$) ($p = 0,04$).

Иако нема статистичка сигнификантност за HbA1c помеѓу подгрупите со ризик-скорот за улцерација и градусите на дијабетична нефропатија, високите вредности на HbA1c, односно долгорочно нерегулираната гликемија има директно влијание врз макро- и микроваскуларните компликации. Ова го докажа и UKPDS (United Kingdom Prospective diabetes study) каде што се заклучува дека редукцијата на HbA1c за 1 % ги намалува микроваскуларните компликации за 34 % и макроваскуларните компликации за 14 %. Лицата со многу високи вредности на гликемија најмногу би имале бенефит од редукцијата на гликемијата, иако секоја најмала редукција на гликемијата влијае врз намалувањето на хроничните компликации на дијабетесот⁷¹.

Кај пациентите од V1 и V3, како и кај КГ се забележува телесна тежина, односно индекс на телесна маса (BMI) кој одговара за натхранетост т.е. $28,03 \text{ kg/m}^2$ во V1 односно $27,63 \text{ kg/m}^2$ во V3. Лицата со повисок индекс на телесна маса – обезните пациенти ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) имаат понизок градус на нефропатија ($p < 0,05$) за разлика од лицата со помал $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$. Ова се објаснува со повисоките вредности на креатининот и влијанието на телесната тежина при калкулација на eGFR со формулата Ccroft и Gault, па затоа лицата со повисок BMI имаат повисока eGFR во споредба со лицата со понизок BMI. Кај нашата група, просечниот eGFR со Ccroft и Gault

изнесува 78 ml/min/kg² во споредба со eGFR според MDRD формулата, кој е 70 ml/min/kg² ($p < 0.05$). Треба да се напомене дека лицата со BMI > 35 kg/m² имаат почести деформитети на стапалото иако кај нашата група немаа статистичка сигнификантност во ризик-скоровите за улцерација, а тоа е најверојатно поради недоволно статистичката следена група со ваков BMI ($n = 2$).

Хипертензијата кај дијабетесот е посебно сериозна клиничка состојба поради ризикот за микро- и макроваскуларни компликации, како и поради севкупната смртност кај дијабетесот. Според препораките на Американската асоциација за дијабетес (ADA – American Diabetes Association), за хипертензија кај лицата со дијабетес се смета доколку крвниот притисок е над 140/90 mmHg⁷². Кај нашата група систолен притисок над 140 mmHg имале 42.7 % во V1, додека во V3 имале 31,7 % со намалување за 11 % во V3 ($p < 0.05$). Според MacLeod и соработниците, хипертензијата се јавува кај 50 % од пациентите со дијабетес и го зголемува ризикот за смртност за 7 пати⁷³.

Кај контролната група систолен КП ≥ 140 mmHg имале 31,7 %.

Поновите студии крвниот притисок кај недијабетичните пациенти и лицата без висок ризик за КВ-настани го класифицират со возраста. Така за возраст од 50 до 74 год. се препорачува систолен КП < 130 mmHg⁷⁴. Конкомитантната нефропатија на дијабетесот и хипертензијата го зголемува ризикот за смртност за 37 пати⁷⁵. Рандомизираниите клинички студии го докажале бенефитот (редукција на коронарна срцева болест, ЦВИ, и дијабетична бубрежна болест) при одржување на КП < 140/90 кај лицата со дијабетес⁷⁶.

Триглицеридите се просечно повисоки од референтните вредности во V1 (2,4 mmol/L), но немаат статистичка сигнификантност во споредба со ризик-скоровите за улцерација поради слична дистрибуција по групи на ризик-скорови за улцерација и градусот на нефропатија. Не се забележува статистичка сигнификантност и со КГ. FIELD студијата го докажа бенефитот при намалувањето на триглицеридите и пропорционално намалувањето на ризикот од макро- и микроваскуларните компликации⁷⁷.

Една кохортна студија покажала дека долгорочната добра метаболна контрола на HbA1c, LDL, TG, и КП за период од 3 години регистрирала ниски инциденци на дијабетичните компликации т.е. КАБ - 6.2 %, ПАБ - 3 %, ЦВИ - 2.8 %, дијабетичкото

стапало - 11.2 %, нефропатијата - 5.9 %, ретинопатијата - 4.5 %, и невропатијата - 3 %⁷⁸.

9.2. Влијание на параметрите врз дијабетичната нефропатија.

Познато е дека лошата метаболна контрола има критична улога во етиологијата на дијабетичната нефропатија. Таа е поретка кај пациентите со константен $HbA_{1c} < 7.5$ %. Во студијата на UKPDS, појавата на микроалбуминуријата се намалила за 34 % кај лицата со ДМ тип 2 кои биле интензивно третирани за гликемиска контрола⁷⁹.

Во DCCT-студијата се покажа дека редукцијата на гликемијата ја забавува прогресијата од микро- во макроалбуминурија⁸⁰. Слични резултати биле забележани и во студијата Steno⁸¹.

Падот на реналната функција и прогресијата кон терминална бубрежна болест е строго зависна од прогресијата на микроалбуминуријата кон макроалбуминурија⁸². Потребата од собирање на 24-часовна протеинурија во урина еднаш годишно е предмет на дебата⁸³.

Кај нашите пациенти параметрите кои влијаат врз степенот на нефропатијата, како и одредувањето на градусот на нефропатијата од 2 до 4, укажуваат дека просечната вредност на eGFR според Cockcroft Gault е сигнификантно поголема кај испитаниците од V1 ($78,02 \pm 24,08$) во споредба со испитаниците од V3 ($71,48 \pm 21,41$) ($t = 2,08$; $p = 0,039$). ХББ градус 3 ($eGFR < 60 \text{ ml/min}$) е забележано кај 29.9 % од испитаниците во V1 и 38,1 % во V3. Исто така, и просечната вредност на MDRD е сигнификантно поголема кај испитаниците од V1 ($70,64 \pm 23,22$) во споредба со испитаниците од V3 ($64,65 \pm 19,74$) ($t = 2,02$; $p = 0,045$). Разликата помеѓу двете формули е дека MDRD-формулата има понизок eGFR во споредба со Cockcroft Gault поради влијанието на телесната тежина при одредување на eGFR со формулата на Cockcroft Gault. Нашата група е просечно натхранета (28 kg/m^2). Кај 17,8 % ($n = 19$) имаме $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Кај ова група просечниот градус на нефропатија е помал (2,21) во споредба со групата со $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ (2,5).

Креатининот нема статистичка сигнификантност помеѓу визитите V1 и V3 иако има благо покачување на креатининот во серум од V1 во V3 ($99 \mu\text{mol/L}$ vs $107 \mu\text{mol/L}$). Времетраењето од 6 месеци помеѓу V1 и V3 најверојатно е кратко за да се потврди влијанието на покачувањето на вредностите на креатининот врз градусите на

нефропатијата. Во V1 имале 64,5 % од испитаниците градус 2 додека градус 3а, 3б и 4 имале 29.9 % од испитаниците. Кај 5,5 % се забележува градус 1, но со присуство на микроалбуминурија. Во V3 градус 2 на нефропатија имале 61.5 %, а ХББ со градус 3а, 3б и 4 имале 38.4 %. Двајца пациенти се исклучени поради градус 1 и нормоалбуминурија.

Пациентите беа иследени во V1 за присуство на албуминурија и протеинурија со методот на SDS page, при што кај 47.7 % е забележано присуство на албуминурија. Податоците за уринарни протеини при утринско мерење на мочот покажаа дека микроалбуминуријата била присутна кај 70.8 % (N = 75), додека макроалбуминурија имале 9.4 %. Останатите 19.8 % биле со нормоалбуминурија. Не се забележува статистичка сигнификантност помеѓу V1 и V3 во смисол не преминување на пациенти од микроалбуминурија во макроалбуминурија.

24-часовната протеинурија кај пациентите од V1 покажа дека кај 51,8 % се забележува протеинурија $> 0.3 \text{ g/24 h}$. Кај 42.5 % протеинуријата била под $0,3 \text{ g/24}$ часа, а кај 5.7 % била несоодветна.

9.3. Влијание на ПОДИС-елементите врз дијабетичкото стапало и дијабетичната нефропатија

Кај нашата испитана група инциденцата на дијабетичкото стапало со ризик за улцерација класифицирана според IWGDF и ПОДИС елементите е: за ризик-скор 1 – 60.7 %, скор 2 - 20.6 %, скор 3 - 15 %. Исто така во визита 1 биле регистрирани 3.5 % пациенти со ризик скор 0. Во визита 3 ризик скорот бил: 1 - 44.1 %, 2 - 29 %, 3 - 22 %. Ризик скор 0 имале 1.8 %. Повисокиот ризик скор е асоциран со отсуството на пулсации (V1 - $U = 340,5$; $p < 0,001$; V3 - $U = 451,5$; $p < 0,001$), и помалиот ПБИ (V1 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 22,23$; $p < 0,001$; V3 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 8,4$; $p = 0,04$) поизразените деформитет на стапалото (V1 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 13,93$; $p = 0,008$; V3 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 32,01$; $p < 0,001$), претходната улцерација на стапалото (V1 - $U = 626,5$; $p < 0,001$; V3 - $U = 805,5$; $p = 0,02$), сензитивитетот (V1 - $U = 820,5$; $p < 0,001$; V3 - $U = 716,5$; $p < 0,001$).

Периферната артериска болест (ПАБ) претставува маркер за системска васкуларна болест вклучувајќи ги коронарните, церебралните и реналните крвни садови. Дијабетесот и пушењето се високи ризик-фактори за ПАБ⁸⁴. Другите ризик-фактори се возраста, времетраењето, ХТА, хиперлипидемијата и невропатијата се докажани како ризик-фактори во студијата Fremantle diabetes study⁸⁵. Навременото откривање на ПАБ може да превенира влошување на дијабетичкото стапало која води до ампутација.

Кај 1/3 од лицата со дијабетес, исхемијата на стапало е одговорна за улцерација и ампутација.

Пулсациите кај нашите испитаници се регистрираат од визита V1 (83,2 %) и визита V3 (79,8 %), а кај скоро една петтина од испитаниците од двете групи пулсациите се отсутни. Во студијата ADVANCE која вклучила 11,120 пациенти со ДМ тип 2 биле испитани пулсациите на а. Дорсалис педис и/или тибалис постериор и било заклучено дека отсутноста на пулсациите (19.94 %, $n = 2,218$) е независен предиктор за 5-годишен ризик за макроваскуларните настани (КАБ, ЦВБ), микроваскуларните настани (нефропатија, терминална бубрежна болест, периферна невропатија) и севкупниот морталитет. Ризикот се зголемувал пропорционално со бројот на отсутни пулсации, а поголем ризик имале испитаниците со 3 или 4 отсутни пулсации⁸⁶. Rantamala и сор., од Turku болницата, Финска, во една студија од 100 пациенти имале слична инциденција на присутност на палпации на дорзалис педис, т.е. 72 % имале присутни пулсации⁸⁷.

Кај нашата испитана група пулсациите имаа статистичка сигнификантност врз градусот на дијабетичната нефропатија. Пациентите со отсутни пулсации имале повисок градус на нефропатија т.е. поизразена бубрежна болест. ($p < 0.04$ V1; $p < 0.01$ V3).

Педо брахијалниот индекс (ПБИ) е независен ризик-фактор за КВБ вклучувајќи ги фаталните и нефаталните компликации^{88,89}. Колку што е понизок индексот толку е повисок ризикот за морталитет кај пациенти со ПАБ⁹⁰. При ангиографски потврдена ПАБ, ПБИ е сензитивен 95 %, а специфичен скоро 100 %⁹¹.

Кај нашите испитаници, инциденцијата на ПАБ според критериумите од мерењата на ПБИ била 32.7 %, од кои 4.7 % имале критична исхемија при визита V1, додека нормален ПБИ имале (65,4 %). Во визита V3 кај 38,5 % било забележано ПАБ од кои 4.8 % имале критична исхемија. Нормални вредности имале (59,6 %).

Кај нашата група микроалбуминуријата била присутна кај 68 % од лицата со ПБИ < 0.9, додека во V3 - 75 %. Ваквата висока стапка е поради тоа што се исклучени пациентите со микроалбуминурија < 30 mg/L. Во една студија на Reiber и сор. била анализирана предиктивноста на ПБИ врз микроалбуминуријата (ран маркер на бубрежна инволвираност) кај лицата со ДМ тип 2. Микроалбуминуријата била присутна кај 57.1 % од пациентите со ПБИ < 0.9 во споредба со групата со нормален ПБИ кај кои била присутна 29.16 %. ПБИ исто така е предиктивен маркер во раната дијагноза и идентификацијата на кардиоваскуларните компликации, па затоа скринингот за инволвираноста на крвните садови на долните екстремитети кај пациентите со ДМ тип 2 може да превенира сериозни компликации на крвните садови⁹².

Обувките. Нашите резултати покажуваат дека голем број испитаници од визита V1 (65,4 %) и визита V3 (74,8 %) носат несоодветни обувки. Како главна причина се наведува социјалниот статус, но исто така и нивото на едукацијата за важноста на соодветните обувки во спречувањето на улцерацијата на стапалото. Некои автори наведуваат дека терапевтски обувки и или влошки имаат многу мал број (7 %), додека превентивна грижа на стапалото имаат само 30 %⁹³.

Деформитети биле присутни кај голем број од пациентите при преглед на стапалото. Кај сличен број испитаници од визита V1 (62,6 %) и визита V3 (70,2 %) се регистрираат деформитети на стапалото од типот на: притискање во V1 30.8 % и во V3 29.8 %, Дисколорација на кожа имале 25.2 %, односно 28.8%. Ограничено движење имале 5.6 % во V1 и 9.6 % во V3 и ампутација 0,9 %, односно 1.9 %.

Статистичка сигнификантност на деформитети на стапало со повисок градус на нефропатија се забележува во V3 (Kruskal Wallis $\chi^2 = 11,23$; $p = 0,024$).

Повисок скор на ризик за улцерација на стапало се забележува сигнификантно кај лицата со поизразени деформитети на стапалото (V1 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 13,93$; $p = 0,008$; V3 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 32,01$; $p < 0,001$).

Интактноста на кожата беше анализирана за да се утврди дали се присутни промени од типот на фисури, рагади, улцерации, хиперкератози. Зачувана (интактна) кожа на стапалата при преглед во V1 имале 72.9 % во V1 и 71.2 % во V3. Додека

присутни фисури и претходни улцерации имале 27.1 % во V1 и 28.8 % во V3. Повисок скор на ризик за улцерација на стапало имале лицата со претходна улцерација на кожата (V1 - $U = 626,5$; $p < 0,001$; V3 - $U = 805,5$; $p = 0,02$). Исто така се забележува дека во визита V1 повисок градус на нефропатија имале пациентите со претходна улцерација на кожата (V1 - $U = 872,5$; $p = 0,042$), додека во V3 нема статистичка сигнификантност.

Дијабетична невропатија. Дијабетичната периферна сензорна невропатија е сигнификантен независен ризик-фактор за дијабетичко стапало и е главен причинител на улцерациите и ампутациите⁹⁴. Раното препознавање и соодветниот менаџмент на невропатијата кај лицата со дијабетес е важно. До 50 % од дијабетичните невропатии се асимптоматски и доколку не се препознаени, пациентите се со зголемен ризик за улцерација на стапало.

Сензитивитетот на стапалата беше испитан со монофиламент, вибраторна вилушка и допир. Исто така беа земени предвид симптомите и знаците на невропатија. Сензитивноста и специфичноста на тестот со монофиламент варира од 80 % до 86 %⁹⁵. Во една мета анализа сензитивноста се движела од 41 % до 93 %, а специфичноста од 68 % до 100 %. При изведување на тестот, особено беше важна соработката со пациентот поради ризикот од субјективност. Студиите укажуваат дека клиничката и супклиничката невропатија можат да се појават кај 10-100 % од дијабетичните пациенти. Преваленцијата е зависна од времетраењето, возраста, метаболната контрола. Земајќи ги предвид поголемиот број на студии, приближно 50 % од пациентите со ДМ развиваат дијабетична невропатија⁹⁶. При испитување со 10 g монофиламент, беше земена предвид сензитивноста на тестот во 3 или поовеќе точки⁹⁷ и истиот беше повторен во две повторувања. Со цел да се избегне лажна позитивност, пациентот беше во лежечка положба и со затворени очи.

Позитивен наод во 3 точки од испитаниците во V1 имале 64,5 %, а во V3 имале 67.3 %. Споредено со градусот на нефропатија, сигнификантно повисок градус имале пациентите со позитивен наод при монофиламент (V3 - $U = 838$; $p = 0,005$). Нарушениот сензитивитет има статистичка сигнификантност врз ризик-скоровите за улцерација на стапалото (V1 - $U = 820,5$; $p < 0,001$; V3 - $U = 716,5$; $p < 0,001$).

Со цел да се потврди присутноста на невропатија, кај пациентите беше вклучен и тестот со вибрациска вилушка. За редуцирана или отсутна вибрациска перцепција се сметаше доколку чувството на вибрација траеше пократко од 10 секунди.

Кај приближно половина од испитаниците од двете визити (V1 кај 42,1 % и V3 кај 45.2 %) се регистрира намалена вибраторна перцепција. Во една голема студија извршена во 118 болници во Велика Британија, каде што биле вклучени 6 487 пациенти со дијабетес, преваленцијата на невропатијата со тестот со вибрациска вилушка била 32,1 % и се зголемувала со зголемувањето на возраста, додека кај тие со времетраење над 10 год. била 36,8 %⁹⁸.

Преваленцијата на дијабетичната невропатија била повисока поради асоцираните ризик-фактори како што се: просечната возраст, времетраењето, лошата гликорегулација и високиот крвен притисок. Влијанието на овие фактори го потврдува и студијата на Forest и сор., каде што се потенцира дека со добра гликемиска контрола, оптимален крвен притисок и избегнување на пушењето може да се превенира, односно одложи дијабетичната полиневропатија кај лицата со ДМ тип 2⁹⁹.

9.4. Корелација помеѓу ризик-скоровите за улцерација на стапало и дијабетичната бубрежна болест

Испитувањата кај нашите пациенти со одредувањето на ризик-скорот за улцерација според IWGDF, како и одредувањето на градусот на нефропатија според KDOQI, покажаа дека постои сигнификантна позитивна корелација помеѓу градусот на нефропатијата и скорот на ризик за улцерација на стапало и обратно при визита V1 (Spearman rho = 0,360; $p < 0,001$) и при визита V3 (Spearman rho = 0,331; $p = 0,001$). Сигнификантна позитивна корелација на скорот на ризик за улцерација на стапало е асоцирана со вредностите на уреата (V1 - $p < 0,001$) и креатининот (V1 - $p < 0,001$; V3 - $p < 0,001$), сигнификантна негативна корелација со eGFR со формулата на Cockcroft и Gault (V1 - $Sp < 0,001$; V3 - $p = 0,004$) и eGFR со MDRD (V1 - $p < 0,001$; V3 - $p < 0,001$), како и сигнификантна корелација со наодот од SDS-page (Kruskal Wallis $\chi^2 = 17,01$; $p = 0,002$). Формулите на Cockcroft и Gault, и MDRD за одредување на eGFR беа споредени кај нашите групи и се забележа дека поради влијанието на индексот на телесната маса

(BMI) резултатите од eGFR според Cockcroft и Gault беа повисоки и влијааа врз градусот на нефропатијата (во V1 просекот на eGFR според Cockcroft и Gault беше 78 ± 24 , додека според MDRD 70.6 ± 23 , а пак во V3 71.5 ± 21.4 и 64.6 ± 19.7 , $p < 0.01$). Ваквите вредности директно влијааа и врз градусите на нефропатија во двете визити. Cirillo во неговиот труд го објаснува бијасот на прецизноста и линеарното рефлектирање на BMI врз клиренсот на креатининот¹⁰⁰.

Формулата MDRD е попрецизна во пресметувањето на eGFR, особено кај постарите лица, кај дебелиите лица, како и кај помладите лица кои имаат пад на eGFR¹⁰¹. Како и да е, поновите студии укажуваат дека овие формули кај лицата со дијабетес се со помала прецизност, најверојатно поради асоцираноста на хипергликемијата, гломеруларната хиперфилтрација и обезноста кои веројатно ги нагласува ограничувањата на креатининот како маркер за GFR¹⁰².

Постојат студии кои укажуваат дека кај лицата со ДМ тип 2, eGFR 60–89 ml/min/1.73 m² (градус 2), без албуминурија, микроалбуминуријата може да биде ран маркер за детекција на ПАБ¹⁰³.

Лицата повозрасни од 60 години имаат 20 пати повисок ризик за ХББ со eGFR < 60 ml/min¹⁰⁴.

Асоцираноста на градусите на нефропатија (2-4) и скорот за ризик за улцерација (1-3) се покажа како позитивна во V1 т.е. колку што е повисок градусот на нефропатија толку е повисок ризик-скорот за улцерација на стапало (во V1 за градус 2 просечен ризик-скор е 1,28, за градус 3 – 1,77, за градус 4 – 2,10 а во V3 за градус 2 е 1,58, за градус 3 – 2.06, за градус 4 – 2,3). Ова потврдува дека пациентите со повисок градус на нефропатија имаат повисок ризик-скор за улцерации споредено со пациентите со понизок градус на нефропатија. Другите ризик-фактори како што се возраста, времетраењето и HbA1c исто така се асоцирани со градусот на нефропатија за V1 (градус 2 - 57.85 год., 11.97 год., 9,5 %, за градус 3 – 61.9г., 15,3г, 9,8 %, за градус 4 – 62.6 год., 18,4 год., 9.5 %) и V3 (58,3 год., 12 год., 8,6 %) и V3 за градус 2 возраста, времетраењето и HbA1c е: 58.3 год., 12 год., 8,6 %).

Од друга страна сигнификантната асоцијација на повисок градус на нефропатијата се регистрира кај пациентите со: отсутни пулсации (V1 - $U = 507$; $p = 0,004$; V3 - $U = 594,5$; $p = 0,010$), помал ПБИ (V1 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 10,07$; $p = 0,018$), поизразени деформитет на стапалото (V3 - Kruskal Wallis $\chi^2 = 11,23$; $p = 0,024$), претходна улцерација на кожата (V1 - $U = 872,5$; $p = 0,042$), позитивен наод при иследувањето на сензитивитетот (V3 - $U = 838$; $p = 0,005$). Dong и соработниците го потврдуваат

предиктивноста на нискиот ПБИ и ХББ. Пациентите со ПБИ $< 0,9$ и градус 2 на нефропатија имале 39,5 % а со нормален градус (1) имале 18,8 %¹⁰⁵.

Во нашата група влијание врз ПБИ има и просечниот систолен КП. Лицата со повисок КП имале понизок ПБИ и се забележува намалување на ПБИ од V1 во V3, посебно кај лицата со систолен КП над 140 mmHg (V1 ПБИ $> 1,3 = 2.2 \%$, $0.9-1.3 = 65.2 \%$, $0.6-0.9 = 30.43 < 0.6 = 2.2 \%$, V3 ПБИ $1,3 = 3 \%$, $0.9-1.3 = 57.6 \%$, $0.6-0.9 = 36.3 < 0.6 = 3 \%$), и eGFR $< 60 \text{ ml/min } 1.73 \text{ m}^2$ (градус 3, 4).

9.5. Навремено идентификување и предиктивност на ризикот за скор за улцерација на стапало и за дијабетичната бубрежна болест

Навременото препознавање на ризикот за улцерација е круцијално кај секое лице со дијабетес. Имајќи го предвид фактот дека ризикот за улцерација и ампутација е зголемен кај лица со дијабетес ≥ 10 години, кај мажи, при лоша гликорегулација, постоење на ретинопатија, нефропатија, кај ова група на пациенти се анализираше предиктивноста на овие параметри врз ризик-скорот за улцерација и градусот на нефропатија.

Предиктивност за ризик-скорот за улцерација

Резултатите од нашите испитувања покажуваат дека времетраењето на дијабетесот ($\beta = ,32$; $p < 0,01$) има позитивна предиктивна вредност за скорот на ризик за улцерација на стапало кај испитаниците (R^2 за моделот = ,2).

Вредноста на SDS-page ($\beta = ,34$; $p < 0,05$) има позитивна предиктивна вредност за скорот на ризик за улцерација на стапало кај испитаниците (R^2 за моделот = ,23).

Моделот на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на контролните фактори и факторите за скорот на ризик за улцерација на стапалото го истакнаа значењето на времетраењето на дијабетесот ($\beta = ,26$; $p < 0,01$) и SDS-page ($\beta = ,4$; $p < 0,001$) како позитивни предиктори на скорот на ризик за улцерација на стапало (R^2 за моделот = ,26).

Предиктивност за градусот на нефропатија

Времетраењето на дијабетесот ($\beta = ,32$; $p < 0,01$) има позитивна предиктивна вредност за градусот за нефропатија ($\beta = ,34$; $p < 0,01$). Нивото на креатининот ($\beta = ,49$; $p < 0,001$) има позитивна, а eGFR ($\beta = -,18$; $p < 0,05$) и MDRD ($\beta = -,34$; $p < 0,001$) негативна предиктивна вредност за градусот на нефропатијата (R^2 за моделот = ,899).

Моделот на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на контролните фактори и факторите за предиктивна вредност за градусот на нефропатијатаго истакнаа значењето на нивото на креатининот ($\beta = ,57$; $p < 0,001$), времетраењето на дијабетесот ($\beta = ,1$; $p < 0,01$) и MDRD ($\beta = -,3$; $p < 0,05$) како предиктори на градусот на нефропатијата (R^2 за моделот = ,92).

Моделот на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на скорот на ризик за улцерација на стапало за градусот на нефропатијата

покажува дека возраста на пациентот ($\beta = ,29$; $p < 0,01$) и скорот на ризик за улцерација на стапало ($\beta = ,32$; $p < 0,01$) имаат позитивна предиктивна вредност за градусот на нефропатијата (R^2 за моделот = ,22).

Моделот на мултипна хиерархиска регресија за предиктивната вредност на градусот на нефропатијата за скорот на ризик за улцерација на стапало покажува дека градусот на нефропатијата ($\beta = ,35$; $p < 0,01$) има позитивна предиктивна вредност за скорот на ризик за улцерација.

Предиктивност на дијабетичната ретинопатија

Нарушениот вид (поради дијабетичната ретинопатија) го намалува можноста за секојдневен преглед на стапалото кај лицата со дијабетес и така го зголемува ризикот за улцерација на стапалото. Дијабетичната ретинопатија исто така е независен ризик-фактор за ампутација на стапалото¹⁰⁶. Кај нашите пациенти се доби статистична сигнификантност на дијабетична ретинопатија со повисоките ризик-скорови за улцерација на стапало (Kruskal Wallis $\chi^2 = 14,78$; $p < 0,001$). Во една кохортна студија кај 1 308 пациенти со дијабетес било анализирано влијанието на дијабетичната ретинопатија врз дијабетичната нефропатија. Лицата кои имале ДР и албуминурија имале скоро 3 пати повисок ризик за дијабетичко стапало во споредба со лицата кои имале нормоалбуминурија и нормален наод на очното дно. Лицата со дијабетична ретинопатија и албуминурија имале сигнификантно повисок ризик за улцерација на стапало¹⁰⁷. Во една друга студија, кај 4 617 пациенти бил анализиран 5-годишниот ризик за прогресија на непролиферативната ретинопатија во пролиферативна

ретинопатија кои имале асоцирачки ризик-фактори како висок HbA_{1c} , дијабетична нефропатија, и улцерации на стапало. 5-годишниот ризик е помал од 5 % кај тие со помалку ризик-фактори, а 38 % кај тие со повеќе фактори¹⁰⁸.

Кај нашата група, градусот на нефропатија има позитивна корелација со дијабетичната ретинопатија т.е. повисок градус на нефропатија со изразен степен на ретинопатија.

Предиктивност на маркерите на воспаление

Во нашата студија беа испитани 11 пациенти за вредностите на ендотелинот. Ендотелинот има потенцијална улога во иницијацијата и прогресијата на атеросклерозата. Кај лицата со дијабетес, потенцијални причинители на покачените вредности на ендотелин се хипергликемијата и хиперинсулинемијата¹⁰⁹. Активноста на ендотелинот исто така се менува и кај макро- и микроваскуларните компликации на дијабетесот, атеросклероза и исхемичната болест на срцето, нефропатијата, ретинопатијата, еректилната дисфункција и невропатијата. Кај 11 испитаници од визита V1, просечната вредност на ендотелинот изнесувала $110,13 \pm 12,12$ со ранг од 91 до 133 и истата е сигнификантно повисока во споредба со неговата просечна вредност кај КГ ($p < 0,05$). Поради малиот број на пациенти не е добиена сигнификантност при споредба на градусите на нефропатија со скорот за дијабетичко стапало ($p = 0,756$). Cardilloi сор. кај една мала група на пациенти (15) со ДМ тип 2 дошле до заклучок дека блокадата на ендотелинските рецептори резултира со вазодилатација на крвниот сад кај пациентите со дијабетес, но не и кај контролната група¹¹⁰.

9.6. Важноста на едукацијата за дијабетичкото стапало врз развојот и прогресијата на стапалото со ризик-скор за улцерација и дијабетичната бубрежна болест

Од испитаната група, добиен е податок дека 66,4 % од испитаниците од визита V1 немаат посетувано едукација за стапало. Ова покажува дека кај лицата кои немаат посетена едукација на стапало постои повисок ризик-скор за улцерација на стапало ($p < 0.01$) и сигнификантната асоцијација на повисок скор на ризик за улцерација на стапало со непосетувана едукација за стапало ($U = 799; p < 0,001$). Една мултиваријантна анализа покажа дека отсуството на едукацијата за стапало, како и недостатокот за познавањето на рани биле независни предиктори за одложениот третман, ампутиациите и смртноста¹¹¹.

Кај лицата со повисок градус на нефропатија се забележува сигнификантната асоцијација со: непосетувана едукација за стапало ($U = 1018; p = 0,045$). Pernat и сор. анализирале 61 292 дијализни пациенти со цел да проценат дали еднаш месечниот преглед на стапалото го редуцира бројот на ампутации кај овие пациенти. При преглед биле вклучени медицински сестри едуцирани за дијабетичко стапало со цел да вршат соодветна едукација кај овие пациенти. Овие автори дошле до заклучок дека месечниот преглед на стапалото е асоциран со редукција на мајорните ампутации кај инцидентно хемодијализните пациенти¹¹².

10. Заклучоци

Во оваа студија е направена корелација на ризик-скорот за улцерација на стапало со среден, висок и многу висок ризик со градусот на нефропатија 2,3,и 4. За таа цел беше направена компаративна анализа помеѓу пациентите од истите подгрупи, како и корелација помеѓу двете состојби. При испитување беа земени предвид влијанието на модифицирачките и немодифицирачките фактори, метаболната контрола, како и факторите кои влијаат врз ризикот за улцерација кај дијабетичко стапало и факторите кои влијаат врз градусите на нефропатија кај дијабетичната бубрежна болест. Беа проценети влијанието на предиктивните фактори врз ризикот за улцерација на дијабетичко стапало и прогресија на градусот на дијабетичната бубрежна болест.

Од студијата се извлечени следниве заклучоци:

Кај лицата со дијабетес тип 2 постои корелација помеѓу ризик-скорот за улцерација на стапало и дијабетична бубрежна болест.

- Пациентите со висок ризик за улцерација имаат повисок градус на нефропатија т.е. поизразена дијабетична бубрежна болест, односно ХББ.
- Пациентите со повисок градус на нефропатија имаат повисок ризик-скор за улцерации споредено со пациентите со понизок градус на нефропатија
- Асоцираните ризик-фактори како времетраењето на дијабетесот, лошата гликорегулација, ретинопатијата и високиот систолен КП се предиктори и маркери на влошување на овие две состојби.
- Периферната артериска болест има директно влијание врз ризикот за улцерација на стапалото, но не и врз дијабетичната бубрежна болест.
- Ризик-факторите како што се пушењето и дислипидемијата иако имаат директно влијание врз развојот и прогресијата на атеросклерозата, во нашата испитана група немаа статистичка сигнификантност во поделените подгрупи за ризик-скор за улцерација и за градус на нефропатија.
- Одржувањето на оптимална метаболна контрола ги одложува и улцерациите кај дијабетичкото стапало и прогресијата од пониски во повисоки градуси на нефропатија.

- Раната детекција на појавата на микроабминурија и маркерите на воспаление се особено важни за навремената интервенција во регулацијата на метаболната контрола, третманот и менаџирањето на дијабетесот.

За крај, потребна е долготрајна проспективна студија која ќе ги следи сите овие параметри за ризик за улцерација на стапало и градусите на дијабетичната нефропатија, уште од раните фази на дијагностицирањето на дијабетес тип 2.

Литература

1. Богоев М. *Diabetes mellitus. Дефиниција и поделба на дијабетесот*; 11-18; 3Д-Проект Студио, Скопје 2003
2. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015, International Diabetes Federation. Available www.diabetesatlas.org
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1513–30
4. nice.org.uk/guidance/ng19. Diabetic foot problems: pre Diabetic foot problems: prevention and management. NICE guideline. Published: 26 August 2015.
5. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1127–113
6. Schomig M, Ritz E, Standl E et al. The diabetic foot in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1153–1159
7. O'Hare A, Glidden DV, Fox CS et al. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency. Results from the national health and nutrition examination survey 1999–2000. *Circulation* 2004; 109: 320–323
8. The International Consensus on the Diabetic Foot (IWGDF): The diabetic foot: a challenge for professionals and policymakers. 2007; Noordwijkerhout, the Netherlands.
9. Kansky J. J. *Clinical ophthalmology* 5th edition. 2003. Elsevier, Chapter 14. Retinal vascular disease; page 438-455
10. Fraser C.E. D'Amico D.J. Diabetic retinopathy: Classification and clinical features. www.uptodate.com
11. Targher G, Bertolini L, Zenari L, Lippi G, Pichiri I, Zoppini G, Muggeo M, Arcaro G. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008;25(1):45).
12. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238.

13. He F¹, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Mar;56(3):457-66.
14. Moss S.E. Klein R, Klein B, Wong T. Retinal vascular changes and 20 year incidence of lower extremity amputations in a cohort with diabetes. *Arch.int.med*. 2003;163:2505-2510
15. Akcay S, Kazimoglu C, Satoglu I S, Kurtulmus A, Erpala F. Relationship between diabetic retinopathy and neuropathy in diabetic foot ulcers. *J Kartal TR* 2013;24(1)37-41
16. <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview>, Updated: Sep 30, 2016.
17. Johnsen BK, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28 :590-6.)
18. Rehman G, Afzal Khan S, Hamayun M, STUDIES ON DIABETIC NEPHROPATHY AND SECONDARY DISEASES IN TYPE 2 DIABETES. *INT. J. DIAB. DEV. COUNTRIES* (2005), VOL. 25.
19. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886.
20. Parving H-H, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG: Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006;69: 2057–2063.
21. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T: Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:164–176.
22. Harvey JN. Trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 and type 2 diabetes. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2003;12(3):317–322
23. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, Jeansson M, Maezawa Y, Lennon R, Pons DA, Owen RJ, Satchell SC, Miles MJ, Caunt CJ, McArdle CA, Pavenstädt H, Tavaré JM, Herzenberg AM, Kahn CR, Mathieson PW, Quaggin SE, Saleem MA, Coward RJ. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab*. 2010 Oct 6;12(4):329-40.
24. U.S. Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013
25. Kemperman FA, Krediet RT, Arisz L: Formula-derived prediction of the glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration. *Nephron* 2002;91: 547–558

26. Botev R, Mallié J-P, [...], and Cirillo M. Estimating Glomerular Filtration Rate: Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease Formulas Compared to Renal Inulin Clearance. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 May; 4(5): 899–906.
27. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function..Nephrol Dial Transplant. 2005 Sep;20(9):1791-8.
28. Boulton AJM, Menzinger G: Diabetic neuropathy: introduction. Diabet Med 1995; 12:291.
29. Boulton AJM. Grand overview, pathogenesis and epidemiology.5th International Symposium on the Diabetic Foot | 9-12 May 2007 | Noordwijkerhout | The Netherlands
30. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005; 366: 1719-24.
31. Feldman E. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-classification-of-diabetic-neuropathy>. Updated: June, 2016
32. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complication: a prospective study of 4,400 patient observed between 1947 and 1973. Diabetes Care. 1978;1:168-188
33. Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR, Zacharias MP. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 2008 Mar-Apr;22(2):83-7
34. Boulton AJM, Fries FA, Jervell LA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetic Medicine 1998;15(6); 508-514.
35. <http://emedicine.medscape.com/article/1170337-overview>. Updated: Jul 06, 2016
36. Laakso M: Diabetes and cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. J Intern Med 2001;249 : 225 –235.
37. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339 : 229-234.
38. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and ADA. Diabetes Care. 2007;30;162-172.
39. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke 1996;27 : 63-68.
40. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287 : 2570-258.,

41. American Diabetes Association. Peripheral Artery Disease in People with Diabetes. Diab. Care, 2003;vol. 26. nr.12.
42. Criqui MH: Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. Vascular Medicine 2001;6 (Suppl. 1):3–7.
43. Xiaoming G, Jue L, Wenyue P, Mingzhong Zh, Yingyi L, Yingxian S and Dayi H. Sensitivity and Specificity of Ankle-Brachial Index for Detecting Angiographic Stenosis of Peripheral Arteries. Circulation Journal. Vol.72 (2008), No. 4605-610.
44. Aboyans et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. A Scientific Statement From the American Heart Association.Circulation.2012; 126: 2890-2909.
45. Elhadd TA, Robb R, Jung RT, Stonebridge PA, Belch JFF: Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. Pract Diabetes Int 1999;16:163–166.
46. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001;286:1317-1324.
47. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD): TASC Working Group: TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000;31: S1-S296.
48. K. Bakker. J. Apelqvist, B.A . Lipsky, J.J. Van Netten, N.C. Schaper, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Diabetes Metab. Res. Rev. 2016;32(Suppl.1):2–6
49. The International Consensus on the Diabetic Foot. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Noordwijkerhout, the Netherlands. 2007.
50. Papanas N, Liakopoulos V, Maltezos E, Stefanidis I. The diabetic foot in end stage renal disease. Ren Fail.2007;29:519-28.
51. Piagessi et al. Measurements in diabetic foot. Wounds. 2005;17(9):247-254. 2005 Health Management Publications, Inc.
52. Wolf G, Müller N, Busch M, Eidner G, Kloos C, Hunger-Battefeld W, Müller UA. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jun;24(6):1896-901.
53. Morbach S, Quante C, Ochs HR, Gaschler F, Pallast JM, Knevels U: Increased risk of lower-extremity amputation among Caucasian diabetic patients on dialysis. Diabetes Care 2001;24:1689–1690.

54. O'Hare AM, Bacchetti P, Segal M, Hsu CY, Johansen KL, Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves: Factors associated with future amputation among patients undergoing hemodialysis: results from the Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2003;41:162–170.
55. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY: High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation* 2004;109:320–323.
56. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG: Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1046–1051.
57. Burn DJ, Bates D: Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:810-821,
58. Fraser C, Arieff A: Nervous system manifestations of renal failure, in Schrier RW, Gottschalk CW (ed): *Diseases of the Kidney*. Boston, MA, Little, Brown, 1993, pp 2804-2809
59. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747–755.
60. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998; 21(5):855-9
61. Margolis DJ, Hofstad O, Harold I, Feldman HI. Association Between Renal Failure and Foot Ulcer or Lower-Extremity Amputation in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jul; 31(7): 1331–1336.
62. GHANASSIA E, VILLON L, THUAN J-F, BOEGNER C, AVIGNON A, SULTAN A. Long-Term Outcome and Disability of Diabetic Patients Hospitalized for Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2008;31:1288–1292.
63. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850–886
64. Parving HH, Rossing P. Calcium antagonists and the diabetic hypertensive patient. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(3): 47-52
65. LEVEY AS, ECKARDT K-U, TSUKAMOTO Y, LEVIN A, CORESH J, ROSSERT J, ZEEUW D, HOSTETTER TH, LAMEIRE N, EKNOYAN D. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease:

- Improving GlobalOutcomes (KDIGO). Kidney International, Vol. 67 (2005), pp. 2089–2100.
66. Arkkelin D, "Using SPSS to Understand Research and Data Analysis" (2014). *Psychology Curricular Materials. Book 1*
67. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2011. Atlanta, Georgia, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
68. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism Published 1 January 2003 Vol. 284 no. 1
69. Chew BH, Ghazali SS, Ismail M, Haniff J, Bujang MA. Age $\geq$ 60 years was an independent risk factor for diabetes-related complications despite good control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Gerontol.* 2013 May;48(5):485-91.
70. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, Marre M, Patel A, Poulter N, Williams B, Chalmers J, for the ADVANCE Collaborative group. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* (2014) 57:2465–2474)
71. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner CR, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 VOLUME 321.
72. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2017 Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S75–S87
73. MacLeod M, McLay J: Drug treatment of hypertension complicating diabetes mellitus. *Drugs* 56:189-202, 1998.
74. Aram V. Chobanian. Hypertension in 2017—What Is the Right Target? *JAMA* 2017, Published online January 30
75. Evans TC and Capell P. Diabetic Nephropathy. *CLINICAL DIABETES*, 2000, VOL. 18 NO. 1.
76. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008277
77. Steiner G. How can we improve the management of vascular risk in type 2 diabetes: insights from FIELD. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:403–408

78. Arrieta F, Marbela P, Iglesias P, Nogales P, Salinero – Fort M.A, Abanades JC, Carretero JI, Calanas A, Balsa JA, Zammarron I, Rovira A, Vasquez C. Metabolic control and chronic complications during a 3-year follow-up period in a cohort of type 2 diabetic patients attended in primary care in the community of Madrid (Spain). *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* Volume 61, Issue 1, January 2014, Pages 11–17
79. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
80. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;329:977-86.
81. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen E, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T: Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34:164-70.
82. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of communitybased studies. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004; 15: 1307-15.
83. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Sec. 9. In *Standards of Medical Care in Diabetes* 2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1): S72–S80
84. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Clinical Diabetes* 2004 Oct; 22(4): 181-189
85. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 575-80.
86. Mohammadi K , Woodward M, Zoungas S, Li S, Harrap S, Patel A, Marre M, Chalmers J, on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Absence of Peripheral Pulses and Risk of Major Vascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016.
87. Rantamäki et al. Pulse palpation and limited joint mobility examination are better indicators than oscillometric measurement for diagnosing abnormal ankle-brachial index / *World Journal of Cardiovascular Diseases* 4 (2014) 87-92.
88. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 2006;29:637–642. 47.

89. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:61–69.
90. Feringa HH, Bax JJJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med.* 2006;166:529–535.
91. S Wilkes. Peripheral arterial disease: diagnostic challenges and how photoplethysmography may help. *Br J Gen Pract.* 2015 Jun; 65(635): 323–324.
92. GE, Vileikyte L, Bojko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavrey LA, Boulton AJ. Causal pathway for incidence lower extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157-62. UKPDS 35.
93. Lavery LA, Hunt NA, LaFontaine J, Baxter CL, Ndip A, Boulton AJM. Diabetic Foot Prevention A neglected opportunity in high-risk patients *Diabetes Care* 2010 Jul; 33 (7): 1460-1462. <https://doi.org/10.2337/dc10-0310>
94. Sumpio BE. Foot ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:787-93
95. McGill M, Molyneaux L, Spencer R, Heng LF, Yue DK. Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes Weinstein monofilament. Impact on prevalence of insensate foot and workload requirements. *Diabetes Care* 1999;22:598-602.
96. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43:817.
97. Mueller MJ. Identifying patients with diabetes who are at risk for lower extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. *Phys Ther.* 1996;76:68- 71
98. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150.
99. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes.* 1997;46(4):665).
100. Cirillo M. Rationale, pros and cons of GFR estimation: the Cockcroft-Gault and MDRD equations] *G Ital Nefrol.* 2009 May-Jun;26(3):310-7.
101. Groupe de travail de la Société de Néphrologie. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 302—305
102. Silveiro SP, Friedman R, Gross JL. Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 1993;16:115–119

103. Dai M, Li M, Sun K, Zhang J, Wang T, Sun J, Chen Y, Xu M, Lu J. Atherosclerosis, February 2014. Volume 232, Issue 2, Pages 285–288.
104. Stojceva TO, Eftimovska ON, Taneva B. Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Kidney Disease. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2016 Mar 15; 4(1):79-82
105. Dong D, Wu D, Jia Ch , Ruan Y, Feng X , Wang G, Liu J, Shen Y, Li H, Lianxi L. Low Ankle-Brachial Index Is Associated with Early-Stage Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients Independent of Albuminuria. PLoS ONE 2014; 9: e109641
106. Montserrat D. Prevalence of Diabetic Foot Disease in Patients with Diabetes Mellitus under Renal Replacement Therapy in Lleida, Spain. BioMed Research International Volume 2016, Article ID 7217586.
107. Tomita M, Kabeya Y, Okisugi M, Katsuki T, Oikawa Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Shimada A. Diabetic Microangiopathy Is an Independent Predictor of Incident Diabetic Foot Ulcer. Journal of Diabetes Research. Volume 2016. Article ID 5938540, 6 pages.
108. Nwanyanwu KH, Talwar N, Stein JD. Predicting Development of Proliferative Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 2013 Jun; 36(6): 1562–1568)
109. R.L.Hopfner, V.Gopalakrishnan. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complication.Diabetologia 1999; 42: 1383-1394
110. Cardillo C, Campia U, Bryant BM and Panza JA. Increased Activity of Endogenous Endothelin in Patients With Type II Diabetes Mellitus. Circulation. 2002;106:1783-1787
111. J. Yan, Y. Liu, B. Zhou, M. Pre-hospital delay in patients with diabetic foot problems: influencing factors and subsequent quality of care. Diabetic medicine. Volume 31, Issue 5, May 2014; 624–629
112. A Pernat, V Peršič, L. Usvyat, L. Saunders, J. Rogus, F W Maddux, E. Lacson Jr, P. Kotanko. Implementation of routine foot check in patients with diabetes on hemodialysis: associations with outcomes. BMJ Open Diabetes Research and Care 2016; Mar 3;4(1)