



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Драгана Бубања**

**ЗНАЧАЈ СТАТИЧКОГ И ДИНАМИЧКОГ МОДЕЛА МЕРЕЊА ПЛАНТАРНОГ  
ПРИТИСКА У ДИЈАГНОСТИЦИ ДИЈАБЕТЕСНОГ СТОПАЛА**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**Ментор: др сци. мед. Зорица Јовановић, ванредни професор**

Крагујевац, 2018.година

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

|  |
|--|
| <i><b>I Аутор</b></i>  |
| Име и презиме: Драгана Бубања  |
| Датум и место рођења: 01.01.1972. година, Крагујевац   |
| Садашње запослење: ендокринолог Клинички Центар Крагујевац   |
|  |
| <i><b>II Докторска дисертација</b></i>   |
| Наслов: Значај статичког и динамичког модела мерења плантарног притиска у дијагностици дијабетесног стопала  |
| Број страница: 103   |
| Број слика: 26   |
| Број библиографских података: 188  |
| Установа и место где је рад израђен: Клинички Центар Крагујевац Интерна Клиника  |
| Научна област (УДК): медицина  |
| Ментор: др сци. мед. Зорица Јовановић, ванредни професор   |
|  |
| <i><b>III Оцена и одбрана</b></i>  |
| Датум пријаве теме: 29.01.2015. године   |
| Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-416/6 од 13.07.2015. године   |
| Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:<br>1. <b>Проф. др Александар Ђукић</b> , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, председник<br>2. <b>Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић</b> , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, члан<br>3. <b>Проф. др Александра Јотић</b> , ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан  |
| Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:<br>1. <b>Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић</b> , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, председник<br>2. <b>Проф. др Александар Ђукић</b> , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, члан<br>3. <b>Проф. др Ненад Филиповић</b> , редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Биомеханика и информатика, Примењена механика и примењена информатика и рачунарско интелектуално инжењерство, члан<br>4. <b>Проф. др Александра Јотић</b> , ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан<br>5. <b>Доц. др Александра Јуришић-Шкевин</b> , доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан |
| Датум одбране дисертације:   |

## САЖЕТАК

Значај статичког и динамичког модела мерења плантарног притиска у дијагностици дијабетесног стопала

**Увод:** Дијабетесно стопало је хронична компликација дијабетес мелитуса (ДМ) која настаје услед структуралних и функционалних поремећаја стопала. Оно представља значајан проблем код оболелих од дијабетес мелитуса због склоности ка настанку улцерација, инфекција или оштећења меких ткива стопала, а погађа скоро половину оболелих код којих болест траје дуже од 10 година као и оне оболеле које имају дијабетесну периферну неуропатију. Дијабетес мелитус данас у свету добија размере пандемије и узрок је 8 од 10 нетрауматских ампутација. Морталитет након ампутације креће се од 39% до 80% за 5 година, што је лошије него за већину малигних болести. Овом студијом је извршено поређење дијагностичких тест карактеристика статичког и динамичког мерења плантарних притисака у односу на тест карактеристике монофиламентом код пацијената са дијабетес мелитусом и дијабетесним стопалом.

**Методологија:** Спроведена је опсервациона студија пресека између пацијената са дијабетесним стопалом и контролне групе здравих добровољаца прегледаних у КЦ Крагујевац, у периоду од јуна 2014. до децембра 2014. године. Студија је обухватила 130 испитаника подељених у две групе, и урађено је 1560 мерења педографом. Сва мерења обављена су у току једне посете и поред анамнезе и антропометријских мерења, виталних знакова, клиничког неуропатског скорa (КНС) 1-4, теста монофиламентом (10г) у 10 тачака, теста вибрационог сензибилитета (звучна виљушка 128Hz), урађена су и мерења на педографу "FOOTWORK PRO"- платформи. Мерени су притисци и расподеле силе током стајања и хода. Одређен је степен корелације између места максималних и средњих притисака оба мерења и резултата теста монофиламентом са клиничким променама на стопалима уоченим при клиничком прегледу и забележених на скицама и фотографијама.

**Резултати:** Статичко и динамичко мерење плантарних притисака заједно са тестом монофиламентом, у односу само на тест монофиламентом, омогућава значајно бољу рану дијагностику дијабетесног стопала. Од сва три наведена теста динамички модел мерења је био у најбољој корелацији са клиничким налазом и то у 95.54%. Испитивањем свих

параметара динамичког модела мерења у пројекцији III МТ кости за оба стопала, највећу површину испод криве има интеграл притисак/време ( AUC 0.684, SE 0,035 CI 0.614;0.751), са високом статистичком значајношћу између група ( $p < 0.001$ ). Параметри који су у функцији времена издвојили су се као најзначајнији у предикцији места настанка улкуса и тиме указали да је дужина трајања притиска и његово циклично понављање значајније од саме јачине притиска у настанку улкуса.

**Закључак:** У дијагностици дијабетесног стопала одређивање плантарног притиска на педографу, посебно динамичким моделом мерења показало се као добар инструмент. Предност параметра интеграла притисак/време и других параметара који су у функцији времена у односу на параметре статичког модела мерења показало је да је за настанак предилекционог места улкуса од саме јачине дејства сила значајније време трајања и циклично понављање притиска. Ово сазнање отвара нове могућности за дијагностику и превенцију настанка улкуса код дијабетесног стопала.

кључне речи: дијабетесно стопало, плантарни притисак, тест монофиламентом, "ROC" поцедура.

## ABSTRACT

### **The significance of the static and dynamic model of plantar pressure measurement in the diagnosis of diabetic foot**

**Introduction:** The diabetic foot is a chronic complication of diabetes mellitus (DM) due to structural and functional foot disorders. It is a major problem in people suffering from diabetes mellitus with a tendency for ulcers, infection or damage to the deep soft tissues of the foot, and occurs in almost 50% of patients with diabetes who suffer for longer than 10 years and in patients with diabetic peripheral neuropathy, which is the most common chronic complication in type 2 diabetes. Diabetes mellitus today is pandemic, and is responsible for 8 out of 10 non-traumatic amputations. Mortality after amputation ranges from 39% to 80% in 5 years, which is worse than in most malignancies. This study compares the diagnostic tests of the characteristics of static and dynamic measurements of plantar pressures in relation to the monofilament test in patients with diabetes mellitus and diabetic foot.

**Methodology:** An observational study of intersection between patients with diabetes and a control group of healthy volunteers was performed in KC Kragujevac in the period from June 2014. to December 2014. The study included 130 respondents divided into two groups, and 1560 measurements were made on the pedograph. All measurements were made during one visit, and in addition to anamnesis and anthropometric measurements, vital signs, clinical neuropathic score (KNS) 1-4, 10-point test with 10-point test, vibration sensitivity test (sound fork 128N), and measurements on the pedograph ""FOOTWORK PRO" - platform. The pressure and distribution of forces are measured during standing and walking. The degree of correlation between the maximum and the middle pressure points of both measurements and the results of the monofilament test with clinical changes on the feet observed in the clinical examination and recorded in sketches and photographs.

**Results:** The static and dynamic measurement of plantar pressures together with the monofilament test, compared only to the monofilament test, provides significantly better early diagnosis of the diabetic foot. Of all three of these tests, the dynamic measurement model was in the best correlation with the clinical finding (95.54%). By examining all parameters of the dynamic measurement model in the III MT bone projection for both feet, the largest area under

the curve has an integral pressure / time (AUC 0.684, SE 0.035 CI 0.614;0.751), with high statistical significance between groups ( $p < 0.001$ ). The time function parameters were singled out as the most significant in the prediction of the location of the ulcer, indicating that the duration of pressure and its cyclical repetition are more important than the severity of pressure in the appearance of the ulcer.

Conclusion: In the diagnosis of diabetic foot, the determination of plantar pressure on the pedograph, especially the dynamic model of measurement, has proven to be a good instrument. The advantage of the pressure / time integral parameter and other parameters that are in function of time in relation to the parameters of the static model of measurement has shown that for the formation of the predilection point of the ulcer, duration and a cyclic repetition of pressure is a more significant than the force itself. This finding opens a new possibilities in diagnosing and prevention of ulcer in the diabetic foot.

Key words: diabetic foot, plantar pressure, monofilament test, "ROC" procedure

# ЗАХВАЛНИЦА

---

Захваљујем се свима који су ми помогли у изради овог научног рада: колективу Интерне Клинике, Центра за ендокринологију на подршци и помоћи приликом прикупљања података, колегама Центра за Физикалну медицину и Клинике за Неурологију на несебичној помоћи и пријатељским саветима.

Посебну захвалност дугујем менторки проф.др Зорици Јовановић на стрпљењу и доприносу у изради докторске дисертације.

Захваљујем се проф. др Александру Ђукићу на професионалној и личној подршци на сваком истраживачком кораку. Такође се захваљујем и Проф.др Ненаду Филиповићу и стручном тиму Факултета Инжењерских наука у Крагујевцу на практичној помоћи у спровођењу студије.

Захваљујем се и свим драгим пријатељима и сести Јелени на спремности да ме увек саслушају и подрже.

Највећу захвалност дугујем родитељима Олги и Драгану који су ми усадили љубав према раду, који су увек имали вере и снаге за мене и научили ме да никада не треба одустати од свог циља.

Захваљујем се супругу Ивану и сину Петру на љубви и радости којом су ме храбрили на путу ка још једном успеху.

|  |    |
|--|----|
| <b>1. УВОД</b> .....   | 10 |
| <b>1.1. Дефиниција дијабетес мелитуса</b> .....  | 10 |
| <b>1.2. Епидемиологија дијабетес мелитуса</b> .....                                    | 10 |
| <b>1.3. Подела дијабетес мелитуса</b> .....  | 11 |
| <b>1.4. Патофизиологија дијабетес мелитуса</b> .....                                   | 11 |
| <b>1.5. Компликације дијабетес мелитуса</b> .....                                      | 14 |
| 1.5.1. Дијабетесна неуропатија .....   | 14 |
| 1.5.2. Дијабетесно стопало .....   | 20 |
| <b>1.6. Педограф</b> .....   | 23 |
| 1.6.1. <i>Footwork pro</i> платформа.....  | 24 |
| <b>2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ</b> .....  | 25 |
| <b>2.1. Циљеви</b> .....   | 25 |
| <b>2.2. Хипотезе</b> .....   | 26 |
| <b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД</b> .....  | 27 |
| <b>3.1. Врста студије</b> .....  | 27 |
| <b>3.2. Популација која се истражује</b> .....   | 27 |
| <b>3.3. Узорковање</b> .....   | 27 |
| <b>3.4. Методе истраживања</b> .....   | 28 |
| 3.4.1. Педографске анализе .....   | 31 |
| 3.4.2. Статички модел мерења .....   | 32 |
| 3.4.3. Динамички модел мерења .....  | 32 |
| <b>3.5. Варијабле мерене у истраживању</b> .....                                       | 35 |
| <b>3.6. Снага студије и величина узорка</b> .....                                      | 37 |
| <b>3.7. Статистичка обрада података</b> .....  | 37 |
| <b>4. РЕЗУЛТАТИ</b> .....  | 39 |
| <b>4.1. Демографски, антропометријски, клинички и<br/>метаболички показатељи</b> ..... | 39 |
| <b>4.2. Дистрибуција испитаника према терапијским модалитетима</b> .....               | 45 |



|   |     |
|---|-----|
| <b>4.3. Учесталост коморбидитета у студијској групи</b> .....   | 45  |
| <b>4.4. Дистрибуција испитаника по типу и величини обуће</b> .....  | 47  |
| <b>4.5. Резултати анализе учесталости неге стопала</b> .....  | 48  |
| <b>4.6. Резултати испитивања вибрационог сензибилитета</b> .....  | 49  |
| <b>4.7. Резултати клиничког неуропатског скорa и скорa монофиламента</b> .....  | 50  |
| <b>4.8. Испитивање деформитета стопала, промена на ноктима и кожи</b> .....   | 52  |
| <b>4.9. Резултати мерења на педографу</b> .....   | 58  |
| 4.9.1. Анализа параметара статичког модела мерења оптерећења стопала .....  | 58  |
| 4.9.2. Анализа параметара оптерећења стопала у динамичком моделу мерења ....  | 59  |
| <b>4.10. Поређење тестова монофиламентом, статичког и динамичког модела мерења<br/>плантарних притиска са клиничким прегледом стопала</b> ..... | 69  |
| <b>4.11. ROC анализа свих параметара обе ноге</b> .....   | 72  |
| 4.11.1. "ROC" анализа средњег максималног притиска оба стопала при статичком<br>мерењу.....   | 73  |
| 4.11.2. "ROC" анализа средњег максималног притиска на оба стопала при динамичком<br>моделу мерења .....   | 73  |
| 4.11.3. "ROC" анализа времена контакта оба стопала при динамичком моделу<br>мерења.....   | 74  |
| 4.11.4. "ROC" анализа максималног притиска при статичком мерењу .....   | 76  |
| 4.11.5. "ROC" анализа интеграла притисак/време за оба стопала при динамичком<br>мерењу.....   | 76  |
| <b>5. ДИСКУСИЈА</b> .....   | 80  |
| <b>6. ЗАКЉУЧЦИ</b> .....  | 94  |
| <b>7. СПИСАК СКРАЋЕНИЦА И АКРИНОМА</b> .....  | 95  |
| <b>8. ЛИТЕРАТУРА</b> .....  | 96  |
| <b>9. БИОГРАФИЈА</b> .....  | 110 |
| <b>10 БИБЛИОГРАФИЈА</b> .....   | 111 |
| <b>Образац 1 – Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације</b> .....  | 112 |
| <b>Образац 2 – Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације</b> .....  | 113 |

# 1. УВОД

---

## 1.1. Дефиниција дијабетес мелитуса

Америчко удружење за дијабетес (енг. *American Diabetes Association, АДА*), дефинише дијабетес мелитус (ДМ) као групу метаболичких болести које се карактеришу хипергликемијом, а које су резултат поремећаја у секрецији и/или деловању инсулина. Последица ових поремећаја је хронична хипергликемија која доводи до дисфункције и инсуфицијенције многих органа, посебно ока, бубрега, нерава, срца и крвних судова [1].

## 1.2. Епидемиологија дијабетес мелитуса

По својој учесталости у свету дијабетес мелитус данас достиже размере "пандемије" и представља један од највећих глобалних здравствених проблема у 21. веку [2]. Међународна Федерација за Дијабетес (енг. *International Diabetes Federation, IDF*) наводи да је 2015. године у свету више од 415 милиона одраслих особа имало ДМ. Глобална преваленца ДМ 2015. године је износила 8.8% (7.2-11.4%).

Упркос интензивном ангажовању на превенцији и савременој терапији, сваке године се повећава број људи који живи са овом болешћу. Очекује се да ће се у свету до 2040. године број оболелих од ДМ старости од 20-79 повећати на 642 милиона. У Европи је 2015. године дијабетес имало 59.8 милиона особа, а процењује се да ће 2040. бити 71.1 милион оболелих [3].

Такође према подацима Међународне Федерације за Дијабетес (енг. *International Diabetes Federation, IDF*) и Института за јавно здравље "Др Милан Јовановић-Батут" за 2014 годину, у Србији је број оболелих од ДМ износио 710 000 односно 12.4% становништва док је 2015. године ДМ имало 863 800 особа (преваленца је износила 13.3%). Експерти су проценили да је било и 375 000 случајева недијагностикованог ДМ [4, 5]. Од укупног броја оболелих, више од 90% је имало ДМ тип 2, који је повезан са двоструко већим ризиком од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести, и последичним скраћењем животног века за 5-10 година у односу на општу популацију [6].

### 1.3. Подела дијабетес мелитуса

Дијабетес мелитус представља етиолошки и клинички хетерогену групу поремећаја који у основи имају хипергликемију [2]. Светска здравствена организација, као и Америчка Асоцијација за Дијабетес (енг. *American Diabetes Association, ADA*) су на основу етиопатогенезе ДМ класификовале у 4 групе [7]:

1. Дијабетес мелитус тип 1 ( $\beta$ -ћелијска деструкција)
2. Дијабетес мелитус тип 2 (полигенетски облик дијабетес мелитуса у чијој је основи поремећај у секрецији и /или деловању инсулина)
3. Гестацијски дијабетес (јавља се у току трудноће и траје до порођаја)
4. Други специфични облици дијабетеса
  - 4.1. Моногенски дијабетесни синдроми
    - 4.1.1. Генетски дефект бета ћелија (енг. *Maturity-onset diabetes of the young, MODY*) генетски дефект инсулинског деловања (мутација инсулинског рецептора тип 2А инсулинске резистенције).
    - 4.1.2. Болести егзокриног панкреаса-панкреатитис, панкреасни карцином, операција панкреаса, траума или инфекција панкреаса.
    - 4.1.3. Ендокринопатије у склопу поремећаја функције других ендокриних жлезда: акромегалија, Кушингов синдром, феохромоцитом, алдостероном.
    - 4.1.4. Лековима или хемијским средствима индукован ДМ.

Многи лекови најчешће преципитирају дијабетес код особа са инсулинском резистенцијом. Лекови који умањују инсулинску активност су: кортикостероиди и никотинска киселина, статини. Пацијенти који добијају алфа интерферон развијају дијабетес са антителима на бета ћелије панкреасних острваца што доводи до инсулинске инсуфицијенције.
    - 4.1.5. Инфекције изазване вирусима: конгенитална рубела, мупс, адено вируси и коксаки вируси могу довести до оштећења бета ћелија и смањења инсулинске секреције.

### 1.4. Патофизиологија дијабетес мелитуса

Највећи број оболелих од дијабетеса припада једној од две велике етиопатогенетске групе.

Прва група је дијабетес мелитус тип 1 који карактерише апсолутни дефицит инсулинске секреције. Последица је интеракције фактора околине, генетских и имунских фактора који доводе од оштећења бета ћелија панкреаса са апсолутном инсулинском инсуфицијенцијом. Особе са повећаним ризиком за појаву овог типа дијабетеса могу се често идентификовати на основу серолошких испитивања, аутоимунских патолошких промена које се дешавају у инсулинским острвцима, као и имунолошким маркерима [8]. Овај облик ДМ присутан је код 5-10% оболелих и раније је називан јувенилни или инсулин зависни ДМ. Настаје као последица ћелијски посредоване аутоимунске деструкције ћелија панкреаса [9]. Имунолошки условљен дијабетес се углавном јавља код деце и адолесцената, али може да се догоди у било којем животном добу, па и у 8. и 9. деценији. Маркери имунолошке деструкције бета ћелија су аутоантитела на глутамат декарбоксилазу (GAD) и аутоантитела на протеин сличан тирозин фосфатази (IA2 и IA2 бета). Једно или више ових антитела су присутни код 85-90% оболелих у тренутку дијагностиковања болести. Инциденца дијабетеса тип 1 повезана је са учесталошћу одређених антигена HLA система (enɡl. *Human Leukocyte Antigen*) DR3 - DQw2 гена, а повезана је и са DR4 - DQw8 и DQw7 генима [10]. У овом облику дијабетеса брзина деструкције бета ћелија је варијабилна. Деструкција бета ћелија је брза код деце и младих, а спора код одраслих. Аутоимунска деструкција бета ћелија је, поред изражене генетске диспозиције, повезана и са још увек недовољно испитаним факторима средине. Мада су болесници у овом типу ДМ ретко гојазни, присуство гојазности није инкомпатибилно са дијагнозом. Такође неки болесници са типом 1 ДМ имају стално низак ниво инсулинемије и без доказа аутоимунитета [11].

Друга група је тип 2 ДМ и највећи број (90-95% ) оболелих од ДМ имају овај облик болести [12]. Механизам настанка типа 2 ДМ креће се од преодминантне инсулинске резистенције са релативном инсулинском дефицијенцијом, до преодминантног дефекта инсулинске секреције са присутном инсулинском резистенцијом [10]. Ово стање је удружено и са поремећајем функције алфа ћелије панкреаса, смањеним инкретинским одговором, повећаном реасорпцијом гликозе у проксималном тубулу бубрега, као и повећаном хепатичном продукцијом гликозе. Овај облик дијабетеса се јавља најчешће после 40. године живота и раније је називан дијабетес одраслих или инсулин независни дијабетес мелитус. Претпоставља се да постоје различити узроци овог облика ДМ, мада

специфични механизам још увек није довољно познат. Нека ранија истраживања [6] указују да се аутоимунска деструкција бета ћелија у одређеном степену и овде дешава. Већина оболелих од овог типа дијабетес мелитуса су гојазни, са предоминантном абдоминалном расподелом масног ткива. Гојазност сама по себи доводи до одређеног степена инсулинске резистенције [13]. Болесници који нису гојазни према ВМІ, могу имати повећан проценат телесних масти у абдоминалном пределу, као и повећање висцералног масног ткива [14]. Због неспецифичних симптома ДМ је болест која се најчешће касно дијагностикује те су тада код великог броја оболелих већ присутне и хроничне компликације[7]. Иако је генетска предиспозиција у типу 2 ДМ комплексна и још увек недовољно испитана, значајан је патогенетски фактор. Повећан ризик од овог обољења имају старије особе између 65. и 69. године живота, које су гојазне и имају смањену физичку активност. Чешће обољевљују жене које су имале гестацијски дијабетес мелитус, имају хипертензију и дислипидемију [13].

Под називом "други специфични облици дијабетеса" подразумевају се облици ДМ који се због својих карактеристика не могу сврстати у претходно описане категорије. Овде се преваходно убрајају они облици болести који настају као последица генетског дефицита функције бета ћелија, или генетски условљеног дефекта у дејству инсулина.

Моногенетски облици који су удружени са инсулинском резистенцијом настају услед генетски условљених дефеката у дејству инсулина: мутације гена за инсулински рецептор, тип А инсулинске резистенције, лепрехаунизам, Rabson-Mendenhall-ов синдром, липоатрофични дијабетес, мутације гена за пероксим пролифератор активирајући рецептор, PPAR $\gamma$ .

Моногенетски облици који су удружени са поремећајем инсулинске секреције настају као последица генетских дефеката у функцији  $\beta$ -ћелија ендокриног панкреаса. Мутација митохондријалног гена доводи до различитих облика адултног дијабетеса код младих особа (*Maturity-onset diabetes of the young-MODY*): MODY 1 (мутација гена за хепатоцитни нуклеарни транскрипциони фактор 4 алфа, HNF-4 $\alpha$ ), MODY 2 (мутација гена за глукокиназу), MODY 3 (мутација гена за хепатоцитни нуклеарни транскрипциони фактор 1 алфа, HNF-1 $\alpha$ ), MODY 4 (мутација гена за инсулин промотор фактор, IPF1), MODY 5

(мутација гена за хепатоцитни нуклеарни транскрипциони фактор 1 бета, HNF-1 $\beta$ ), MODY 6 (мутација гена за NeuroD1) [15, 16].

У специфичне облике ДМ сврстани су и поремећаји настали услед болести егзокриног панкреаса, ДМ настао као последица дејства лекова, хемикалија, ДМ индукован инфекцијама, имунски посредован ДМ, као и дијабетес у склопу неке наследне болести [8].

Гестацијски дијабетес представља поремећај који се јавља у току трудноће, и нестаје неколико недеља након порођаја [2].

### **1.5. Компликације дијабетес мелитуса**

Компликације дијабетес мелитуса могу бити акутне и хроничне. Хроничне компликације дијабетес мелитуса су:

- а) Микроваскуларне компликације: нефропатија, ретинопатија и неуропатија.
- б) Макроваскуларне компликације: кардиоваскуларна болест, цереброваскуларна болест, болест периферних крвних судова.

Ове компликације имају значајан утицај на квалитет, као и на дужину живота пацијената [8, 16,17].

У патогенези хроничних компликација дијабетес мелитуса учествује више фактора: дужина трајања дијабетеса, квалитет гликорегулације, генетски фактори, имунолошки поремећаји и фактори околине. За настанак макроваскуларних компликација поред већ наведених фактора од значаја су и: инсулинска резистенција, повећан артеријски притисак, дислипидемија, гојазност и пушење [18]. Иницијалне метболичке промене касније доводе и до структуралних промена на захваћеним органима. [19].

#### **1.5.1. Дијабетесна неуропатија**

Интернационалним консензусом договорена је једноставна дефиниција дијабетесне периферне неуропатије (ДПН): постојање симптома и/или знакова периферне нервне дисфункције код оболелих од дијабетес мелитуса након искључивања других могућих узрока неуропатије [20]. ДПН је код ДМ тип 2 најчешћа хронична компликација која

доводи до прогресивне дегенерације периферних нерава посебно доњих екстремитета. Учесталост ДПН је око 50% код особа које од ДМ болују дуже од 10 година [19]. Због високе учесталости (у свету је оболело око 180 милиона људи, а у Србији око 400 000), дијабетесна неуропатија представља значајно економско оптерећење не само за оболелог већ и за друштво у целини [21,22].

У патогенези ДПН учествују:

а) метаболички фактори

(AGE, сорбитол, хексозамин, протеин киназа Ц, оксидативни стрес)

б) исхемија неурона

ц) дефицијенција неуротропних фактора раста са последичним оштећеним обнављањем неурона

Хронична хипергликемија доводи до директног оштећења Шванових ћелија периферних нерава, али и до дегенерације перицита и ендотелних ћелија *vasa vasorum*. Убрзана неензимска гликолизација протеина и стварања крајњих продуката гликолизације (енг. *Advanced glycosylation endproduct*, AGE) један је од претпостављених механизма настанка компликација у нерегулисаном ДМ. Присутна је повећана експресија рецептора за AGE који су експримирани на ендотелним ћелијама, фибробластима, мезангијалним ћелијама и макрофагима. Поред тога долази до неензимске гликолизације протеина, конверзије гликозе у сорбитол, индукције реолошких промена које погоршавају исхемију периферних нерава [23].

Хиперактивност полиолског пута условљена хипергликемијом доводи до повећаног стварања сорбитола. Сорбитол се оксидише до фруктозе, а како не може да прође кроз ћелиску мембрану то доводи до повећаног интраћелиског осмотског стреса. Повећана активност полиолског пута доводи и до промене односа NAD и NADH што може узроковати директно оштећење неурона и/или пропадање циркулације у нерву. Долази и до смањеног стварања глутатиона, као основног узрока оксидативног стреса, и последичног накупљања токсичних супстанци. Активација протеинкиназе Ц индукује вазоконстрикцију и редукују неурални капиларни проток. Експресивна продукција NO

може довести до формирања перокси нитрита са оштећењем ендотела и неурона-то је процес познат као нитрозативни стрес.

У патогенези улогу имају и имуни механизми, смањење неуротропних фактора раста, дефицијенција есенцијалних масних киселина, повишен ниво малих густих LDL, као и повишен ниво триглицерида. Крајњи продукти гликолизације директно реагују са липопротеинима мале густине у плазми и спречавају њихово препознавање од стране рецептора у ткивима што доводи до повећане концентрације LDL холестерола [24]

Токсично дејство хипергликемије, повећане вредности ткивних фактора раста, повећано ослобађања вазоктивних супстанци, као и оксидативни стрес (повећан ниво реактивних облика кисеоника, NO и AGE) доводи и до оштећења ендотела крвних судова [25]. Резултат свега је ћелијска некроза и активација гена укључених у неурално оштећење.

Међуигром метаболичких, васкуларних и ткивних фактора долази до мултифокалних оштећења аксона и настајање периферне дијабетесне неуропатије.

Смањена покретљивост зглобова код пацијената са дијабетесним стопалом (ДС) највероватније је последица поремећаја метаболизма колагена и неензимске гликолизације протеина [26].

Према Сан Антонио конвенцији Америчког удружења за дијабетес и Америчке неуролошке академије [27] дијабетесне периферне неуропатије се деле на:

1. Субклиничку неуропатију (карактерише се променама у електродијагностици и квантитативном сензитивном тестирању)
2. Дифузну клиничку неуропатију
  - а) дистална симетрична полинеуропатија
  - б) претежно сензорна полинеуропатија
  - в) претежно моторна полинеуропатија
  - г) мешана сензомоторна полинеуропатија са аутономним синдромима
3. Проксималну моторну неуропатију
4. Фокалне синдроме
  - а) захваћеност кранијалних нерава



## б) мононеуритиси

Иако постоји више покушаја за што једноставнијом поделом неуропатија данас је најчешће прихваћена класична подела коју су дали Томас и Болтон са сарадницима [27]. Према овој класификацији дијабетесне неуропатије се деле на:

1. Генерализоване
2. Фокалне
3. Мултифокалне неуропатије

Групу генерализованих полинеуропатија чине: дистална сензорна или сензомоторна полинеуропатија, аутономна неуропатија, акутна сензорна неуропатија и неуропатија удружена са CIDP (енг. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*).

Група фокалних и мултифокалних неуропатија обухвата кранијалне неуропатије, асиметричну неуропатију доњих екстремитета, трункалне, мононеуропатије и мононеуропатије екстремитета [20].

Дијабетесна неуропатија је изузетно хетероген ентитет [20]. Захваћена су сва нервна влакна: моторна, сензитивна и аутономна, од дебелих до најтањих немијелинизованих влакана што доводи до испољавања различитих симптома и знакова болести. Клинички симптоми и знаци дијабетесне неуропатије су неспецифични и имају спору прогресију. Клиничка слика може бити тиха тако да се поремећај открије тек у узнапредовалом стадијуму [28,29,30]. У ДМ тип 2, ДПН је присутна у тренутку дијагнозе код 50% оболелих, а исти проценат се бележи и након 7 година трајања болести у ДМ тип 1. Основним тестовима дијабетесна неуропатија се може открити код 50%, а софистицираним дијагностичким тестовима чак код 90% оболелих од ДМ [31,32].

Најчешћи симптоми **сензорне** неуропатије су дијастезија, парестезија, трњење, осећај жарења и боцкања, осећаја паљења, немир ногу. Ти симптоми зависе од величине влакана која су оштећена. Најпре се испољавају симптоми оштећења малих влакана као што су бол, непријатни осећаји трњења и жарења. Када су захваћена дуга влакна настају следећи симптоми: губитак протективних сензација, губитак проприоцепције. Због губитка заштитних осећаја стопала су подложна настанку микролезија узрокованих повећаним притиском, механичким или термичким оштећењем. Проспективне студије су показале да

је сензорна неуропатија значајан фактор ризика који доприноси настанку улкуса стопала код оболелих од дијабетес мелитуса [33, 34].

**Моторна** неуропатија доводи до атрофије и слабости интересалних мишића. Она је узрок последичног деформитета прстију, поремећаја биомеханике дијабетесног стопала, поремећаја хода, постуралне нестабилности, лоше координације и поремећаја расподеле плантарног притиска. Јављају се микрофрактуре или микродислокације костију стопала и активирања инфламаторног процеса [35].

Вазомоторна неуропатија доводи до промена у протоку крви због смањене могућности контраховања артериола, као и смањења периферног отпора и стварања артериовенских анастомоза, као и на природу инфламаторног одговора [36].

**Аутономна** неуропатија доводи до анхидрозе, чија је последица сува кожа склона настајању рагада и фисура. Манифестације аутономне неуропатије су и еректилна дисфункција, неурогена бешика, дијабетесна гастроентеропатија, кардиоваскуларна аутономна неуропатија (тахикардија у миру, отостатска хипотензија, продужење QT интервала, аритмије), непрепознавање тешке хипогликемије због губитка контрарегулаторних механизма [37].

Неуропатија је често удружена и са калцификацијама зида артерија стопала, што је највероватније последица одговора RANKL–NFκB (енг. *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) на инфламаторни одговор. Губитак терминалних делова неурона доводи до недостатка стварања неуропептида посебно оних значајних за модулацију активности RANKL-NFκB пута. У досадашњим истраживањима највише је пажње посвећено CGRP (енг. *Calcitonin gene-related peptide*) који има улогу да смањи експресију RANKL и самим тим његов недостатак доводи до повећане активности RANKL-NF-κB изазвану проинфламаторним цитокинима [38].

Према АДА препорукама из 2016. године оболеле од дијабетеса тип 1 треба прегледати једанпут у 5 година, а оболеле од типа 2 дијабетеса једанпут годишње [1]. За испитивање неуропатије важна је пажљиво узета анамнеза и физикални преглед. Препорука је да се ураде једноставни клинички тестови у циљу детекције ДПН. Стандардни тестови који се изводе су: *Pinprick* тест, осећај промене температуре (за мала влакна), тест вибрационом виљушком (најчешће фреквенце 128 Hz), тест монофиламентом (10 gr), као и Ахилов рефлекс (за дуга влакна). За протективне сензације довољан је само тест монофиламентом.

Електрофизиолошка тестирања спроводе неуролози и то уколико постоји дијагностичка дилема [39, 40]. Да би се потврдила дијагноза ДПН потребно је предходно искључити друге могуће етиолошке факторе неуропатија као што су: алкохол, хипотиреоза, дефицит витамина Б12, бубрежна инсуфицијенција, малигнитети (мултипли мијелом и карцином бронха), ХИВ, хронична демјализациона неуропатија и васкулитис [41]. До сада најчешће коришћени инструменти за дијагностиковње сензорне неуропатије су клинички неуропатски скор (КНС) и тест монофиламентом [42, 43, 44, 45].

Основа лечења дијабетесне полинеуропатије је добра гликорегулација што је потврђено и у резултатима великих студија (*DCCT-Diabetes control and complication trial*, *EDIC-Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication*, *STENO-The Steno Diabetes Study* [22,46,47]. Такође значај треба посветити посебној нези стопала, значају ношења адекватне обуће и адекватне примене фармаколошке терапије [48]. Како је бол најзначајнији симптом ДПН, од 2010. године дато је више међународних смерница за третман болне ДПН. Ове смернице се међусобно значајно разликују тако да не постоји консензус. У последњих пет година у терапији неуропатског бола користе се различити препарати. Најчешће је у употреби алфалипоинска киселина, дериват октаноидне киселине-природни кофактор у пируват дехидрогенозном комплексу [48]. Алфалипоинска киселина се издвојила као терапијска опција која не делује само на симптоме већ и на патогенетске механизме болести. У студијама *Symptomatic Diabetic Neuropathy (SIDNEY-1, SIDNEY-2)*, *Neurological Assessment of Thioctac Acid in Neuropathy (NATHAN-1, NATHAN-2)* показано је да је алфалипоинска киселина снажан неутрализатор слободних радикала и да је део ендогеног антиоксидативног одбрамбеног система [49, 50, 51]. Код дифузних дисталних неуропатија Дулоксетин, Прегабалин, Габапентин и Трициклични антидепресиви су носиоци лечења [51]. За проксималне неуропатије користе се кортикостероиди, за фокалне неуропатије Лидокаин, а доступни су и инхибитори алдоза редуктазе и протеин киназе Ц [52,53]. Хумани интравенски имуноглобулини се користе посебно код пацијената са дијабетесном полинеуропатијом удруженом са знацима аутоимуности [54]. У клиничкој пракси ефекат ових терапија је углавном скроман, а нежељени ефекти су чести и значајни [55]. У лечењу дијабетесне полинеуропатије од

значаја су и физикалне процедуре: кинези, електро и магнетотерапија, самостално или уз нестероидне антиреуматике и мишићне релаксансе [56].

### 1.5.2. Дијабетесно стопало

Дијабетесно стопало (ДС) је синдром који се испољава код особа које болују од дијабетес мелитуса и имају склоност ка настанку улкуса, инфекција или оштећења дубоких меких ткива стопала [57, 58]. Студије показују да више од 25% оболелих од ДМ добију и ДС. Поновно појављивање улкуса на ДС након једне године је присутно код 40% оболелих, а код приближно 60% након три године [59]. Учесталост инфекција и хоспитализација је већа за 56% код особа са ДС. Више од 60% нетрауматских ампутација је удружено са дијабетес мелитусом. Ампутација екстремитета је десет до тридесет пута чешћа код оболелих од дијабетес мелитуса него у општој популацији [60,61,62], тако да је ДМ у позадини 8 од 10 нетрауматских ампутација, од којих је 85% настало после улкуса стопала. Неке студије показују да 4.9-5.3% особа са дијабетес мелитусом има ампутацију стопала. Морталитет након ампутације је 13-40% у првој години, 35-65% у наредне три године, а петогодишње преживљавање особа које су имале ампутацију стопала је 39-68%. [63,64]. Улкуси стопала представљају значајан лични физички и психолошки губитак, али и друштвени, медицински и економски проблем.

Од свих хроничних компликација дијабетес мелитуса, дијабетесно стопало је компликација коју је најважније спречити.

Један од првих потврђених етиолошких фактора у настанку дијабетесног стопала је дијабетесна полинеуропатија. Доказано је да аутономна, моторна и сензорна неуропатија доприносе настајању улкуса [65].

Периферна васкуларна болест као изоловано стање ретко је узрок улцерација на стопалу, али у комбинацији са траумом и инфекцијом може допринети настанку улкуса. У условима повреде и инфекције појачана је потреба ткива за крвљу која превазилази постојећи васкуларни капацитет и настаје исхемија [66]. Постоји повезаност различитих микроангиопатских компликација. Према досадашњим истраживањима највећи ризик за настајање улкуса стопала имају пацијенти са дијабетесном нефропатијом који су на

дијализи [67,68,69]. Постојање ранијих улкуса и хируршке интервенције на стопалу значајан су фактор предикције у настајању нових улцерација на стопалу. Више од 50% нових улкуса јавља се код болесника који су раније већ имали улкусе на стопалу [70]. Значајан фактор ризика за настанак улцерација код ДС представљају и анатомске промене стопала.

Клавуси представљају хиперкератотске папуле које настају као последица повећаног притиска на коштану проминенцију стопала и прстију. Они су најчешћи код спортиста и популације болесника чија су стопала изложена неравномерном трењу од неодговарајуће обуће или хода, као што су особе оболеле од дијабетес мелитуса [71, 72]. Моторна неуропатија у ДМ доводи до дисбаланса флексорних и екстензорних мишића стопала што за последицу има деформитете стопала са померањем глава метатарзалних костију које проминирају. Уз деформитете прстију и поремећај проприоцепције долази до повећаног притиска и оптерећења. Висок плантарни притисак са сувом кожом стопала доводи до стварања клавуса у тачкама ослонца. Према досадашњим студијама пресека и проспективним студијама присуство оваквих клавуса представља значајан маркер места диспозиције за настанак улкуса [73, 74].

Физиолошки притисак који се ствара између стопала и површине подлоге током свакодневних локомоторних активности здраве особе телесне масе 75 kg, када стоји на једној ноzi правилно се распоређује на  $32 \text{ mm}^2$  и износи 2.3 МПа [75]. Овај притисак није исти на целом стопалу, код неких особа постоје промене притисака у различитим регионима стопала. Поједини аутори истичу да постоје разлике у биомеханици различитих стопала што за последицу има и различиту расподелу притисака између региона истог стопала. Спроведене су и студије које су направиле класификацију пацијената према локацијама максималних притисака [76, 77] и повећани плантарни притисак стопала је идентификован као нов фактор ризика за улцерације код оболелих од дијабетеса [78].

Сви предходно наведени фактори доводе до поремећаја биомеханике стопала на више начина што даје јединствену клиничку слику дијабетесног стопала [79, 80].

Радна група Америчке асоцијације за дијабетес је пре десет година објавила резултате свеобухватног испитивања клиничке слике и дијагностике дијабетесног стопала, а које се односе на четири кључне компоненте:

1. Неуролошку
2. Дерматолошку
3. Мишићноскелетну
4. Васкуларну

Неуролошка компонента се испитује монофиламентом 5,7 mm, односно испитује се осећај притиска монофиламентом (10 gr). Позитиван резултат подразумева да један од два наведена критеријума буде позитиван:

- а) испитивање вибрационог сензибилитета звучном виљушком фреквенце 128 Hz,
- б) испитивање Ахиловог рефлекса.

Дерматолошка компонента се односи на испитивање стања коже: знојења, присуства инфекције (гљивичних интердигиталних промена), клавуса, хеморагија у клавусима, рагада.

Мишићноскелетна компонента подразумева испитивање постојања деформитета стопала, атрофије појединих група мишића и ношења неадекватне обуће [81].

Васкуларна компонента обухвата палпацију пулсева периферних артерија (евентуално А-Б индекс уколико је индиковано, ако постоји дијагностичка дилема).

Плантарни притисак се ствара између стопала и подлоге при стајању и ходу и када је повећан настају клиничке последице које су подељене на:

Стадијум I: промене су епидермо-дермалне, или у нивоу коже. Кожа је задебљана (клавус), са смањеним виталитетом и прокрвљеношћу. Често су присутни деформитети стопала са прогресијом притиска на поједине делове меког ткива.

Стадијум II: промене захватају поред коже и поткожно ткиво. Кожа може бити истањена и фиброзно измењена са улцерацијама и инфекцијом.

Стадијум III: карактерише се захватањем мање васкуларизованих мекоткивних структура стопала (тетива, зглобних веза и плантарне фасције). Присуство инфекције (акутне,

субакутне, хроничне) компликује и најчешће мења клиничку слику због лечења или одговора организма.

Стадијум IV: захваћени су зглобова и кости у различитим стадијумима запаљењског процеса. Дијагностикује се на основу анамнезе о дужини трајања процеса (најчешће више недеља), клиничког прегледа и радиографије. Формирање карактеристичних литичних промена на костима је најчешће јасан знак остеоитиса, остеомијелитиса или артритиса, што је од пресудног значаја у планирању лечења.

Стадијум V: присуство некротичне зоне (са или без запаљења), са јасном демаркацијом или запаљењском зоном [82].

## 1.6. Подограф

Подограф је назив за уређај који се користи за добијање отисака стопала за анализу. Некада су у сврху откривања тачака повећаног плантарног притиска коришћене методе подографије (преглед отисака стопала на папиру, стаклу, огледалу), али временом, са све већим разумевањем значаја ових промена и потребом за квантификањем промена, развија се подометрија. У циљу превенције настанка улкуса дијабетесног стопала од посебног значаја је откривање тачака високог плантарног притиска на стопалима оболелих од дијабетес мелитуса [63]. Нове препоруке у водичу IVGDF (енг. *International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF*) постављају мерење плантарног притиска код оболелих од ДМ као обавезни преглед у клиничкој пракси [83]. У данашње време се користе различити апарати за одређивање плантарног притиска стопала. Раније је најчешће коришћена метода компјутеризоване дигитализоване подографије чији се метод рада заснива на подографу. Пацијент стаје на стаклену површину која је са специјалним осветљењем и слика се одражава у огледалу испод стаклене површине, преноси се у компјутер са специјалним софтвером који приказује отисак стопала у односу на јачину притиска стопала на стакло [84]. Данас су у употреби и различите платформе, баропедометри са уграђеним сензорима, као и улошци за ципеле са сензорима [85]. Ови апарати се разликују по својим техничким могућностима, софтверу, броју и осетљивости сензора, као и цени и могућности да се користе у комерцијалне сврхе. Бароподометри тј. платформе су електронски уређаји који приказују директну квантитативну вредност актуелног плантарног притиска. У појединим студијама платформа је коришћена за

мерење максималних плантарних притисака да би се утврдило да ли постоји праг који може предвидети настанак улкуса код оболелих од дијабетес мелитуса [86].

#### 1.6.1. *Footwork pro* платформа

*Footwork pro* је бароподометар платформа која користи капацитивне сензоре који су прецизнији и издржљивији од резистивних сензора. Предност плоче оваквог типа је и та што се калибрација 4096 сензора ради током производње и након тога није више потребна. Капацитивни сензор мери прави притисак, тачно и независно од масе пацијента. Већина резистивних платформи користи софтвер за израчунавање притиска одређујући притисак између пацијента и површине његових стопала што заправо представља израчунавање, а не мерење [87].

Већина европских земаља користи интернационалне водиче за дијабетесно стопало, многе од њих имају и специјализоване клинике са мултидисциплинарним приступом, али и даље постоје значајне разлике у дијагностици и терапији ове компликације дијабетес мелитуса [88, 89, 90].



## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

---

### 2.1. Циљеви

Основни циљ истраживања је да се процене дијагностичке карактеристике тестова статичког и динамичког мерења оптерећења на стопалима у циљу детекције минор и мајор лезија стопала оболелих од дијабетес мелитуса.

У складу са основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Испитивање демографских карактеристика и клиничких особености испитиване популације:

а) Демографске карактеристике: старост, пол

б) Антрополошке карактеристике: телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе (енг. *Body mass index, BMI*), обим струка, артеријски крвни притисак

в) Карактеристике дијабетесног синдрома: тип болести, дужина трајања болести врста антидијабетесне терапије, гликемија наште, средње вредности гликемије у дневном профилу, HbA1c, присуство придружених компликација

г) Карактеристике дијабетесне полинеуропатије: скор теста монофиламентом, скор КНС

д) Одређивање критеријумских вредности метаболичких и антропометријских варијабли и утврђивање сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности.

2. Анализа параметара статичког и динамичког мерења оптерећења стопала између болесника са дијабетесом и испитаника из контролне групе:

а) Поређење средњег притиска оптерећења стопала у статичком моделу мерења (анализирано кроз средњу вредност притисака оба стопала, средњу вредност притисака на стопалу са доминантним оптерећењем и збирну средњу вредност притисака)

б) Поређење параметара оптерећења стопала у динамичком моделу мерења (анализирано кроз средњу вредност параметара оба стопала, средњу вредност параметара на стопалу са доминантним оптерећењем и збирну средњу вредност параметара): средњи притисак, максимални притисак, време контакта са подлогом и интеграл притисак/време.

3. Одређивање предиктивне способности у смислу постојања минор и мајор лезија стопала, употребљених дијагностичких тестова, теста монофиламентом, теста мерења статичког оптерећења и теста динамичког оптерећења:

а) Упоредна анализа броја правилно класификованих промена 16 карактеристичних тачака стопала

б) Одређивање специфичности и сензитивности употребљених тестова

в) Анализа "ROC" (енг. *Receiver operating characteristic curve*) кривих код коришћених тестова.

## 2.2. Хипотезе

Студијом су постављене следеће хипотезе:

1. Постоје добре тест карактеристике статичког и динамичког мерења плантарних притисака код пацијената са дијабетес мелитусом за детекцију микро лезија на плантарној страни стопала.

2. Постоје значајно боље тест карактеристике статичког и динамичког мерења плантарних притисака у односу на тест карактеристике монофиламентом код болесника са дијабетес мелитусом.

3. Постоје боље тест карактеристике динамичког модела мерења у односу на статички модел мерења плантарних притисака у детекцији микролезија на плантарној страни стопала.

4. Дужина трајања оптерећења на стопало има већу предиктивну вредност, у односу на јачину оптерећења стопала, за одређивање предилекционог места за настанак улкуса стопала код болесника са дијабетес мелитусом.

## 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

---

### 3.1. Врста студије

Ова студија је клиничка, неинтервентна, опсервациона студија пресека којом су обухваћени болесници из експерименталне групе (група болесника са дијабетесним стопалом) и контролне групе (група здравих испитаника, који немају дијабетес мелитус).

Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац. Студија је спроведена у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Интерне клинике, Клиничког Центра Крагујевац.

### 3.2. Популација која се истражује

У истраживање су по принципу "згодног узорка", укључени пацијенти са дијабетес мелитусом, неуроисхемијским дијабетесним стопалом (пацијенти са дијагностикованом сензомоторном дијабетесном полинеуропатијом и без клинички сигнификантног поремећаја у васкуларизацији доњих екстремитета)– експериментална студијска група. Контролна група су здрави добровољци без дијабетесног синдрома. Испитаници су укључени у истраживање у периоду од од 01.06.2014. до 31.12.2014. године.

### 3.3. Узорковање

Укључујући критеријуми:

У истраживање су укључене особе:

1. које су потписале информациони пристанак пацијента
2. старије од 18 година,
3. са индексом телесне масе (енг. *Body mass index, BMI*)  $<35 \text{ kg/m}^2$ ,
4. за експерименталну групу:
  - а) са дијабетес мелитусом тип 1 (који траје дуже од 10 година) или тип 2 (који траје дуже од 6 месеци)

б) са постављеном дијагнозом дијабетесне сензомоторне полинеуропатије и дијабетесног стопала (минимум клинички стадијум 1) постављеном од стране неуролога током уобичајне клиничке праксе.

5. за контролну групу: особе са нормалном гликорегулацијом (одређеном преко гликемије наше и HbA1c)

Искључујући критеријуми:

1. пацијенти са другим неуролошким обољењима од значаја за истраживање (цереброваскуларни инсулт, транзиторни исхемијски атак, мијелодегенеративне болести, демиелизирајућа обољења нервног система, тумори нервног система)
2. пацијенти са аутономном неуропатијом (патолошки налаз ортостатског теста и Валсалва теста)
3. пацијенти са ортопедским обољењима (преломи и деформитети кичменог стуба и стопала), као и пацијенти са реуматоидним артритисом и израженим деформитетом стопала
4. пацијенти којима је урађена ампутација на једном или оба доња екстремитета
5. пацијенти са дисфункцијом штитасте жлезде, хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (градус III или IV) и инсуфицијенцијом јетре
6. пацијенти на терапији бола опијатима, зависници од опијата или пацијенти са менталним поремећајима перцепције.

### **3.4. Методе истраживања**

Мерења и прегледи код сваког појединачног болесника су обављени током једне посете. Сви пацијенти који су укључени у испитивање потписали су информисани пристанак. У истраживање су укључени само они болесници који су испуњавали све укључујуће критеријуме и који нису имали ни један искључујући критеријум.

Затим је попуњен структурисан анамнестички упитник са подацима о садашњој болести (тип дијабетеса, дужина трајања, до тада регистроване хроничне компликације, актуелна терапија), личној анамнези (постојање других хроничних болести, раније постојање улкуса или хируршке интервенције на стопалима), породичној анамнези, навикама (пушење цигарета, конзумирања алкохола), о нези стопала, о типу обуће коју носе.

Из доступне медицинске документације не старије од 30 дана бележени су следећи параметри: гликемија наштину (mmol/l), HbA1c (%), укупни холестерол (mmol/l), HDL-холестерол (mmol/l) и триглицериди (mmol/l) су одређивани стандардним лабораторијским анализама у референтним лабораторијама. LDL-холестерол (mmol/l) је одређиван калкулацијском методом по *Friedewald*-овој формули:

$$\text{LDL}(\text{mmol/l}) = \text{Укупни холестерол}(\text{mmol/l}) - \text{HDL}(\text{mmol/l}) - \text{Триглицериди}(\text{mmol/l}) / 2.2$$

У наставку прегледа болесници су попуњавали КНС упитник. Након тога учињен је општи клинички преглед (антропометријска мерења: телесна маса, телесна висина, број респирација, срчана фреквенца, артеријски притисак који је мерен на обе руке у седећем положају након 10-минутног одмора). У склопу прегледа извршен је: ортостатски тест (артеријски притисак је мерен на доминантној руци у лежећем положају, а затим и у стојећем положају након 2 минута стајања; уколико измерени притисак није нижи за више од 30 mmHg у стојећем положају тест је оцењен као негативан (-), а уколико је притисак нижи за више од 30 mmHg тест је позитиван (+). Валсава тест је извођен код пацијената у седећем положају након измерене срчане фреквенције: испитаник затвори нос и дубоко удахне и задржи ваздух 2 секунде, након чега се мери срчана фреквенца (након 3 секунде и 20 секунди у 1. и 4. фази теста). Физиолошки одговор је негативан (-), а патолошки одговор је оцењен као позитиван тест (+).

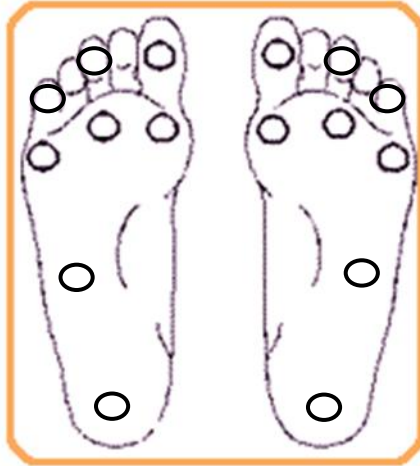
Након тога је урађен је клинички преглед стопала: општа процена стања стопала пацијента вршена је пажљивим посматрањем непосредно након изувања обуће и чарапа како би се уочила места повећаног притиска услед неадекватне обуће и постојећи деформитети прстију или самог стопала. Све промене на стопалу бележене су на шеми за сваког пацијента појединачно.

Процена стања коже вршена је прегледом дорзалне стране стопала, интердигиталних простора, као и плантарног дела стопала. Промене у виду микролезија (рагаде, фисуре, клавуси, са и без хеморагија), као и промене на ноктима (паронихије, дистрофије) бележене су у шему стопала. Упоредном палпацијом коже утврђивана је разлика у температури оба стопала.

Локомоторном проценом је утврђивана коректибилност деформитета. Под крутим деформитетима су описивани деформитети које није било могуће исправити ручно.

Затим је вршен тест вибрационом виљушком и тест монофиламентом. За тест вибрационог сензибилитета коришћена је звучна виљушка фреквенце 128 Hz тако што се виљушка доведе у фазу треперења и тада прислони на коштану проминенцију проксимално и дистално, на левој и десној страни стопала и оцењује се осећај вибрације. Уколико болесник престане да осећа вибрацију која је и даље присутна тест се оцењује као скраћен вибрациони сензибилитет, а уколико је уопште не осећа оцењује се као угашен. Ако болесник осећа вибрацију све време тест се оцењује као очуван вибрациони сензибилитет.

Тест монофиламентом је извођен на 8 карактеристичних тачака: прве, треће и пете главе метатарзалне кости, плантарна страна палца, трећег и петог прста, дистални део палца и у пределу пете. Монофиламент (10 gr) је постављан под правим углом, притисак је повећаван док монофиламент не дође у С положај и у том положају остане 1 секунду (пацијент би требало да осети притисак монофиламента у том положају). Када болесници осете притисак монофиламента на стопало током прегледа, одговарају са ДА (пацијент каже да ли је осетио притисак први или други пут). Одговори се бележе са ДА (+) и НЕ (-). Испитивана су оба стопала и то у свим тачкама према дијаграму (Слика 1).



**Слика 1.** Схема стопала на којој су у обележеним тачкама уписивани резултати теста монофиламентом и уочене микролезије (клавус, рагада, фисуре, улкус и деформитети)

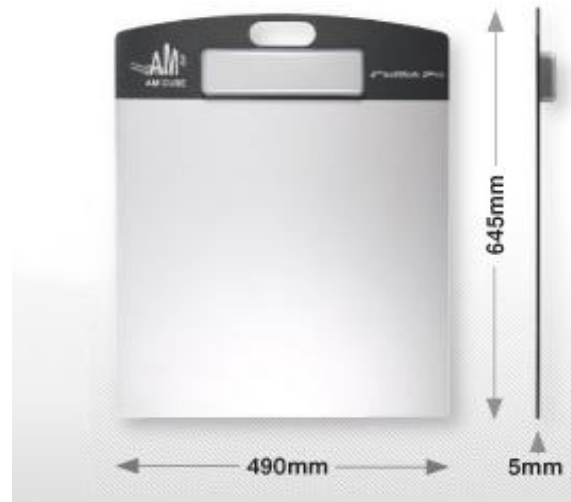
Након клиничког прегледа стопала су фотографисана, а два независна ендокринолога су прегледом детектовали тачке високог притиска и резултате су уносили у шематски приказ стопала.



**Слика 2.** Фотографија плантарне стране левог стопала према којој се схеми стопала обележаване промене (клавус, рагада, деформитет, улкус)

### 3.4.1. Педографске анализе

Педографска мерења (статичка и динамичка) су урађена на баропедографској платформи FOOTWORK PRO (Слика 3). Апарат FOOTWORK PRO има 4096 калибрисаних сензора, 2 сензора/cm<sup>2</sup>, активна површина ове платформе је 490x490 mm (површина са сензорима-поље на којем стоји или по коме хода испитаник). На бароподографу се мери притисак и



расподеле силе током стајања и хода.

**Слика 3.** Технички приказ апарата FOOTWORK PRO са димензијама.

Мерења су спровођена у реалном времену. Сваком болеснику је прегледано лево и десно стопало посебно, тако да је урађено по три мерења и статичког и динамичког модела сваког стопала, односно урађено је 780 прегледа статичког и 780 прегледа динамичког модела мерења, укупно 1560 мерења. Слика која се добија на рачунару приказује расподелу притиска на стопалу односно места максималног и просечног плантарног притиска и то у распону од 10 kPa до 1200 kPa, расподелу притиска од напред ка позади, лево и десно, као и мерења дистанци и углова.

#### 3.4.1.2. Статички модел мерења

Испитаник (који је само у доњем вешу) стане на плочу у усправном положају са погледом у равни очију и стопалима у ширини рамена, у трајању од 30 секунди након чега се започне статичко снимање притисака на стопалима. Сваком пацијенту урађена су три



узаступна мерења са паузом од око 5 секунди, између сваког мерења, при чему испитаник сиђе са плоче и заузме почетни положај.

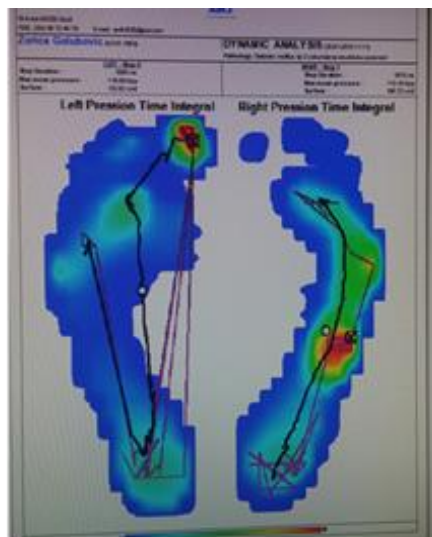
### 3.4.1.3. Динамички модел мерења

Динамички модел мерења бележи ниво плантарних притисака при ходу, тј у јединици времена, тако да је поређен средњи притисак, максимални притисак, интеграл притисак/време у истим тачакама на сваком стопалу.

Мерења су спровођена по моделу три корака на следећи начин: испитаник, удаљен три корака од апарата (0.75-1.5 m) најпре полази левом ногом и корачањем ка подлози у трећем кораку гази прво левим стопалом на подлогу. Када апарат заврши мерење, пацијент прелази исти пут као и предходно, али се сада креће десном ногом и у трећем кораку десним стопалом стаје на подлогу. Поступак се понавља још у два наврата, тако да се сваком пацијенту ураде по три мерења за свако стопало.

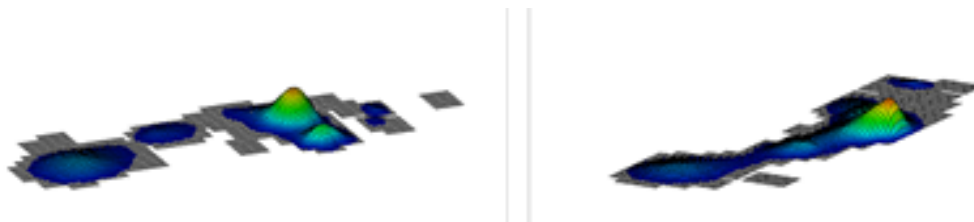


Слика 4. Део лабораторије на коме је обележен старт и стаза за динамичко мерење на платформи "методом три корака"

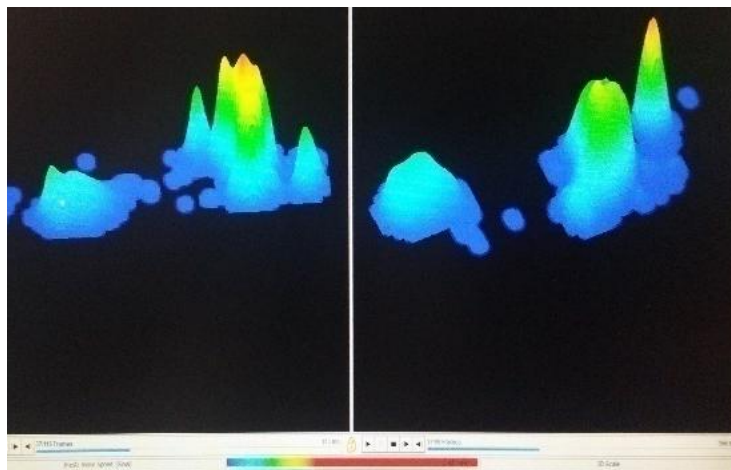


**Слика 5.** FOOTWORK PRO: општи преглед при динамичком моделу мерења (расподела притисака као средњи, максимални, интегрални временски притисак или базиран на времену контакта). Приказана је и линија пролаза центра притиска (линија газа), максимални притисак и угао осовине стопала

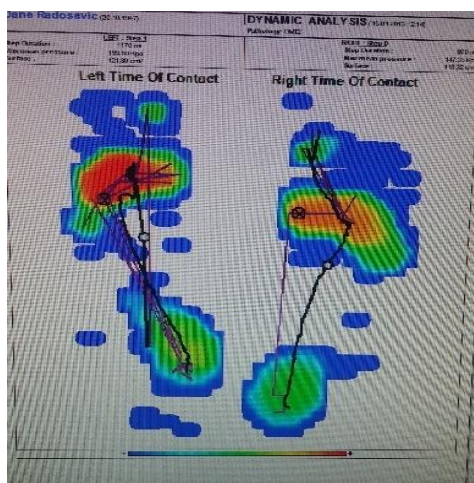
Притисак може да се прикаже и у 3Д пројекцији, и може да се процени средњи или максимални притисак, као и време контакта или интеграл притисак/време (Слике 6 и 7). Што је већи притисак, већи је врх на слици. На овом апарату може да се изабере скала боја, ротира слика и подесити брзина репродукције снимања.



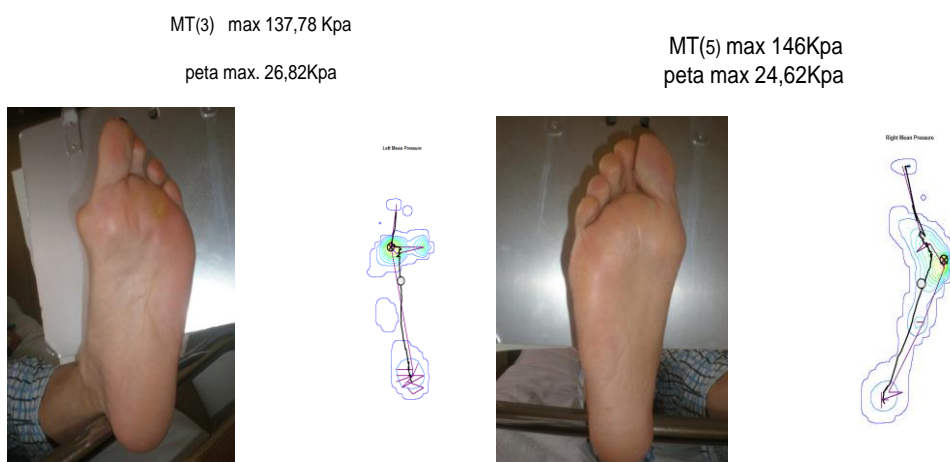
**Слика 6.** Динамичко мерење 3Д приказ расподеле притисака



**Слика 7.** 3Д приказ расподеле притисака при динамичком мерењу за оба стопала. Скала боја приказује вредности притиска у спектру од плаве до црвене, где плава боја означава најнижи, а црвена највиши измерен плантарни притисак



Слика 8. Графички приказ динамичког модела мерења са истовременим приказом максималног и средњег притиска



Слика 9. Упоредни приказ тачака високог притиска при динамичком моделу мерења и клиничких ентитета на плантарној страни оба стопала. Приказани су клавус у пределу III МТ кости левог стопала и пределу V МТ кости десног стопала. Приказана је и подударност локализације промена на стопалу са графичким приказом максималних притисака при динамичком моделу мерења на баропедографу

Промене које су регистроване приликом клиничког прегледа у осам испитиваних тачака на сваком стопалу упоређиване су са налазима теста монофиламентом и испитиваних обележја статичког и динамичког модела мерења на педографу. Израчунат је проценат подударања налаза свих тестова за оба стопала.

### 3.5. Варијабле мерене у истраживању

Анамнестички подаци о демографским и клиничким карактеристикама болести су добијени структурисаним анамнестичким обрасцем. Антропометријски подаци су добијени стандардним антропометријском поступцима који се користе у клиничкој пракси.

Лабораторијски параметри анализирани су из доступне медицинске документације, не старије од 30 дана.

Клиничким прегледом детектоване су минор и мајор лезије дијабетесног стопала које одговарају тачкама високог притиска (рагаде, клавуси, кератозе, неинфламирани улкуси). Свако стопало је фотографисано и одвојено прегледано од стране два независна ендокринолога и сваки од њих је у шематски приказ стопала унео локацију и врсту промене која одговара тачкама високог притиска.

Скор теста монофиламентом добија се сабирањем свих одговора ("не осећа" 0 и "осећа" 1) на оба стопала. Укупни скор са креће у распону од 0-16, а критријумска дијагностичка вредност за дијабетесну полинеуропатију је скор мањи од 16.

Скор КНС теста добија се као укупан збир одговора на питања: да ли има несигурност при ходу, неуропатски бол, парестезије или утрнулост доњих екстремитета. Сваки одговор се оцењује: позитиван одговор са 1, а негативан одговор са 0. Скор од 1-4 позитиван је за дисталну сензорну неуропатију. Квалитет вибрационог сензибилитета оцењиван је као: изгубљен осећај са 0, а очуван осећај са 1.

Специфичне варијабле мерења притисака на стопалу у моделу статичког и моделу динамичког оптерећења тј. варијабле из педографа су: максимални притисак при статичком и динамичком мерењу, средњи притисак при статичком и динамичком мерењу, време контакта стопало-подлога, интеграл притисак/време.

- Средњи притисак леве ноге и средњи притисак десне ноге при статичком мерењу, а из њихових вредности су одређивани параметри који су укључени у статистичку анализу: средња вредност притиска оба стопала, средња вредност притиска на стопалу са доминантним оптерећењем и збирна анализа средњих вредности притиска.

- Средњи притисак леве ноге и средњи притисак десне ноге при динамичком моделу, а из њихових вредности су одређивни параметри који су укључени у статичку анализу: средња вредност притиска оба стопала, средња вредност притиска на стопалу са доминантним оптерећењем и збирна анализа средњих вредности притисака.
- Максимални притисак леве ноге и максимални притисак десне ноге при динамичком моделу, а из њихових вредности су одређивани параметри који су укључени у статистичку анализу. Средња вредност притиска оба стопала, средња вредност притиска на стопалу са доминантним оптерећењем и збирна анализа за средње вредности притиска.
- Време контакта са подлогом обе ноге при динамичком моделу, а из њихових вредности су одређивани параметри који су укључени у статистичку анализу: средња вредност контакта оба стопала, средња вредност контакта стопала са доминантним оптерећењем и збирна анализа времена контакта.
- Интеграл притиска и времена контакта са подлогом (интеграл-притисак/време) леве ноге и интеграл притисак/време десне ноге при динамичком моделу, а из њихових вредности су одређени параметри који су укључени у статистичку анализу: средња вредност интеграла притисак/време за оба стопала, средња вредност интеграл притисак/време на стопалу са доминантним оптерећењем и збирна анализа интеграл притисак/време.

### 3.6. Снага студије и величина узорка

Студијски узорак је прорачунат на основу резултата студије Валка и сарадника [92]. У овој студији је "*ROC*" (енг. *Receiver operating characteristic curve*) процедуром утврђено да површина испод криве за критеријумску вредност скорa теста монофиламентом  $>0$ , износи 0.77. Претпоставља се да би површина испод криве скорa који укључује и плантарне притиске била минимално за 0.1 већа у односу на површину испод криве скорa добијеног тестом монофиламентом, уз минималне коефицијенте ранг корелације и у оболелој, и у здравој групи од 0.69.

Имајући у виду наведено, за снагу студије 0.8, и алфа грешку од 0.05, на основу рачунарског програма за израчунавање "*sample size*" код тестирања разлика између две

површине испод криве, минимално потребан узорак је прорачунат на 59 испитаника по групи.

### 3.7. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података користи се софтвер IBM SPSS Statistics v.20. Резултати су приказани табеларно и графички. Подаци су приказани дескриптивно помоћу учесталости, мера централне тенденције (мод, медијана и аритметичка средина) и мера варијабилности (квантили, варијанса и стандардно одступање).

Од графикана користе се кружни графикон за приказивање учесталости, стубичасти графикон за приказивање односа средњих вредности између група, кутијаста графикон за приказивање односа медијана између група.

За проверу нормалности расподеле користи се *Kolmogorov-Smirnov*-ов тест и од графичких метода хистограм.

За поређење карактеристика између две групе, користи се Т тест независних узорака односно *Mann-Whitney*-ев тест, у зависности од нормалности расподеле података.

За поређење карактеристика за истог испитанка одређених под различитим условима, користи се Т тест упарених узорака или *Wilkokson*-ов тест, у зависности од нормалности расподеле података.

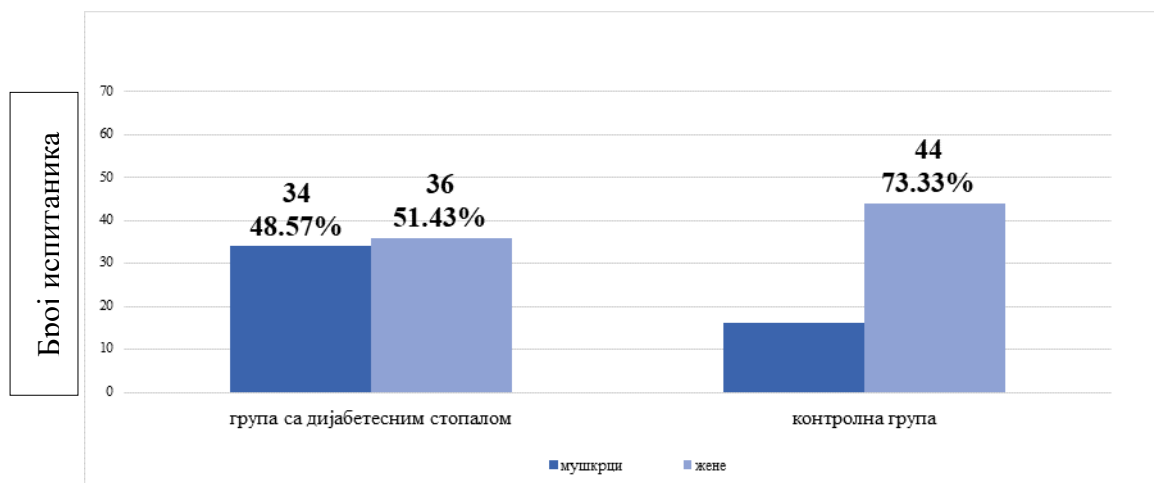
Сви тестови се раде са интервалом поверења од 95%, односно уз ниво статистичке значајности од 0.05. За обраду података коришћен је статистички пакет за социјална истраживања „SPSS 18“ (Чикаго, Илиноис), док је за процену “*sample size*” коришћен „MedCalc 11.2“ (Белгија).

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Демографски, антропометријски, клинички и метаболички показатељи

У истраживање је укључено 130 испитаника истог етничког порекла. У студијској групи је 70 болесника са ДС, а у контролној групи 60 испитаника. Међу испитаницима је незнатно већа заступљеност особа женског пола 51.43% (n=36), у односу на особе мушког пола 48.57% (n=34). У контролној групи већи је број жена 73.33% (n=44), док је мушкараца 26.66% (n=16). Резултати су приказани на графikonу број 1.

Графикон 1. Дистрибуција испитаника према полу



Просечна старост болесника у обе групе износи  $54.56 \pm 14.22$  године, а просечна дужина трајања дијабетеса у студијској групи  $13.86 \pm 7.85$  година. Болесници са ДС у односу на контролну групу имају већи индекс телесне масе, а добијена је статистички значајна разлика је у испитиваним групама ( $p < 0.001$ ). Исто тако, вредности већине испитиваних метаболичких показатеља су веће у групи са ДС у односу на контролну групу. За вредности за HDL, АСТ и АЛТ, није било значајне разлике између група. Испитаници у групи са ДС имају у односу на контролну групу значајно веће вредности ВМI, гликемије наше, HbA1c, ППГ, укупног холестерола и LDL холестерола ( $p < 0.001$ ). У осталим метаболичким показатељима није било разлике између група (Табела 1).

**Табела 1.** Антропометријски и метаболички показатељи у испитиваним групама

| Антропометријски и метаболички показатељи | Контролна група            | Студијска група (ДС)       | p       |
|---|----------------------------|----------------------------|---------|
|   | (n=60)<br>$\bar{x} \pm SD$ | (n=70)<br>$\bar{x} \pm SD$ |         |
| ВМИ (kg/m <sup>2</sup> )                  | 25.89±4.55                 | 28.82±4.66                 | p<0.001 |
| ГН (mmol/l)                               | 5.18±0.94                  | 7.55±1.69                  | p<0.001 |
| ППГ (mmol/l)                              | 6.06±1.04                  | 8.54±2.57                  | p<0.001 |
| НbA1C (%)                                 | 5.5 ±0.78                  | 7.48±1.33                  | p<0.001 |
| Укупни холестерол (mmol/l)                | 5.38±0.78                  | 5.95±1.28                  | p=0.002 |
| HDL (mmol/l)                              | 1.14±0.28                  | 1.16±0.54                  | p>0.05  |
| LDL (mmol/l)                              | 3.90±0.83                  | 4.41±1.32                  | p=0.009 |
| Триглицериди (mmol/l)                     | 1.68±0.97                  | 1.90±0.80                  | p>0.05  |
| АСТ (U/l)                                 | 22.87±8.15                 | 21.78±7.91                 | p>0.05  |
| АЛТ (U/l)                                 | 23.82 ± 8.28               | 24.18 ± 8.50               | p>0.05  |

*n* – број испитаника у групи, ВМИ –индекс телесне масе, ГН – гликемија наше, ППГ – постпрандијална гликемија, НbA1c–гликозилирани хемоглобин, HDL–липопротеин холестерол велике густине, LDL–липопротеин холестерол мале густине, АСТ – аспартат аминотрансфераза, АЛТ–аланин аминотрансфераза,  $\bar{x}$ –аритметичка средина, SD– стандардна девијација.

Студентовим Т тестом је нађена статистички значајна разлика у индексу телесне масе, као и гликемији наше, постпрандијалној гликемији, гликозилираном хемоглобину у односу на контролну групу (p<0.001). Добијени резултати су са клиничког аспекта очекивани, због инсулинске резистенције која је у основи патофизиологије ДМ и повезана са абдоминалном гојазношћу, прекомерном телесном масом и поремећајем гликорегулације.



Тестирањем значајности вредности површина испод кривих за појединачна метаболичка обележја добијено је пет значајних предиктора за настанак ДС. Прогностички параметри (површина испод криве, критеријумска вредност, сензитивност, специфичност) за гликемију наше, постпрандијалну гликемију, гликолизирани хемоглобин, липопротеин мале густине и индекс телесне масе приказани су у Табели 2.

**Табела 2.** "ROC" обележја за антропометријске и метаболичке предикторе дијабетесног стопала у студијској групи (n=70)

LDL холестерол има површина испод криве 0.642, сензитивност 57.14%, специфичност

| Параметар                | AUC   | SE за AUC | 95% CI за AUC | p (z)           | "Cut point" | SN (%) (95% CI)   | SP (%) (95% CI)   | PPV (%) (95% CI) |
|--------------------------|-------|-----------|---------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------------|------------------|
| ГН (mmol/l)              | 0.915 | 0.025     | 0.854-0.957   | <0.001 (16.452) | >6.3        | 77.14 (65.6-86.3) | 93.33 (83.8-98.2) | 93.1 (83.3-98.1) |
| НбА1с (%)                | 0.908 | 0.026     | 0.845-0.952   | <0.001 (15.808) | >6.3        | 78.57 (67.1-87.5) | 90.00 (79.5-96.2) | 88.7 (77.5-95.6) |
| ППГ (mmol/l)             | 0.851 | 0.033     | 0.779-0.908   | <0.001 (10.731) | >7.1        | 68.57 (56.4-79.1) | 88.33 (77.4-95.2) | 85.5 (72.9-93.7) |
| LDL (mmol/l)             | 0.642 | 0.049     | 0.553-0.724   | 0.004 (2.899)   | >4.39       | 57.14 (44.7-68.9) | 76.67 (64.0-86.6) | 71.0 (56.8-82.7) |
| ВМI (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.669 | 0.047     | 0.582-0.750   | <0.001 (3.574)  | >25         | 81.43 (70.3-89.7) | 46.67 (33.7-60.0) | 60.4 (49.4-70.8) |

*ГН – гликемија наше, ППГ – постпрандијална гликоза, НбА1с– гликозилирани хемоглобин, LDL – липопротеин холестерол мале густине, ВМI – индекс телесне масе, AUC – површина испод криве, SE – стандардна грешка, CI – интервал поузданости, "Cut point"–критеријумска вредност, SN – сензитивност, SP – специфичност, PPV–предиктивна вредност, p–статистичка значајност .*

Гликемија наше има највећу вредност површине испод криве (0.915), високу специфичност (93.33%), сензитивност 77.14% и позитивну предиктивну вредност (93.1%), тако да представља најзначајнији параметар у предикцији ДС. Добијена критеријумска вредност за гликемију наше је 6.3 mmol/l. Гликозилирани хемоглобин и постпрандијална гликоза имају високу специфичност, али мању сензитивност теста, као и високе позитивне предиктивне вредности. Ови параметри, су поред гликемије наше значајани показатељи у предикцији ДС са граничним вредностима за ППГ>7.1 mmol/l, а НбА1с>6.3%. Добијени резултати указују на неопходност добре гликорегулације у превенцији ДС. Статистички су значајни и LDL холестерол и ВМI, а критеријумске вредности за ове параметре указују да је поред добре гликорегулације

76.67% и предиктивну вредност 71.0%. BMI као антропометријски параметар показује високу сензитивност (81.43%), малу специфичност (46.67%) и позитивну предиктивну вредност од 60.4%.

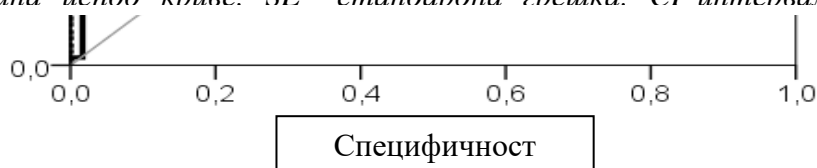
Тестирањем значајности разлика између парова вредности појединачних површина испод кривих показано је да су површине испод кривих за гликемију наше, гликолизирани хемоглобин и постпрандијалну гликемију значајно веће у односу на површину испод криве за индекс телесне масе и површину испод криве за LDL (Табела 3). Исто тако је била већа вредност површине испод криве за гликемију наше у односу на површину испод криве за постпрандијалну гликемију. Између површина испод кривих за ГН и HbA1c, као и између површина испод кривих за HbA1c и ППГ, није пронађена статистички значајна разлика.

**Табела 3.** Разлике у површинама испод кривих између појединачних парова метаболичких и антропометријских показатеља код студијске групе са дијабетесним стопалом (n=70)

Добијени резултати указују на већи значај метаболичких параметара који се директно

| Параметри    | Разлика између AUC | SE    | 95% CI        | z     | p       |
|--------------|--------------------|-------|---------------|-------|---------|
| BMI vs ГН    | 0.246              | 0.050 | 0.147 - 0.345 | 4.869 | p<0.001 |
| BMI vs HbA1c | 0.239              | 0.051 | 0.138 - 0.339 | 4.649 | p<0.001 |
| BMI vs LDL   | 0.027              | 0.066 | 0.102 - 0.157 | 0.416 | p>0.05  |
| BMI vs ППГ   | 0.182              | 0.056 | 0.072 - 0.292 | 3.232 | p<0.001 |
| ГН vs HbA1c  | 0.007              | 0.027 | 0.046 - 0.060 | 0.263 | p>0.05  |
| ГН vs LDL    | 0.273              | 0.052 | 0.172 - 0.375 | 5.265 | p<0.001 |
| ГН vs ППГ    | 0.064              | 0.032 | 0.001 - 0.126 | 2.002 | p>0.05  |
| HbA1c vs LDL | 0.266              | 0.050 | 0.168 - 0.365 | 5.289 | p<0.001 |
| HbA1c vs ППГ | 0.057              | 0.029 | 0.001 - 0.115 | 1.918 | p>0.05  |
| LDL vs ППГ   | 0.210              | 0.055 | 0.102 - 0.317 | 3.816 | p<0.001 |

BMI–индекс телесне масе, ГН– гликемија наше, ППГ – постпрандијална гликоза, HbA1c–гликолизирани хемоглобин, LDL–липопротеин холестерол мале густине. AUC– површина испод криве. SE– стандардна грешка. CI–интервал повзданости. p–



односе на гликорегулацију у односу на дислипдемију и индекс телесне масе у дијагностици ДС. Од метаболичких параметара, гликемија наше и гликолизирани хемоглобин се издвајају као најзначајнија обележја, који имају значај као независни предиктори у дијагностици ДС. Хипергликемија нашу је од посебног значаја, а добијена критеријумска вредност сугерише да је неопходна стриктна контрола гликемија у циљу превенције ДС.

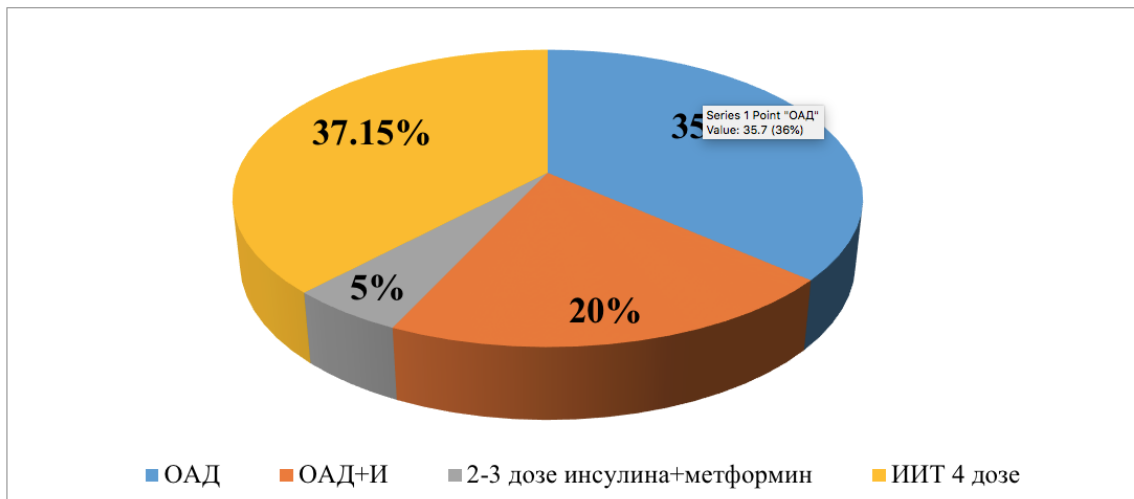
**Графикон 2.** "ROC" криве у детекцији дијабетесног стопала за метаболичке и антропометријске показатеље

На Графикону 2 приказане су површине испод кривих за гликемију наше (ГН), постпрандијалну гликемију (ППГ), гликолизирани хемоглобин (HbA1c), липопротеин мале густине (LDL) и индекс телесне масе (BMI). Значајно највећу површину испод криве има гликемија наше, затим HbA1c. ППГ има мању површину испод криве у односу на површину испод криве за ГН и HbA1c, али већу у односу на површину за BMI и LDL.

#### **4.2. Дистрибуција испитаника према терапијским модалитетима**

Највећи број испитаника у групи са ДС има ДМ тип 2. Најчесталији терапијски модалитет (37.15% болесника) је интензивирани инсулинска терапија у 4 дневне дозе. На оралној антидијабетесној терапији је 35.7%, док је на комбинованој, тзв. БОТ терапији (енг. *basal-oral therapy*) 20% болесника. Најмањи број болесника (око 5%) прима фиксне комбинације инсулина у 2 или 3 дневне дозе. Терапијски модалитети испитаника су приказани на Графикону 3.

**Графикон 3.** Учесталост различитих модалитета лечења у групи болесника са ДС



ОАД –

орална антидијабетесна терапија, ОАД+И – орална антидијабетесна терапија и инсулин, 2-3 дозе инсулина+метформин – две до три дозе инсулина и метформин, ИИТ 4 дозе – интензивирани терапија инсулином.

Највећи број болесника (37.15%) је било на интензивираној терапији инсулином, мада би се очекивао и већи проценат овог облика лечења обзиром на просечну дужину трајања болести и коморбидитете, што поново указује на потребу за агресивнијим приступом у лечењу ове групе болесника са ДМ са ДС.

#### 4.3. Учесталост коморбидитета у студијској групи

Најчешћа удружена обољења у групи са ДС су хипертензија и хиперлипидотемија. Артеријску хипертензију је регистрована код 49 (70%) испитаника, а хиперлипидемија код 33 (47.14%) испитаника са дијабетес мелитусом. У контролној групи 15 (25%) особа је имало неки облик дислипидемије, што је статистички значајна разлика ( $p < 0.01$ ) у односу на експерименталну групу. Од макроваскуларних компликација у групи са ДС 12 особа (17.14%) је имало у историји болести инфаркт срца, а у контролној групи 1 (1.66%). Макроангиопатске компликације у виду ранијег цереброваскуларног инсульта имало је 2 особе, односно (2.86%). Гојазних особа је 39 (55.71%) у групи са ДС у односу на контролну групу где је 22 (36.67%) испитаника гојазно (статистички значајна разлика ( $p = 0.03$ )). Резултати везани за друге испитиване коморбидитете као што су: остеопороза, реуматоидни артритис, нису показали статистичку значајност. Присутност набројаних

коморбидитета са статистички значајном разликом између група указује на повећан кардиоваскуларни ризик у студијској групи.

**Табела 4.** Учесталост коморбидитета у студијској и контролној групи

| Обољење     |    | Контролна група<br>n=60 | Студијска<br>група (ДС)<br>n=70 | Укупно       | p      |
|-------------|----|-------------------------|---------------------------------|--------------|--------|
| НТА         | не | 42 (70%)                | 21 (30%)                        | 63 (48.46%)  | p<0.01 |
|             | да | 18 (30%)                | 49 (70%)                        | 67 (51.53%)  |        |
| НLP         | не | 45 (75%)                | 37 (52.86%)                     | 82 (63.07%)  | p<0.01 |
|             | да | 15 (25%)                | 33 (47.14%)                     | 48 (36.92%)  |        |
| ИМ          | не | 59 (98.33%)             | 58 (82.86%)                     | 117 (90%)    | p<0.01 |
|             | да | 1 (1.66%)               | 12 (17.14%)                     | 13 (10%)     |        |
| CVI         | не | 59 (98.33%)             | 68 (97.14%)                     | 127 (97.69%) | p>0.05 |
|             | да | 1 (33.33%)              | 2 (2.86%)                       | 3 (2.30%)    |        |
| Гојазност   | не | 38 (63.33%)             | 31 (44.29%)                     | 69 (53.07%)  | p=0.03 |
|             | да | 22 (36.67%)             | 39 (55.71%)                     | 61 (46.92%)  |        |
| Остеопороза | не | 59 (98.33%)             | 67 (95.71%)                     | 126 (96.92%) | p>0.5  |
|             | да | 1 (1.66%)               | 3 (4.29%)                       | 4 (3.07%)    |        |
| RA          | не | 60 (100%)               | 69 (98.57%)                     | 129 (99.23%) | p>0.5  |
|             | да | 0 (0%)                  | 1 (1.43%)                       | 1 (0.77%)    |        |

*n*-број испитаника, НТА- хипертензија, НLP- хиперлиппротеинемија, ИМ-инфаркт миокарда, CVI- цереброваскуларни инсулт, RA-реуматоидни артритис.

#### 4.4. Дистрибуција испитаника према типу и величини обуће

Испитивањем најчешћег типа обуће коју су испитаници носили није било статистички значајне разлике између група.

Табела 5. Дистрибуција испитаника по типу обуће

| Тип обуће         | Контролна група | Студијска група (ДС) | Укупно      |
|-------------------|-----------------|----------------------|-------------|
|                   | n=60            | n=70                 | n=130       |
| Патика            | 22 (36.6%)      | 34 (48.5%)           | 56 (43.08%) |
| Равна ципела      | 24 (40.0%)      | 20 (28.5%)           | 44 (33,85%) |
| Ципела са штиклом | 14 (23.4%)      | 16 (22.8%)           | 30 (23.08%) |
| Укупно            | 60 (100%)       | 70 (100%)            | 130 (100%)  |

Анализом типа обуће добијено је да највећи број испитаника са дијабетесним стопалом носи патике (48.5%) и равну обућу (28.5%).

Табела 6. Дистрибуција испитаника по величини обуће

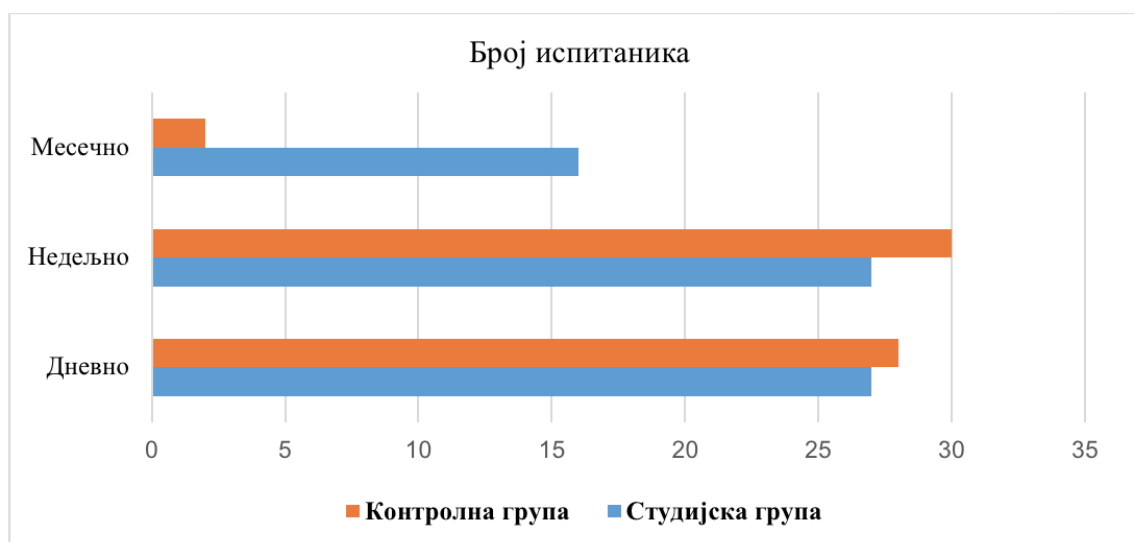
|                 | Обућа одговара величини стопала |        |    |        | Укупно |      |
|-----------------|---------------------------------|--------|----|--------|--------|------|
|                 | Не                              |        | Да |        |        |      |
|                 | n                               | %      | n  | %      | n      | %    |
| Контролна група | 5                               | 8.33%  | 55 | 91.66% | 60     | 100% |
| Студијска група | 31                              | 44.29% | 39 | 55.71% | 70     | 100% |

У процени расподеле обуће по величини која је одговарајућа за стопало испитаника и обуће коју су испитаници носили добијено је да 31 испитаник са ДС (44.29%), носило обућу неодговарајуће величине, док је у контролној групи само 5 болесника (8.33%) носило неодговарајућу обућу (Табела 6).

#### 4.5. Резултати анализе учесталости неге стопала

Анализирањем података о навикама и учесталости неге стопала, добили смо да је у студијској групи са ДС дневну негу стопала спроводило 27 испитаника (38.57%), исти проценат испитаника је негу стопала спроводио једном недељно, док је 16 испитаника (22.86%) спроводило негу једном месечно. У контролној групи дневну негу је спроводило 28 испитаника (46.66%), недељну 30 испитаника (50%), док је само 2 испитаника (3.33%) неговало стопала месечно. У обе групе 42.31% испитаника дневно је неговало стопала. Недељну негу имало је 43.8%, а месечну 13.85%. Највећи проценат испитаника који су једном месечно неговали стопала били из групе са ДС (88.9%). Ови резултати приказани су на Графикону број 4.

**Графикон 4.** Расподела учесталости неге стопала између група



Резултати испитивања неге стопала су показали да испитаници из студијске групе имају лошије навике неге стопала у односу на испитанике у контролној групи, што доприноси настанку честих инфекција и касном откривању промена на стопалу код болесника са дијабетесним стопалом.



#### 4.6. Резултати испитивања вибрационог сензибилитета

За испитивање вибрационог сензибилитета коришћена је звучна виљушка (фреквенце 128 Hz). Вибрациони сензибилитет је очуван ако испитаник осећа вибрације све време. Уколико престане да осећа вибрације вибрациони сензибилитет је скраћен, а ако не осећа угашен је вибрациони сензибилитет.

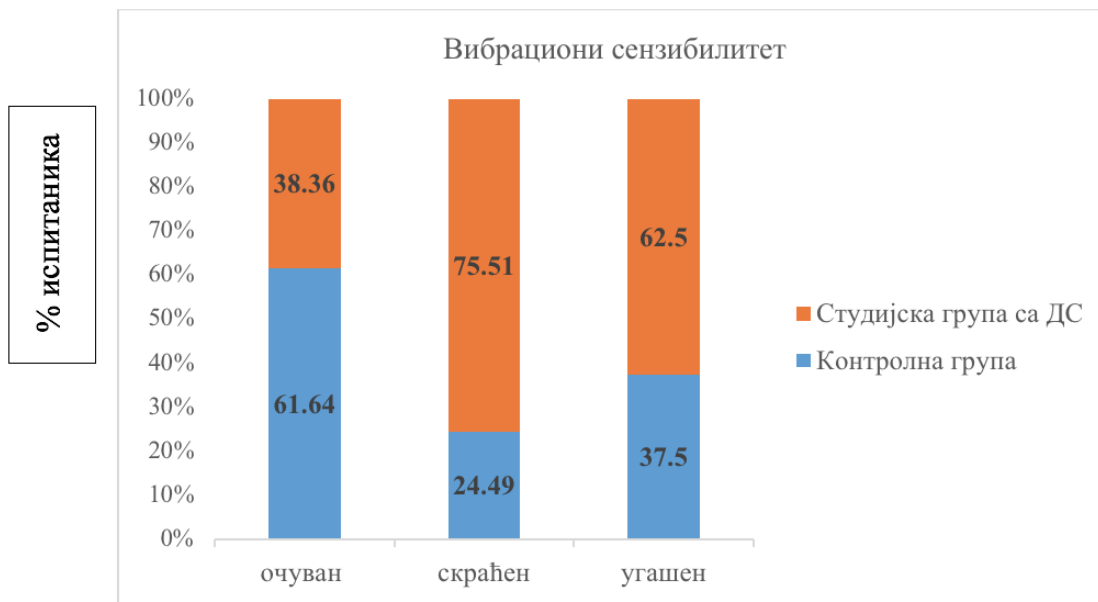
Овај тест је показао да очуван вибрациони сензибилитет има 28 (40%) испитаника из групе са ДС, скраћен 37 (52.86%), а угашен 5 (7.14%) болесника са ДС. У контролној групи вибрациони сензибилитет је очуван код 45 испитаника (75%), скраћен код 12 (20%), а угашен код 3 (5%) испитаника. Резултати су приказани у Табели 7.

**Табела 7.** Резултати испитивања вибрационог сензибилитета

| Вибрациони сензибилитет |         | Контролна група<br>n=60 | Студијска група<br>n=70 | Укупно      |
|-------------------------|---------|-------------------------|-------------------------|-------------|
|                         | Очуван  | 45 (75%)                | 28 (40%)                | 73 (56.15%) |
|                         | Скраћен | 12 (20%)                | 37 (52.86%)             | 49 (37.69%) |
|                         | Угашен  | 3 (5%)                  | 5 (7.14%)               | 8 (6.15%)   |
|                         | Укупно  | 60 (100%)               | 70 (100%)               | 130 (100%)  |

Резултати испитивања вибрационог сензибилитета су указали да испитаници са ДС имају највећи проценат поремећаја вибрационог сензибилитета, као и што је очекивано. Од укупног броја испитаника са угашеним вибрационим сензибилитетом 62.5% (n=5) је из групе са дијабетесним стопалом. У истој групи скраћен вибрациони сензибилитет имало је 75.5% од укупног броја испитаника са скраћеним вибрационим сензибилитетом (Графикон 3).

Графикон 5. Расподела учесталости очуваности вибрационог сензибилитета између група



#### 4.7. Резултати клиничког неуропатског скорa и скорa монофиламента

Резултати скорa монофиламента показали су да је скор теста монофиламентом изузетно добар и у детекцији дијабетесног стопала односно дијабетесне полинеуропатије је тзв. златни стандард. Скор монофиламентом је позитиван ако испитаник не осећа притисак монофиламента у бар 1 тачки (од 16 испитиваних тачака). Клинички неуропатски скор потврђује да пацијенти са ДС имају дијабетесну полинеуропатију. Позитиван неуропатски скор је од 1-4, а тест указује да сви пацијенти са ДС имају полинеуропатију. Резултати клиничког неуропатског скорa, као и теста монофиламента показују да постоји статистички значајна разлика ( $p < 0.001$ ) између испитиване и контролне групе (Табела 8). Резултати су очекивани јер указују на постојање дијабетесне полинеуропатије у групи болесника са ДС, а дијабетесна полинеуропатија је један од првих доказаних предиктивних фактора у настанку ДС.

**Табела 8.** Резултати клиничког неуропатског скорa и скорa монофиламентa

| Група                     |                      | n  | $\bar{x} \pm SD$ | p       |
|---------------------------|----------------------|----|------------------|---------|
| Клинички неуропатски скор | Контролна група      | 60 | 0.23±0.85        | p<0.001 |
|                           | Студијска група (ДС) | 70 | 2.66±1.41        |         |
| Скор монофиламентa        | Контролна група      | 60 | 10.12±0.32       | p<0.001 |
|                           | Студијска група (ДС) | 70 | 14.14±3.76       |         |

*n* – укупан број испитаника,  $\bar{x}$  – аритметичка средина, *SD* – стандардна девијација, *p* – статистичка значајност, ДС – дијабетесно стопало.

Тест монофиламентa има добру специфичност и позитивну предиктивну вредност, али малу сензитивност и негативну предиктивну вредност у детекцији ДС.

**Табела 9.** Предиктивне карактеристике скорa монофиламентa у детекцији дијабетесног стопала

| AUC         | SE             | 95% CI         | z       | p              |
|-------------|----------------|----------------|---------|----------------|
| 0.82        | 0.0319         | 0.743-0.882    | 10.027  | <0.001         |
| "Cut point" | SN (%)         | SP (%)         | PPV (%) | NPV (%)        |
| <11         | 61.43 (94-100) | 100 (91.8-100) | 100     | 69 (58.1-78.3) |

*AUC* – површина испод криве, "Cut point" – критеријумска вредност, *SN* – сензитивност, *SP* – специфичност, *PPV* – позитивна предиктивна вредност, *NPV* – негативна предиктивна вредност, *p* – статистичка значајност.

Тест монофиламентa има специфичност 100%, сензитивност 61.43%), позитивну предиктивну вредност 100%, негативну предиктивну вредност 69% у детекцији ДС (Табела 9). Добијена критеријумска вредност ("Cut point") за тест монофиламентом у студијској групи са ДС је мања од 11. Све ово указује да скор теста монофиламентом код приближно трећине испитаника даје лажно негативне резултате и да није погодан инструмент за детекцију предилекционог места за настанак улкуса.

#### 4.8. Испитивање деформитета стопала, промена на ноктима и кожи

Клиничким прегледом стопала бележене на шеми стопала све промене како би се уочила места повећаног притиска услед неадекватне обуће и постојећи деформитети прстију или самог стопала. Истовремено је процењивано и стање коже прегледом дорзалне стране стопала, интердигиталних простора, као и плантарног дела стопала. Промене у виду микролезија (рагаде, фисуре, клавуси, са и без хеморагија), као и промене на ноктима (паронихије, дистрофије) бележене су у шему стопала. Упоредном палпацијом коже утврђивана је разлика у температури оба стопала.

Код 52 испитаника са ДС регистровани су деформитети прстију у облику чекића и канце. Деформитете прстију у виду чекића имало је 27 испитаника, док је 25 испитаника имало деформитет у виду канце. Деформитете и прстију и стопала имало је 19 испитаника (27.14%). Резултати анализе деформитета прстију стопала, показали су да постоји статистички значајна разлика између студијске групе са ДС и контролне групе ( $p < 0.001$ ). Оток стопала је у тренутку прегледа имало 16 (22.86%) испитаника из студијске групе. Ограничена дорзифлексија је регистрована код 17 испитаника из студијске групе (24.29%), што је статистички значајна разлика у односу на контролну групу ( $p < 0.001$ ). Деформитети су последица неуропатије и погрешне обуће.

Сува кожа је регистрована код 40 испитаника (57.14%) из студијске групе. Резултати промене температуре на кожи показали су да је топлу кожу имало 46 испитаника од тога су 35 испитаника (76.09%) из групе са ДС ( $p < 0.001$ ).

Промене на ноктима у виду задебљаних и ураслих ноктију у групи са дијабетесним стопалом, на оба стопала имало је 48 (68.57%) испитаника. У погледу постојања промена на ноктима добијена је статистички значајна разлика између група ( $p < 0.001$ ). Ове промене иду у прилог ослабљене инервације и васкуларизације стопала, али и честих гљивичних обољења код оболелих од ДМ. Резултати учесталости и расподела присуства деформитета оба стопала као и клиничких показатеља неуропатског стопала приказани су у Табели 10.

**Табела 10.** Деформитети стопала, промене на ноктима и кожи

| Деформитети стопала,<br>промене на ноктима и кожи | Контролна група<br>n=60 | Студијска група (ДС)<br>n=70 | p       |
|---|-------------------------|------------------------------|---------|
| Деформитет "чекић"                                | 1                       | 25                           | p<0.001 |
| Деформитет "канца"                                | 2                       | 27                           | p<0.001 |
| Спуштено стопало                                  | 0                       | 33                           | p<0.001 |
| Оток стопала                                      | 1                       | 16                           | p<0.001 |
| Ограничена дорзофлексија                          | 2                       | 15                           | p<0.001 |
| Сува кожа   | 8                       | 40                           | p<0.001 |
| Топла кожа  | 11                      | 35                           | p<0.001 |
| Мацерације  | 4                       | 6                            | p>0.05  |
| Промене на ноктима                                | 0                       | 48                           | p<0.001 |

*n* – укупан број испитаника, ДС – дијабетесно стопало, *p* – статистичка значајност.

На Сликама 10, 11, 12 и 13 приказани су најчешћи деформитети код ДС.



**Слика 10.** Деформитет прстију у облику "чекића"



**Слика 11.** Деформитет стопала са палцем у облику "чекића"



**Слика 12.** Деформитет палца у облику "чекића", задебљање нокатне плоче и клавус на врху прста



**Слика 13.** Спуштен свод стопала-неурогено равно стопало

Испитивањем постојања микролезија на плантарној страни стопала регистроване су промене у виду рагада, фисура и клавуса (Табела 11). Промене у виду рагада регистроване су код 36 (51.42%) испитаника на десном и левом стопалу. У истој групи промене у виду клавуса имало је 45 испитаника на десном стопалу (64.3%) и 39 испитаника на левом стопалу (55.7%).

**Табела 11.** Приказ учесталости микролезија на плантарној страни стопала

| Микролезије<br>стопала | Десна нога                  |                                 | Лева нога                  |                                 |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                        | Контролна<br>група<br>n =60 | Студијска<br>група (ДС)<br>n=70 | Контролна<br>група<br>n=60 | Студијска<br>група (ДС)<br>n=70 |
| Рагаде                 |                             |                                 |                            |                                 |
| не                     | 60 (100%)                   | 34 (48.58%)                     | 60 (100%)                  | 34 (48.58 %)                    |
| да                     | 0 (0%)                      | 36 (51.42%)                     | 0                          | 36 (51.42%)                     |
| Клавуси                |                             |                                 |                            |                                 |
| не                     | 60 (100%)                   | 25 (35.7%)                      | 51 (85%)                   | 31 (44.28%)                     |
| да                     | 0 (0%)                      | 45 (64.3%)                      | 9 (15%)                    | 39 (55.71%)                     |

Чешће микролезије на десном стопалу могле би да се објасне доминантношћу десне ноге код већине испитаника.

Макролезије у виду неинфламраних улкуса на плантарној страни стопала у тренутку прегледа регистроване су код 23 (32.85%) испитаника, а историју ранијег постојања улкуса имало је 47 (67.15%) испитаника из студијске групе са ДС (Табела 12). У контролној групи није било промена на плантарној страни стопала у виду трофичких улкуса. Статистичком обрадом података добијена је статистички значајна разлика ( $p < 0.001$ ) између испитиване и контролне групе за појаву улкуса на плантарној страни стопала.

**Табела 12.** Улкуси на плантарној страни стопала

| Историја постојања<br>улкуса | Контролна група<br>n=60 | Студијска група (ДС)<br>n=60 | Укупно |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------|--------|
| Негативна                    | 60 (100%)               | 47 (67.15%)                  | 107    |
| Позитивна                    | 0 (0%)                  | 23 (32.85%)                  | 23     |

На Сликама 14, 15, 16, 17, 18 су приказане улкусне промене на стопалима.



**Слика 14.** Улкус у пределу проминенције IV метатарзалне кости



**Слика 15.** Улкус у пределу II метатарзалне кости





**Слика 16.** Халукс валгус деформитет стопала, клавус ( са хематомом) у пределу I и V метатарзалне кости и рагаде у пределу пете



**Слика 17.** Рагада и фисура у пределу пете



**Слика 18.** Стање након ампуације III и V прста са деформитетом прстију у облику канце и клавусом у пределу проминенције главе III метатарзалне кости.

#### 4.9. Резултати мерења на педографу

##### 4.9.1. Анализа параметара статичког модела мерења оптерећења стопала

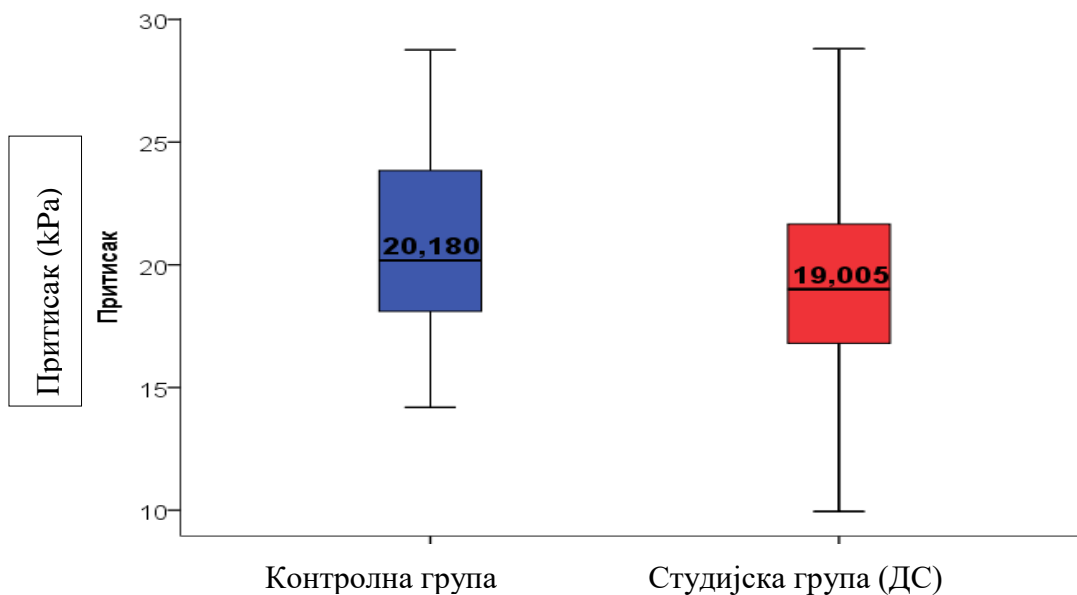
Анализирани су параметри статичког модела мерења оптерећења стопала: средња вредност притиска оба стопала, средња вредност притиска на стопалу са доминантним оптерећењем и збирна средња вредност притиска оба стопала (Табела 13). Т тестом за независне узорак, односно *Mann-Whitney*-евим тестом је добијена статистички значајна разлика средњег притиска десне ноге код особа са дијабетесним стопалом у односу на контролну групу ( $p=0.021$ ). Добијени резултат се може објаснити претежно доминантном десном ногом код већине испитаника у студијској групи. Анализом осталих вредности притисака није добијена статистички значајна разлика, иако су вредности притисака биле већи у групи испитаника са ДС због већег оптерећења услед поремећаја архитектонике стопала, а која је последица полинеуропатије и деформитета.

**Табела 13.** Плантарни средњи притисци при статичком мерењу

| Средњи притисак (кПа)               | Контролна група (n=60)<br>Md | Студијска група (n=70)<br>Md | U      | z     | p       | P <sub>l</sub> – средњ и притисак левог стопала при статичком мерењу, P <sub>d</sub> – средњ и притисак десног стопала при статичком мерењу, P <sub>max</sub> – максимални притисак при статичком мерењу на левом или десном стопалу, Md – медијана, p - статистичка значајност. |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|-------|---------|--|
| P <sub>l</sub>                      | 18.810                       | 19.078                       | 2008.5 | 0.260 | p>0.05  |  |
| P <sub>d</sub>                      | 20.180                       | 19.005                       | 1578.5 | 2.300 | p=0.021 |  |
| P <sub>max</sub>                    | 63.720                       | 75.870                       | 1761.0 | 1.437 | p>0.05  |  |
| (P <sub>l</sub> +P <sub>d</sub> )/2 | 20.010                       | 18.975                       | 1942.5 | 0.579 | p>0.05  |  |
| P <sub>l</sub> или P <sub>d</sub>   | 21.270                       | 21.460                       | 2042.0 | 0.109 | p>0.05  |  |
| P <sub>l</sub> и P <sub>d</sub>     | 19.715                       | 19.010                       | 7509.5 | 1.257 | p>0.05  |  |

сак десног стопала при статичком мерењу, P<sub>max</sub> – максимални притисак при статичком мерењу на левом или десном стопалу, Md – медијана, p - статистичка значајност.

Статичким мерењима притисака стопала, није показана статистички значајна разлика, осим за средњи притисак десног стопала ( $p=0.021$ ). Максимални притисак за доминантно стопало је знатно већи, али без статистичке значајности.



Графикон 6. Статичко мерење средњег притиска десне ноге

На Графикону 6 су приказани резултати *Mann-Whitney*-евог теста за средњи притисак десне ноге код особа са дијабетесним стопалом ( $Md=19.005$  kPa,  $n=70$ ) и здравих испитаника ( $Md=20.18$  kPa,  $n=60$ ). Статистичку значајност овог мерења могуће је објаснити доминантном десном ногом код већине испитаника.

#### 4.9.2. Анализа параметара оптерећења стопала у динамичком моделу мерења

Динамички модел мерења бележи ниво плантарних притисака при ходу, тј у јединици времена, тако да је анализиран средњи плантарни притисак, максимални притисак, интеграл притисак/време у истим тачакама на сваком стопалу.

Анализа параметара оптерећења стопала у динамичком моделу мерења је одређена кроз средње вредности параметра за оба стопала, средњу вредност параметара стопала са доминантним оптерећењем и збирну средњу вредност параметара. Средњи притисци нису

показали статистичку значајност између студијске и контролнеј групе при динамичком моделу мерења (Табела 14).

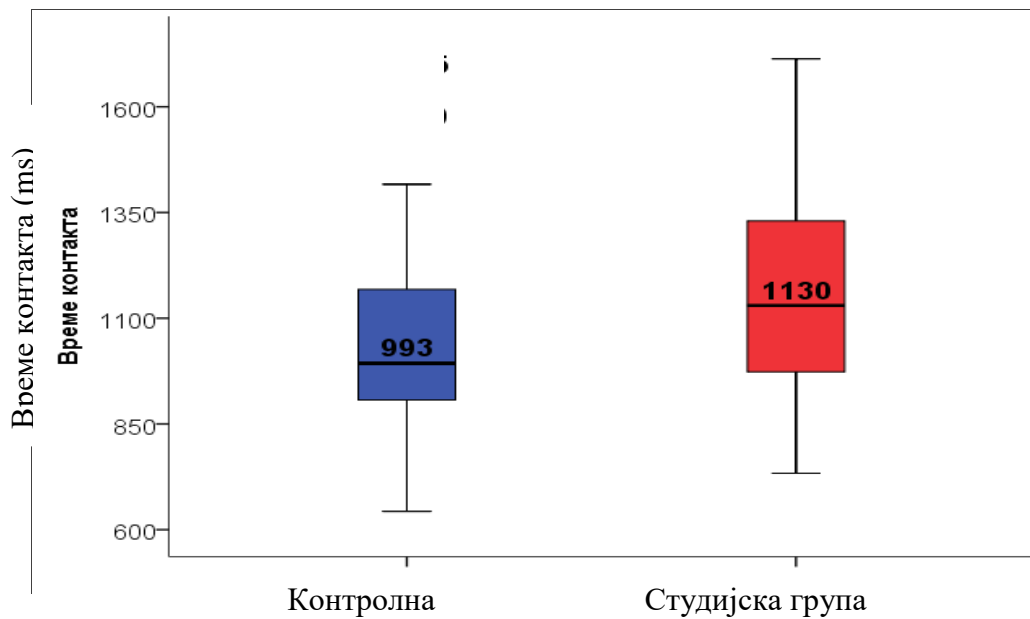
**Табела 14.** Динамичко мерење средњих плантарних притисака

| Средњи притисак (kPa) | Контролна група (n=60) | Студијска група (ДС) (n=70) | Md (контролна група) | Md (студијска група (ДС)) | U      | Z     | p      |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------------|--------|-------|--------|
| $P_1$                 | 60                     | 70                          | 101.94               | 96.140                    | 1959.5 | 0.499 | p>0.05 |
| $P_d$                 | 60                     | 70                          | 103.47               | 98.285                    | 1991.5 | 0.347 | p>0.05 |
| $P_{\max}$            | 60                     | 70                          | 373.33               | 413.00                    | 2025.0 | 0.189 | p>0.05 |
| $(P_1+P_d)/2$         | 60                     | 70                          | 102.80               | 102.71                    | 1991.0 | 0.350 | p>0.05 |
| $P_1$ или $P_d$       | 60                     | 70                          | 114.90               | 113.75                    | 1983.0 | 0.388 | p>0.05 |
| $P_1$ и $P_d$         | 120                    | 140                         | 103.00               | 96.690                    | 7882.0 | 0.633 | p>0.05 |

$P_1$  – средњи притисак левог стопала при динамичком мерењу,  $P_d$  – средњи притисак десног стопала при динамичком мерењу,  $P_{\max}$  – максимални притисак при динамичком мерењу на левом или десном стопалу, Md – медијана, p – статистичка значајност.

Средњи плантарни притисци су средње вредности притисака остварених на површину целог стопала. Код болесника са ДС постоје деформитети тако да није цело стопало у контакту са подлогом, па је мања израчуната вредност средњег притиска при динамичком мерењу. Како површина контакта стопала може да буде мања код болесника са ДС то је, због мање површине, већи максимални притисак што је истраживање и показало као максимални притисак за десно и лево стопало.

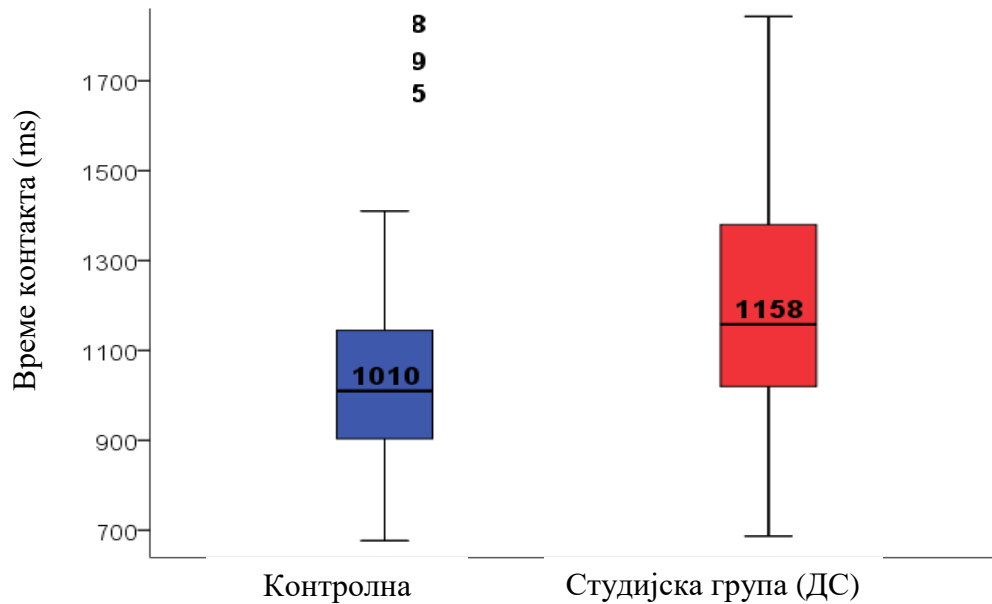
Поред плантарних притисака динамичким моделом је одређивано и време контакта стопала са подлогом и то за свако стопало посебно. Показано је да болесници са ДС имају дуже време контакта левог стопала са подлогом, односно корак дуже траје, у односу на контролну групу (Графикон 7). *Mann-Whitney*-евим тестом је утврђено да постоји статистички значајна разлика у времену контакта леве ноге болесника са ДС ( $p=0.018$ ).



**Графикон 7.** Време контакта левог стопала са подлогом код испитаника са ДС и контролне групе у динамичком моделу мерења

Применом динамичког модела мерења је показано да постоји статистички значајна разлика ( $p=0.018$ ) времена контакта левог стопала са подлогом између испитаника са ДС ( $Md=1130$  ms) и контролне групе ( $Md=993$  ms). Болесници са ДС имају поремећену статику услед ослабљене инервације интересалних мишића стопала и спорији корак због чега је стопало у дужем контакту са подлогом.

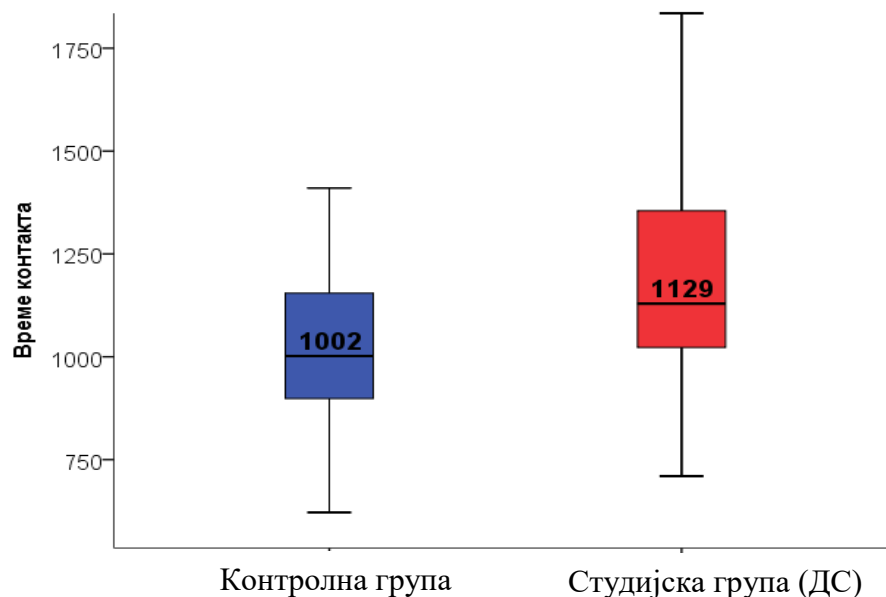
Као и у предходној анализи провером нормалности расподеле података по групама показано је да подаци не прате нормалну расподелу. Одређен је ниво значајности 0.5. *Mann-Whitney*-евим тестом је показана значајна разлика у времену контакта десне ноге код особа са дијабетесним стопалом ( $p<0.001$ ). Резултати су приказани на Графикону 8.



**Графикон 8.** Време контакта десног стопала са подлогом код болесника са ДС и контролне групе у динамичком моделу мерења

У динамичком моделу мерења утврђено је да постоји статистички значајна разлика ( $p=0.001$ ) у времену контакта десне ноге испитаника са ДС у односу на контролну групу. Време контакта десног стопала са подлогом код болесника са ДС је дуже ( $Md=1158$  ms) од времена контакта испитаника из контролне групе ( $Md=1010$  ms). Знатно дуже време контакта стопала десне ноге у односу на леву у контролној групи може да се објасни доминантном десном ногом код већине испитаника.

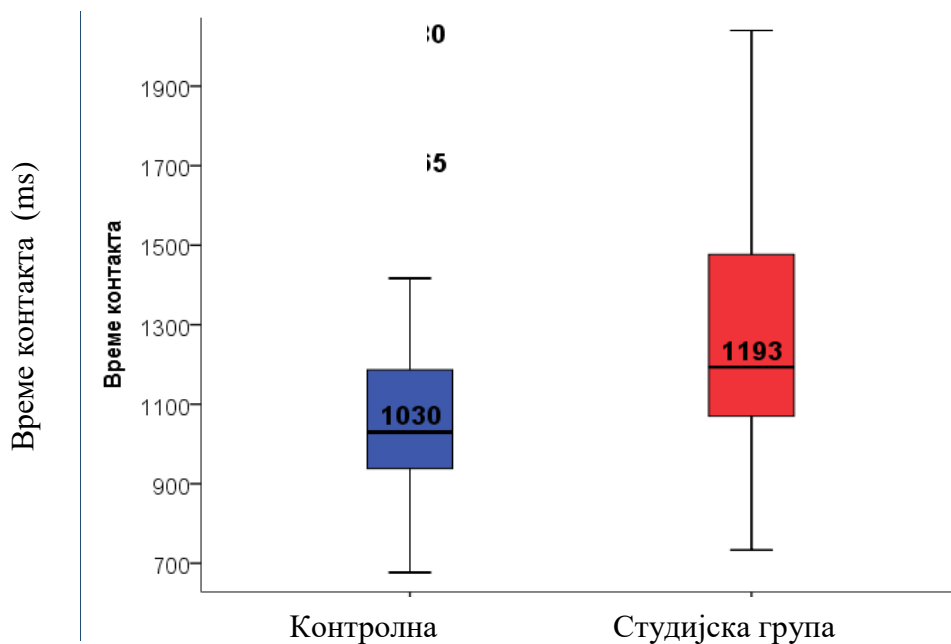
Поређењем средњег времена ( $(T_d+T_l)/2$ ) контакта оба стопала са подлогом, студијске групе са дијабетесним стопалом и испитаника контролне групе показана је значајна разлика у средњем времену контакта стопала са подлогом. Вредности медијане код особа са дијабетесним стопалом су веће ( $Md=1129$  ms) у односу на контролну групу ( $Md=1002$  ms). Резултати су приказани на Графикону 9.



**Графикон 9.** Средње време контакта оба стопала код испитаника са ДС и контролне групе у динамичком моделу мерења

Анализом средњег времена контакта оба стопала са подлогом код испитаника са дијабетесним стопалом при динамичком моделу мерења добијена је статистички значајна разлика средњег времена контакта ( $p=0.002$ ), што указује на значај компоненте времена у настанку ДС. Болесници са ДС имају дужи контакт стопала са подлогом због слабости интеросалних мишића стопала и као последицу лоше гликорегулације и дијабетесне полинеуропатије.

Анализирано је и најдуже време контакта стопала (Графикон 10).

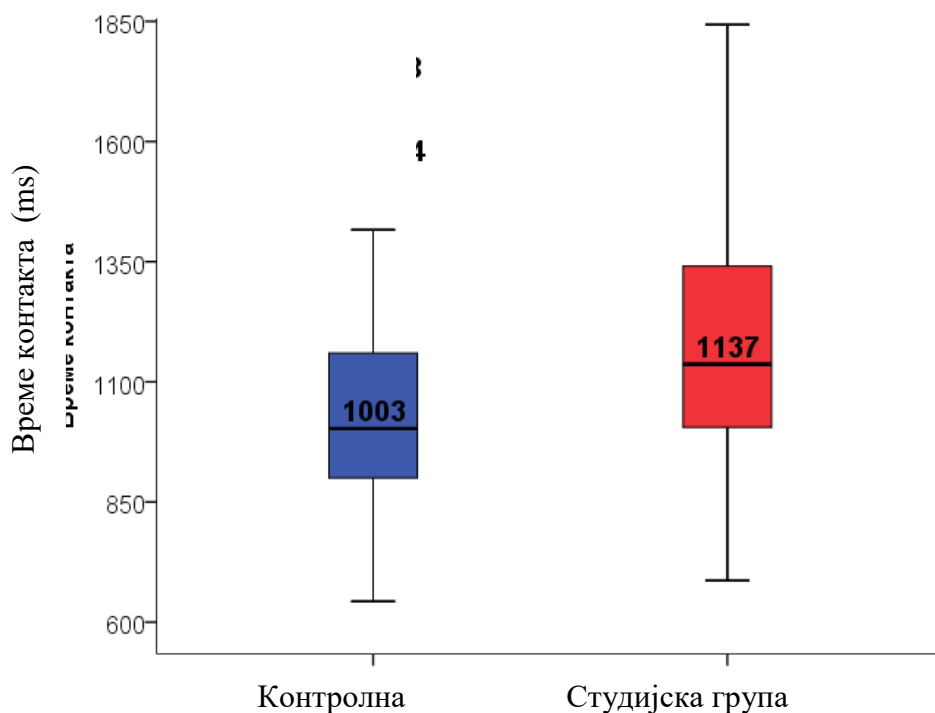


**Графикон 10.** Доминантно време контакта стопала са подлогом

Доминантно време контакта стопала са подлогом код испитаника са дијабетесним стопалом (Md=1193 ms) и контролне групе (Md=1030 ms) у динамичком моделу мерења показало је значајну статистичку разлику ( $p < 0.001$ ). Ови резултати потврђују да болесници са ДС имају дуже време контакта стопала са подлогом и да мерења са показатеља који су у функцији времена могу да имају предност у дијагностици ДС.

Анализирана су и збирна времена контакта за свако стопало посебно за сваку групу тако да је упоређено 140 доминантних мерења групе са ДС и 130 доминантних мерења испитаника контролне групе.

Укупно доминантно време контакта за оба стопала код болесника са дијабетесним стопалом се статистички значајно разликује у односу на доминантно време контакта у контролној групи (Графикон 11). Група са ДС (Md=1136 ms, n=140) у односу на контролну групу (Md=1003 ms, n=120) имала је статистички значајно веће укупно време контакта са подлогом ( $p < 0.001$ ).



**Графикон 11.** Укупно доминантно време контакта стопала са подлогом



Резултати времена контакта стопала са подлогом добијени динамичким тестовима су приказани на Табели 15.

**Табела 15.** Време контакта стопала са подлогом при динамичком мерењу

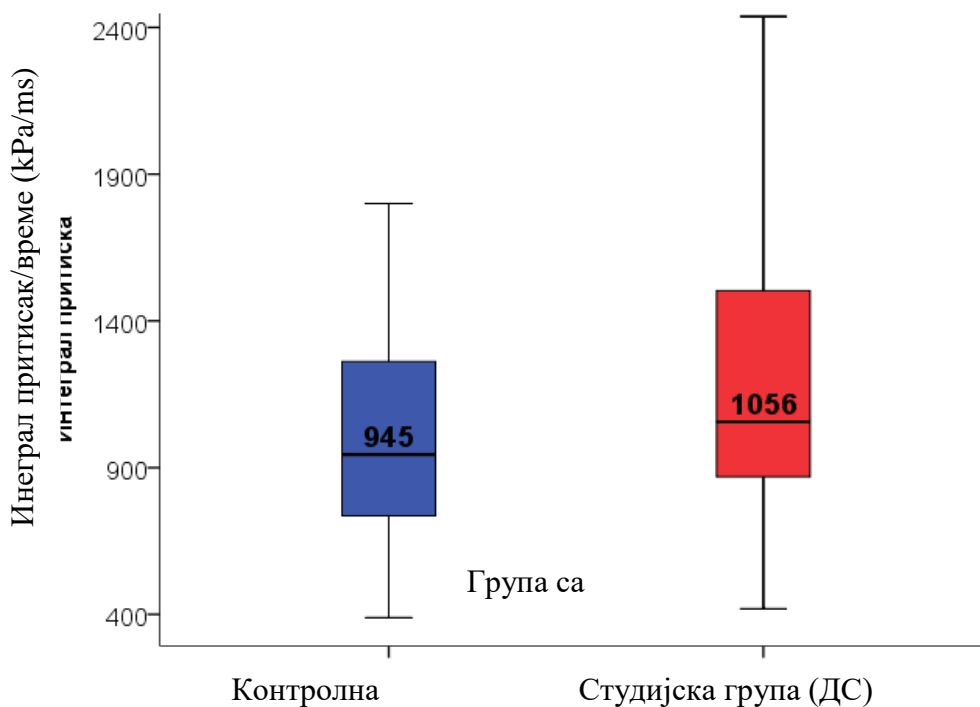
| Време контакта (ms)                 | Контролна група (n=60) | Студијска група (n=70) | Md (ms) Контролна група | Md (ms) Студијска група | U      | Z      | p       |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|--------|---------|
| T <sub>l</sub>                      | 60                     | 70                     | 993.33                  | 1129.99                 | 1565.0 | -2.364 | p=0.018 |
| T <sub>d</sub>                      | 60                     | 70                     | 1010.00                 | 1158.33                 | 1362.0 | -3.324 | p<0.001 |
| (T <sub>l</sub> +T <sub>d</sub> )/2 | 60                     | 70                     | 1001.66                 | 1129.16                 | 1410.5 | -3.094 | p=0.002 |
| T <sub>l</sub> или T <sub>d</sub>   | 60                     | 70                     | 1030.00                 | 1193.33                 | 1363.5 | -3.317 | p<0.001 |
| T <sub>l</sub> и T <sub>d</sub>     | 120                    | 140                    | 1003.00                 | 1136.66                 | 5860.5 | -4.019 | p<0.001 |

*T<sub>l</sub>–Време контакта леве ноге, T<sub>d</sub>–Време контакта десне ноге, (T<sub>l</sub>+T<sub>d</sub>)/2–Средње време контакта, T<sub>l</sub> или T<sub>d</sub> –Доминантно време контакта, T<sub>l</sub> и T<sub>d</sub>– Укупно доминантно време контакта.*

Статистичка значајност између студијске групе са ДС и контролне групе је доказана за сва мерења у функцији времена. Овим резултатима потврдили смо да је динамички модел мерења због могућности мерења времена контакта са подлогом кориснији од статичког модела у дијагностици ДС. За све испитиване параметре времена контакта стопала са подлогом постоје статистички значајне разлике између испитиваних група. Болесници са дијабетесним стопалом имају дуже време контакта са подлогом посматрајући и кроз средње време контакта, доминантно време контакта за лево или десно стопало и за укупно време контакта за оба стопала у поређењу са контролном групом, што доказује да ове особе имају дуже трајање корака, тј. да се крећу спорије у односу на здраву популацију.

Динамичким тестовима су поред притиска и времена контакта анализирани и вредности интеграла притисак/време. Интеграл притисак/време оба стопала при

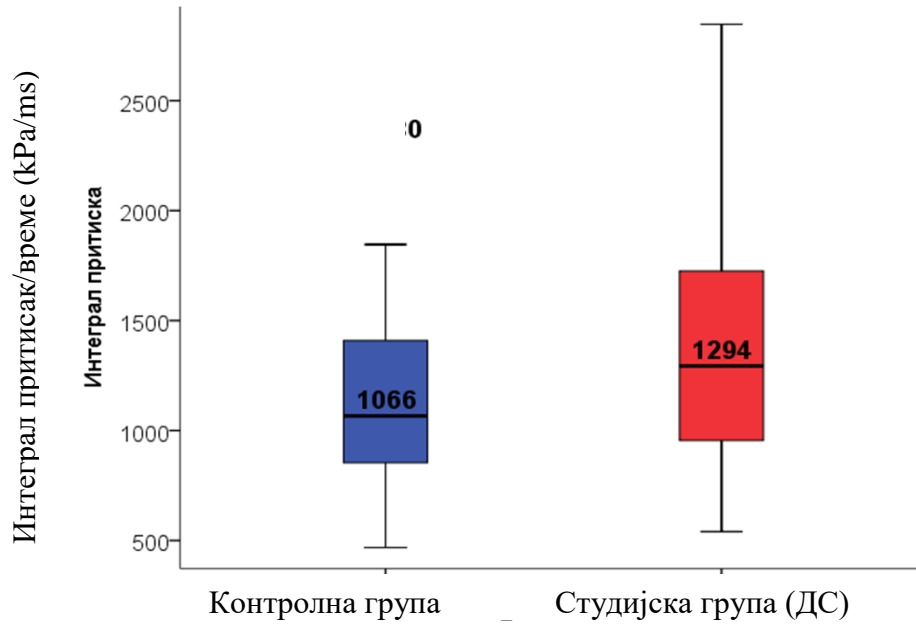
динамичком мерењу (Графикон 12) показао је статистички значајну разлику у средњем интегралу између испитиване групе контролне групе ( $p=0.051$ ).



**Графикон 12.** Средње вредности интеграла притисак/време за оба стопала при динамичком мерењу

Средње вредности интеграла притисак/време болесника са ДС ( $Md=10560$  kPa/ms) биле су значајно веће у односу на средње вредности интеграла притисак/време контролне групе ( $Md=945$  kPa/ms). Добијени резултати указују да је интеграл притисак/време добар показатељ у дијагностици ДС.

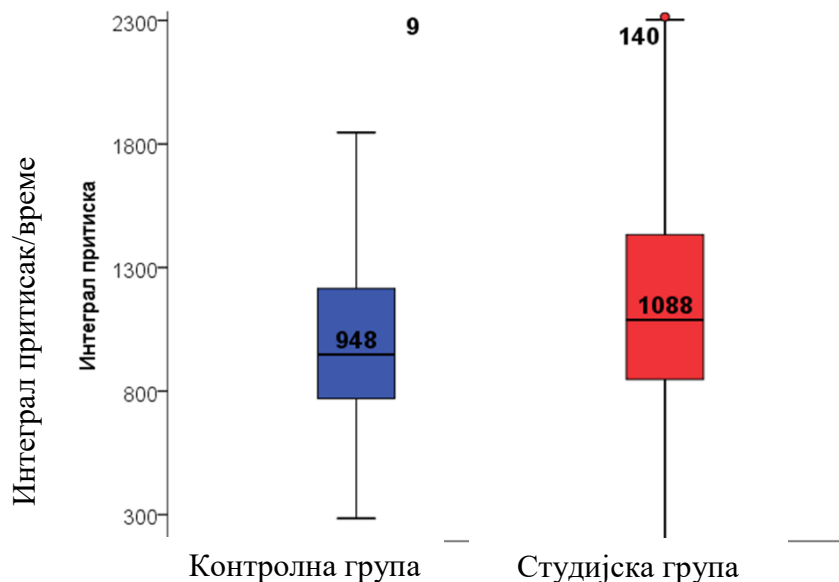
Анализом доминантних интеграла притисак/време сваког испитаника на левом или десном стопалу добијена је статистички значајна разлика ( $p=0.035$ ) за испитанике у са ДС у односу на контролну групу (Графикон 13).



**Графикон 13.** Доминантни интеграл притисак/време при динамичком мерењу

*Mann-Whitney*-евим *U* тестом је показана значајна разлика у доминантном интегралу притисак/време између испитиване групе (Md=1294 kPa/ms, n=70) и контролне групе (Md=1066 kPa/ms, n=60). Потврђено је да су доминантне вредности интеграла притисак/време значајно веће за обе групе у односу на средњу вредност интеграла, што га препоручује као добар показатељ у дијагностици ДС.

Збирне вредности интеграла притисак/време за оба стопала (Графикон 14) су показале значајну разлику ( $p=0.009$ ) између болесника са ДС и контролне групе.



**Графикон 14.** Укупне вредности интеграла притисак/време за оба стопала

Збирни резултати доминантних вредности интеграла притисак/време при динамичком мерењу за свако стопало показали су статистички значајну разлику између испитиваних група. Испитаници са ДС су имали знатно веће вредности доминантног интеграл притисак/време ( $Md=1088$  kPa/ms) у односу на контролну групу ( $Md=948$  kPa/ms).

У Табели 16 приказани су резултати примене *Mann-Whitney*-евог U теста за одређивање разлике интеграла притисак/време при динамичком мерењу.

**Табела 16.** Интеграл притисак/време за оба стопала при динамичком мерењу

| Интеграл притисак/време (kPa/ms) | Контролна група (број мерења) | Студијска група (број мерења) | Контролна група Md | Студијска група Md | U    | Z      | p      |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|------|--------|--------|
| $I_l$                            | 60                            | 70                            | 971.820            | 1088.47            | 1674 | -1.849 | p=0.06 |
| $I_d$                            | 60                            | 70                            | 930.320            | 1097.67            | 1676 | -1.839 | p=0.07 |
| $(I_l+I_d)/2$                    | 60                            | 70                            | 944.770            | 1055.83            | 1652 | -1.953 | p=0.05 |
| $I_l$ или $I_d$                  | 60                            | 70                            | 1066.49            | 1293.72            | 1618 | -2.113 | p=0.03 |
| $I_l + I_d$                      | 120                           | 140                           | 947.695            | 1088.47            | 6698 | -2.616 | p<0.01 |

$I_l$  – Интеграл притисак/време за лево стопало и динамичкот модели мерења,  $I_d$  – Интеграл притисак/време за десно стопало и динамичкот модели мерења,  $(I_l+I_d)/2$  – Средње вредности интеграл притисак време,  $I_l$  или  $I_d$  – Доминантни интеграл притисак време при динамичком моделу мерења притиска,  $I_l+I_d$  – Укупни интеграл притисак време.

Интеграл притисак/време је статистички значајно већи код испитаника у групи са ДС у односу на контролну групу, не само посматран кроз средњу или доминантну вредност већ и у укупним вредностима интеграла притисак/време за оба стопала код свих испитаника. Овај параметар се издвојио као најзначајнији јер повезује два параметра значајна у дијагностици ДС, притисак и време.

Добијени резултати динамичких тестова указују на већи значај времена оптерећења, него на јачину оптерећења. Интеграл притисак/време је статистички значајно већи код

болесника са ДС у односу на контролну групу. Добијена је статистички значајна разлика и за средњу и доминантну вредност, као и за збирне вредности интеграла за оба стопала. Од свих показатеља у динамичком моделу мерења интеграл притисак/време се издвојио као најзначајнији.

#### **4.10. Резултати поређења тестова монофиламентом, статичког и динамичког модела мерења плантарних притисака са клиничким прегледом стопала**

Клинички преглед стопала посматран је као "златни стандард" и поређењем клиничких ентитета на плантарној страни стопала и позитивних налаза статичког, динамичког модела мерења и теста монофиламентом одредили смо у ком проценту постоје подударности за све три методе. При статичком мерењу положај сваког стопала је аутоматски приказан у сантиметрима, а софтвер је израчунавао расподелу притиска за леву и десну ногу, за предњи и задњи део стопала, средњи притисак и максимални притисак. Исто тако су били доступни и алати за мерење углова и удаљености. Упоредили смо налазе у 8 тачака на сваком стопалу односно 16 тачака по испитанику. Исте тачке смо упоређивали и за позитиван налаз монофиламента и максимални притисак при статичком мерењу. Добијени резултати приказани су у Табела 17 и Графикону 15.

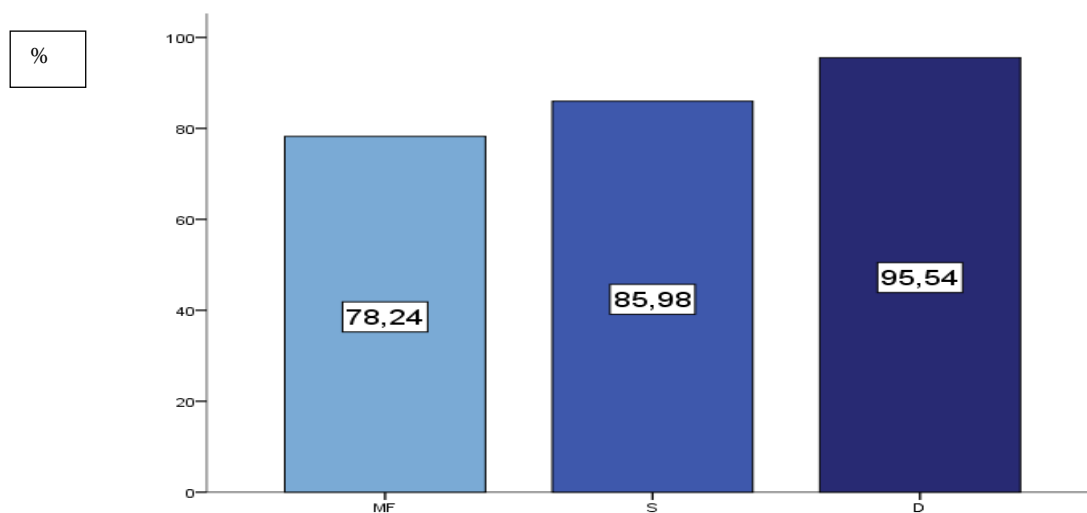
**Табела 17.** Поређење теста монофиламентом, статичког и динамичког модела мерења плантарних притисака

|                     | Монофиламент | Статичко мерење | Динамичко мерење |
|---------------------|--------------|-----------------|------------------|
| Број испитаника     | 130          | 130             | 130              |
| Средња вредност (%) | 78.2402      | 85.9787         | 95.5426          |
| Медијана (%)        | 81.2500      | 87.5000         | 93.7500          |
| Стандардна грешка   | 18.47607     | 12.20248        | 5.36701          |
| Опсег (%)           | 75.00        | 96.25           | 25.00            |
| Минимум (%)         | 25.00        | 3.75            | 75.00            |
| Максимум (%)        | 100.00       | 100.00          | 100.00           |

Приказани су проценти подударних тачака све три методе са клиничким налазом, медијана, стандардна грешка, минимум (најмањи проценат подударања) и максимум (највећи проценат подударања) тестова са златним стандардом-клиничким прегледом.

Резултати су показали највећу подударност у 16 тачака са позитивним налазом код динамичког мерења, најмању стандардну грешку и најужи опсег. Ово чини динамички модел мерења супериорнијим у односу на друга два испитивана метода. Најмањи проценат подударности налаза било је у поређењу са тестом монофиламента.

**Графикон 15.** Резултати поређења тестова монофиламентом, статичког и динамичког модела мерења плантарних притисака са клиничким налазом



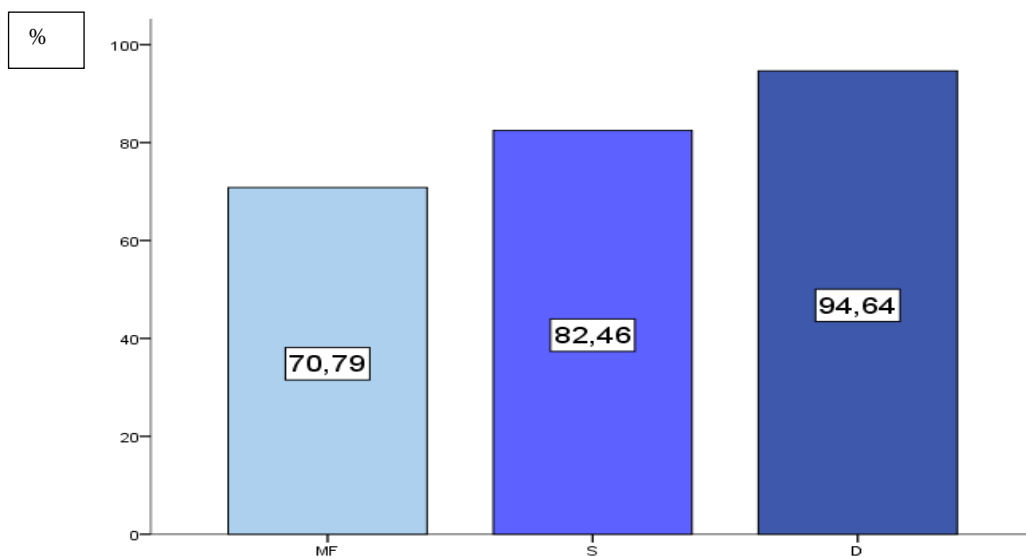
*MF- монофиламент тест S -статичко мерење D-динамичко мерење*

Динамички модел мерења плантарних притисака је показао највећу подударност (95.54%) са клиничким прегледом стопала. Статички модел мерења је имао мању подударност (85.08%), док је тест монофиламентом 78.24% био у корелацији са клиничким прегледом стопала. Добијени резултати корелације су издвојили динамички метод мерења као најзначајнији тест за локализацију трофичких промена и улкуса плантарне стране стопала. Максимални притисак при динамичком моделу мерења је у највећој корелацији са клиничким налазом.

**Табела 18.** Корелације три метода мерења плантарног притиска стопала и клиничког прегледа у студијској групи са ДС (n=70)

|                     | Монофиламент | Статичко мерење | Динамичко мерење |
|---------------------|--------------|-----------------|------------------|
| Средња вредност (%) | 70.792       | 82.464          | 94.642           |
| Медијана (%)        | 75.000       | 87.500          | 93.750           |
| Стандардна грешка   | 16.984       | 14.218          | 6.139            |
| Опсег (%)           | 75.00        | 96.25           | 25.00            |
| Минимум (%)         | 25.00        | 3.75            | 75.00            |
| Максимум (%)        | 100.00       | 100.00          | 100.00           |

Динамичко мерење је 94.64% у корелацији са трофичким улцерацијама у истим тачкама на плантарној страни стопала. Статички модел мерења је показао подударност од 82.46%, а тест монофиламентом подударност од 70.79% са клиничким налазом у испитиваним тачкама (Табела 18).



*MF- монофиламент тест S -статичко мерење D-динамичко мерење*

**Графикон 16.** Корелација теста монофиламентом, статичког и динамичког модела мерења у студијској групи са дијабетесним стопалом

Корелација измереног максималног притиска при динамичком моделу мерења је 94.64%, при статичком мерењу 82.46%, а код теста монофиламентом корелација је 70.79% са резултатима клиничког прегледа.

При анализирању корелације испитивана су три метода: тест монофиламентом, статички модел мерења и динамички модел мерења са налазом клиничког прегледа плантарне стране стопала код особа оболелих од дијабетеса. Добијени резултати су показали да је највиши притисак у испитиваним тачкама забележен динамичким моделом мерења. У 94.64% постоји корелација са микролезијама у истим тачкама на плантарној страни стопала. При статичком моделу мерења плантарних притисака, највиши притисци у испитиваним тачкама су били у корелацији од 82.46% са клиничким променама на плантарној страни стопала, док је тест монофиламентом имао подударности са клиничким налазом у испитиваним тачкама од 70.79%.

Овакви резултати указују да је најпрецизнији динамички модел мерења за предикцију микро и макролезија и код болесника са ДС, нешто мањи значај има статички модел мерења, а најмањи значај за предикцију места настанка микролезија на стопалу показао је тест монофиламентом.

#### **4.11. "ROC" анализа свих параметара обе ноге истовремено**

Као место највеће учесталости промена на стопалу анализирана је тачка у пројекцији главице III метатарзалне кости на оба стопала. Од испитиваних 260 тачака у 83 тачке верификована је промена на кожи у виду микролезија. У 177 тачака нису постојале микролезије (Табела 19).

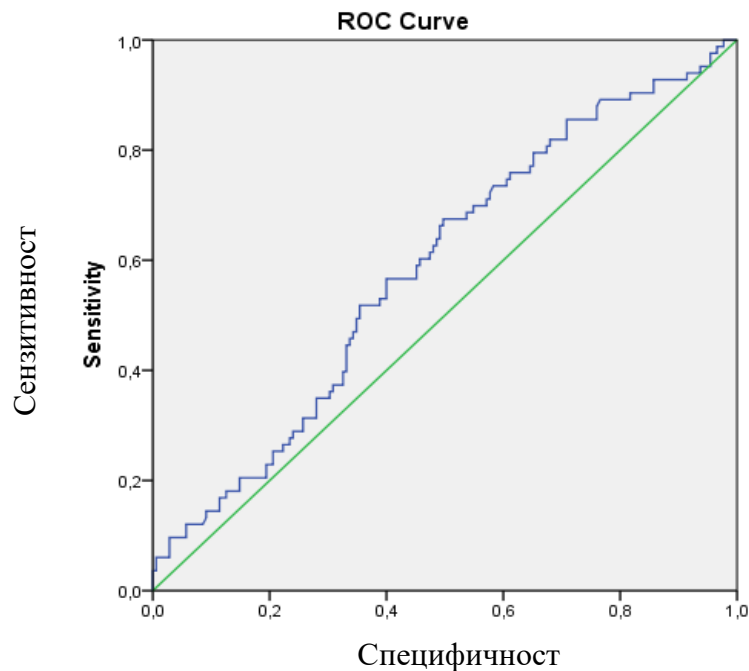
**Табела 19.** Учесталост микро и макролезија на плантарној страни стопала у пројекцији главе III метатарзалне кости

| <b>Златни стандард</b> | <b>N (260)</b> |
|------------------------|----------------|
| <b>Позитиван</b>       | 83             |
| <b>Негативан</b>       | 177            |



#### 4.11.1. "ROC" анализа средњег максималног притиска оба стопала у пројекцији III MT кости при статичком мерењу

Резултати анализе средњих максималних притисака оба стопала у пројекцији III MT кости при статичком мерењу су приказани на Графикону 17 и Табели 20.



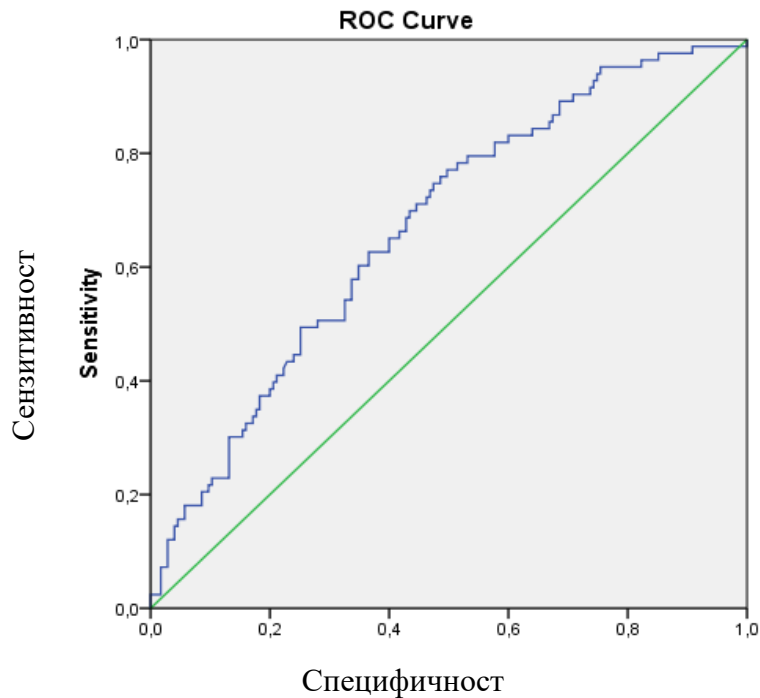
**Графикон 17.** "ROC" крива средњег максималног притиска при статичком мерењу

Тестирањем значајности вредности појединачних површина испод кривих показано је да површина испод криве за средњи максимални притисак при статичком мерењу износи 0.585, сензитивност 56.6%, специфичност 60.0% и статистичка значајност  $p=0.027$ .

#### 4.11.2. "ROC" анализа средњег максималног притиска на оба стопала у пределу III MT кости при динамичком моделу мерења

Анализом средњих максималних притисака на оба стопала у пределу III MT кости при динамичком моделу мерења добијена је површина испод криве (AUC) 0.67. Сензитивност теста износи 62.7%, специфичност 63.4%, а статистичка значајност показује високе вредности ( $p<0.001$ ) Добијена гранична вредност за средњи максимални притисак у

пределу пројекције III МТ кости при динамичком моделу мерења износи 70.655 кРа. Резултати су приказани на Графикону 18 и Табели 19.

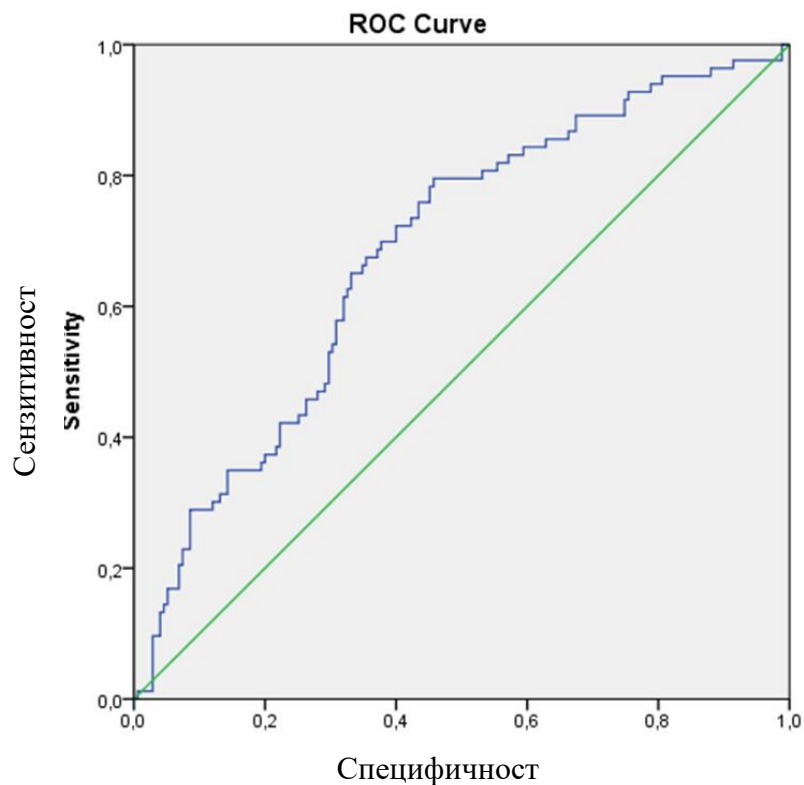


**Графикон 18.** "ROC" анализа средњег максималног притиска на оба стопала у пределу III МТ кости при динамичком моделу мерења

Тестирањем значајности вредности површине испод криве за средњи максимални притисак при динамичком мерењу показано је да је површина испод криве, AUC 0.67. Сензитивност теста износи 62.7%, специфичност 63.4%, а статистичка значајност  $p < 0.001$ .

4.11.3. "ROC" анализа времена контакта за оба стопала у пределу III МТ кости при динамичком мерењу

Анализом времена контакта за оба стопала у пределу пројекције III МТ кости при динамичком моделу мерења добијена је површина испод криве AUC 0.68 са високом статистичком значајношћу ( $p < 0.001$ ) (SE 0.035 95% CI 0.614-0.751). Сензитивност теста износи 67.5% а специфичност 64.6%. Добијена је гранична вредност за време контакта у пределу пројекције III МТ кости при динамичком моделу мерења износи 186.76 m/s (Графикон 19 и Табела 20).

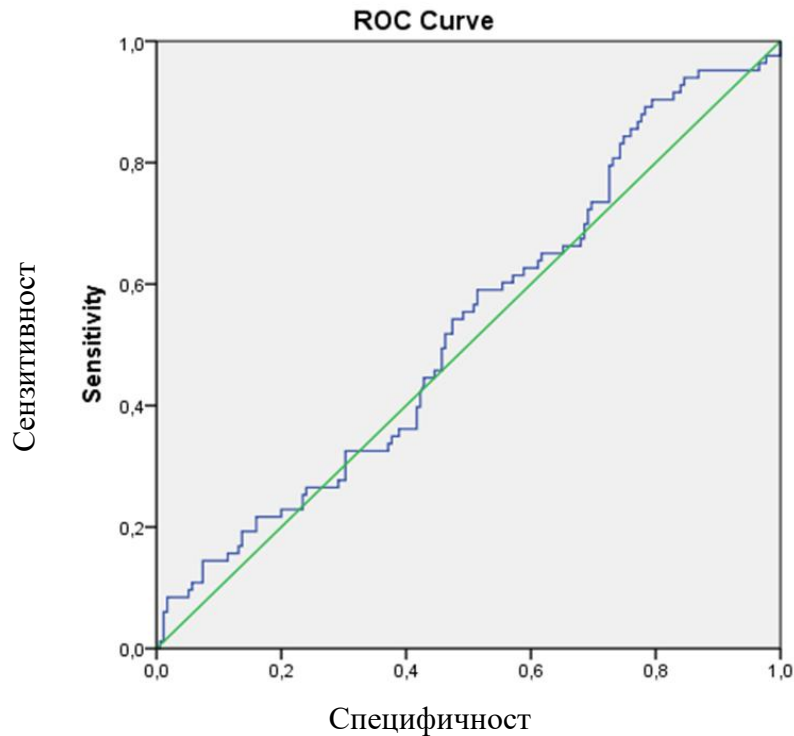


**Графикон 19.** "ROC" крива за време контакта за оба стопала при динамичком моделу мерења

Тестирањем значајности вредности површине испод криве за време контакта при динамичком мерењу показано је да је површина испод криве (AUC) 0.68 са високом статистичком значајношћу  $p < 0.001$  (SE 0.035 95% CI 0.614-0.751). Сензитивност теста износи 67.5%, а специфичност 64.6%.

#### 4.11.4. "ROC" анализа максималног притиска у пределу III МТ кости при статичком мерењу

"ROC" анализа максималних средњих притисака при статичком моделу мерења приказана је на Графикону 20 и Табели 20.



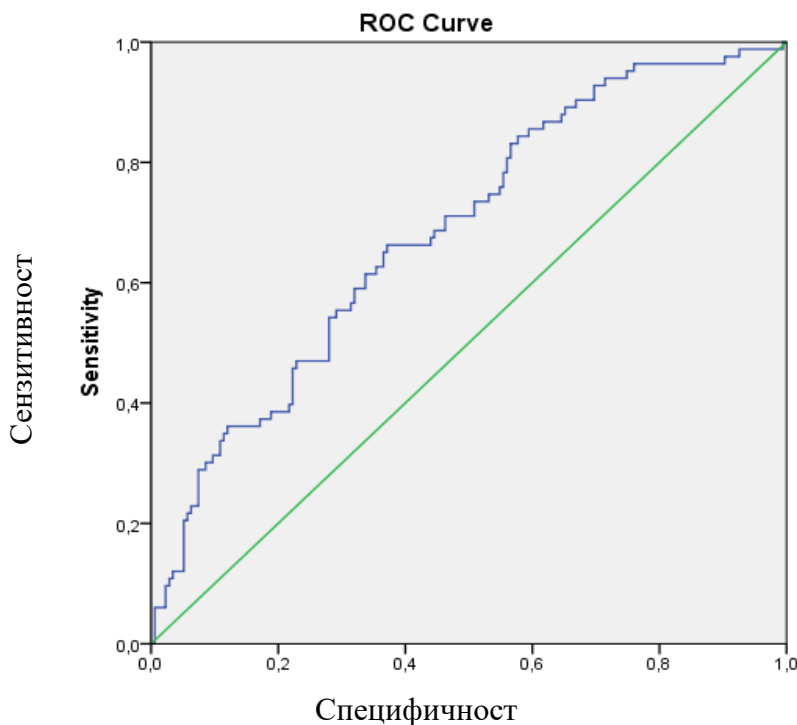
**Графикон 20.** "ROC" крива за максимални притисак у пределу III МТ кости при статичком мерењу

Површина испод криве (AUC) износи 0.530, сензитивност теста је мала (56.6%), као и специфичност теста (60.0%), тако да тест нема добре тест карактеристике за одређивање предликеционог места за настанак улкуса ДС. ( $p > 0,05$ )

#### 4.11.5. "ROC" анализа интеграла притисак/време у пројекцији III МТ кости за оба стопала при динамичком мерењу

Анализом интеграла притисак/време у пројекцији III МТ кости за оба стопала при динамичком мерењу добијена висока статистичка значајност ( $p < 0.001$ ). Гранична вредност

за време контакта у пределу пројекције III MT кости при динамичком моделу мерења износи 751.43 kPa/s што је и приказано на Графикону 21.



**Графикон 21.** "ROC" анализа интеграла притисак/време у пројекцији III MT кости за оба стопала при динамичком мерењу

"ROC" крива интеграла притисак/време у пројекцији III MT кости за оба стопала при динамичком мерењу показује вредност површине испод криве од 0.686, сензитивност теста 66.3%, а специфичност 62.9%. Статистичка значајност је висока ( $p < 0.001$ ).

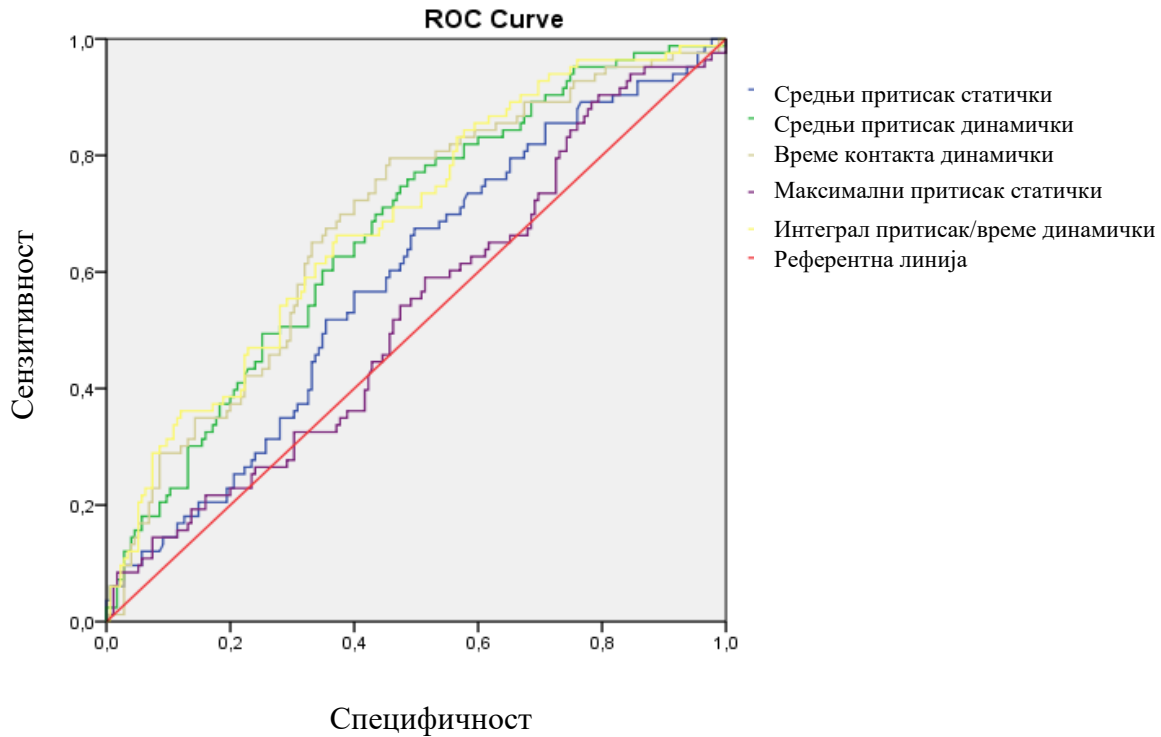
Анализиране су површине испод криве има за: средњи максимални притисак у пројекцији III MT кости на оба стопала при статичком мерењу, средњи максимални притисак у пројекцији III MT кости на оба стопала при динамичком мерењу, време контакта у пределу пројекције III MT кости на оба стопала при динамичком мерењу и максимални притисак у пројекцији III MT оба стопала при динамичком мерењу и интеграл притисак/време у пројекцији III MT кости при динамичком моделу мерења, интеграл притисак/време (Табела 20). Највећа вредност површине испод криве добијена је за интеграл притисак/време (0.686), због чега се интеграл притисак/време квалификује као

најзначајнији показатељ у динамичком моделу мерења у предикцији места могућег настанка улкуса. После интеграла највећу површину испод криве заузима време контакта са подлогом (AUC 0.683), максимални средњи притисак у пројекцији III МТ кости при динамичком моделу мерења (AUC 0.670). Најнижу вредност за површину испод криве има максимални притисак при динамичком мерењу (AUC 0.530), док средњи максимални притисак при статичком мерењу (AUC 0.585) са има статистичку значајност. Ови параметри су добри показатељи предилекционих места за настанак улкуса у ДС.

**Табела 20.** Површине испод кривих за најважније параметре динамичког и статичког модела мерења

| Испитивани параметри  | AUC   | Стандардна грешка | p      | Интервал поверења 95% |               |
|---|-------|-------------------|--------|-----------------------|---------------|
|   |       |                   |        | доња граница          | горња граница |
| Средњи максимални притисак у пројекцији III МТ на оба стопала при статичком мерењу        | 0.585 | 0.037             | 0.027  | 0.512                 | 0.659         |
| Средњи максимални притисак у пројекцији III МТ кости на оба стопала при динамичком мерењу | 0.670 | 0.035             | <0.001 | 0.601                 | 0.739         |
| Време контакта у пределу пројекције III МТ кости на оба стопала при динамичком мерењу     | 0.683 | 0.035             | <0.001 | 0.614                 | 0.751         |
| Максимални притисак у пројекцији III МТ оба стопала при статичком мерењу                  | 0.530 | 0.038             | >0.05  | 0.455                 | 0.605         |
| Интеграл притисак/време у пројекцији III МТ кости при динамичком моделу мерења            | 0.686 | 0.035             | <0.001 | 0.618                 | 0.754         |

У Табели 20 приказани су резултати анализе према којима је највећу површину испод криве заузима интеграл притисак/време који је по својим карактеристикама најбољи предикциони показатељ за настанак улкуса у пројекцији III МТ кости.



**Графикон 22.** Приказ значајних "ROC" кривих у детекцији дијабетесног стопала

Параметри при динамичком моделу мерења у пројекцији III МТ кости за оба стопала. Највећу површину испод криве 0.686 има интеграл притисак/време, време контакта са подлогом има површину испод криве 0.683, максимални притисак у датој тачки при динамичком моделу мерења 0.670, средњи максимални притисак при статичком мерењу 0.585, а максимални притисак у пројекцији III МТ при статичком мерењу 0.530.

## 5. ДИСКУСИЈА

---

Појава улкуса стопала код оболелих од ДМ је и даље веома учестала упркос многим дијагностичким методама и превентивним мерама које се предузимају последњих деценија. Поред тога то је компликација ДМ која може упркос лечењу да доведе до ампутације екстремитета [2,91]. Чак и благи до умерени случајеви повезани су са значајним трошковима здравствене заштите [92, 93].

Етиологија ДС је мултифакторијална. Повећан плантарни притисак је значајан предикциони фактор, али његова етиологија код оболелих од ДМ још увек није у потпуности разјашњена [94]. Крајем прошлог века многи исраживачи су испитивали повезаност плантарног притиска и појаве улцерација. [95, 96]. Досадашње студије су доказале да је плантарни притисак код особа са улкусима на стопалима значајно већи у односу на притисак код оболелих од ДМ без улкуса. У студији у којој је испитиван значај повећаног плантарног притиска код особа у стању преддијабетеса у односу на здраву популацију добијени су резултати који су указали да је плантарни притисак код особа у преддијабетесу повећан готово исто као и код оболелих од ДМ [97, 98].

Педобарографија је проучавање плантарног притиска тј. поља притиска који делује између плантарне површине стопала и површине подлоге [99, 100]. Израз "педобарографија" произилази из латинске речи "*pedes*"-стопало и грчке речи "*baros*"-тежина, притисак. Користи се најчешће за биомеханичку анализу кретања и положаја тела, а у клиничкој примени и код улкуса стопала оболелих од ДМ [101, 102].

У последњој деценији развијене су различите методе за одређивање плантарних притисака. Прва педобарографска студија објављена 1882. године и користила је гуму и мастило да би забележила притиске стопала [103, 104]. Почетком прошлог века спроведене су многе студије [105,106], али тек развојем рачунара и њиховом широком применом развијају се и електронски апарати који омогућавају да педобарографија уђе у рутинску клиничку употребу [107, 108]. Сада се метода бароподометрије са различитим инструментима широко користи за процену и корекцију различитих биомеханичких и неуропатских поремећаја [109, 110].



И наши резултати су показали да је платарни притисак оболелих са ДС знатно виши посебно при динамичком моделу мерења у односу на здраву популацију (Табела 14). Резултати средњих и максималних вредности плантарних притисака показали су да постоје статистички значајне разлике при динамичком моделу мерења. Поред повећаног плантарног притиска ДПН је један од првих установљених предиктивних фактора за настанак ДС [111, 112]. У нашем истраживању упоређивали смо групу оболелих од ДМ са синдромом дијабетесног стопала и са раније дијагностикованом ДПН са контролном групом здравих особа. У контролној групи испитаника жене су чиниле 73.3% (44/60), док их је у групи са ДС било 51.4% (36/70). Ови резултати, нису у сагласности са ранијим студијама у којима су компликације на стопалима оболелих од ДМ биле чешће код особа мушког пола. Једна од студија која је рађена у Аустралији је испитивала поред карактеристика, локализације и класификације улкуса и социо-економски статус болесника са ДС. У испитиваној групи имали су доминатно мушкарце са дугим стажом болести, слично као и у другој ретроспективној студији у којој је учествовало 181 испитаника од чега су 61.3% били болесници мушког пола [113]. У нашој студији од укупног броја мушкараца већи проценат је имао ДС него што је то било присутно код жена (Графикон 1).

Старосна доб наших испитаника је у корелацији са старосним групама у другим истраживањима. Просечна старост испитаника у обе групе износила је  $54.56 \pm 14.22$  године, а просечна дужина трајања дијабетеса у групи са ДС, била је  $13.86 \pm 7.85$  година.

Преваленца дијабетеса расте са годинама старости и свој врхунац достиже између 60-74 године. У исто време расте и преваленца повећане телесне масе, тј. гојазности. Подаци за Сједињене Америчке Државе говоре да је пораст у телесној маси драстичан у последњих 50 година, и да се очекује да ће у наредне две године преваленца за тешку гојазност бити у изразитом порасту [114]. Имајући у виду генерације гојазне деце и адолесцената процењује се да ће 2030. године у Америци бити 65 милиона гојазних више него што их је било 2010. године, а да ће 24 милиона бити старосне доби око 60 година, са повећаним ризиком како за ДМ тако и за рани развој хроничних компликација [115]. Досадашња истраживања су показала да оболели од ДМ код којих болест траје дуже од 10 година имају и 17 пута већи ризик од ампутација доњих екстремитета [116, 117]. Демографске

карактеристике наше испитиване групе по питању старости и пола су у корелацији са до сада познатим подацима из ранијих истраживања [118], а исто тако и са резултатима који указују да је највећи утицај телесне масе на појаву компликација ДМ код особа око 65. године живота и код оба пола. Студије које су се бавиле поремећајима у телесној маси показале су да жене које имају ВМІ од 25 до 29 kg/m<sup>2</sup> и припадају групи предгојазних имају повећан ризик од хроничних компликација ДМ. Код оба пола када је ВМІ већи од 30 kg/m<sup>2</sup> (посебно код мушкарца са ВМІ већим од 27.5 kg/m<sup>2</sup>) ризик за настанак свих компликација се повећава за 168%,и да мушкарци имају већи ризик од жена за хроничне компликације ДМ на доњим екстремитетима [119]. У нашој студији ВМІ се издвојио као значајан антропометријски параметар, мада је према својој валидности у односу на метаболичке параметре имао најмању површину испод криве, са интервалом поверења 25 kg/m<sup>2</sup>. То указује на потребу за строжијим критеријумима за индекс телесне масе код особа са ДС, сагласно са досадашњим студијама које су показале да се са смањењем телесне масе смањује кардиоваскуларни и кардиометаболички ризик [120]. У овом истраживању бавили смо се и проценом валидности метаболичких и антропометријских параметара као предиктора настанка ДС.

Због мултидисциплинарног приступа овом проблему у досадашњим истраживањима селективно су испитивани појединачни могући фактори ризика, али због нестандардизованих инструмената коришћених у методологијама нема постигнутих концензуса везаних за превенцију ДС на нивоу Светске здравствене организације [121]. Наши резултати су показали да се HbA1c издваја као један од значајних метаболичких параметара и независан предиктор ДС, што и јесте у складу и са резултатима других студија [122]. Интервал поверења за HbA1c према нашим резултатима износи 6.3%, просечна вредност HbA1c у групи ДС била је 7.48±1.33% са значајном статистичком разликом (p<0.001) у односу на контролну групу (Табела 2). Добијена гранична вредност од 6.3% је нижа од вредности која је препоручена према АДА критеријумима за HbA1c ≥6.5%, као и препоручених вредности HbA1c 7.0% према ЕАСД критеријумима [123]. Када је HbA1c ≥6.5% већи проценат ове вредности се односи на ППГ. Ако се узме у обзир да је нагло повећање гликемије узрок оксидативног стреса и ендотелне дисфункције која доводи до хроничних компликација ДМ, тада ППГ добија посебно на значају. Према АДА препорукама гранична вредност за ППГ је виша и износи 11.1 mmol/l. Анализом резултата

студија (енг. *DECODE European*) [123] постпрандијалној гликемији је дата предност у значајности предиктивне вредности за хроничне компликације у односу на гликемију наштину. Резултати нашег истраживања показали су значај и нижих вредност ППГ у односу на ове препоруке. Вредност гликемије од 7.0 mmol/l коју смо добили у нашој студији је ближа вредностима за стање предиабетеса према АДА критеријумима. У односу на ППГ гликемију у нашој студији добили смо већу површину испод криве за вредност гликемије наштину (ГН). Ова три параметра: ГН, HbA1c и ППГ, чине три најважнија терапијска циља за оптималну гликемијску контролу. Експерти за дијагностику и класификацију ДМ дефинисали су критеријуме за поремећај ГН (енг. IFG) од 5.6-6.9 mmol/l. Светска здравствена организација дефинисала је интервал поверења до 6.1 mmol/l, према АДА критеријумима препоручена ГН је 6.5 mmol/l, а према критеријумима ЕАСД препоручена вредност ГН је до 7.0 mmol/l. У нашим резултатима, интервал поверења за ГН износио је до 6.3 mmol/l, што наводи да би за превенцију ДС било неопходно знатно раније започети лечење, посебно ГН –према досадашњим критеријума још у фази предиабетеса [124]. Осим параметара за гликорегулацију као значајан метаболички предиктор ДС у нашој студији добили смо и LDL холестерол. Добијене вредности су у сагласности са резултатима у МРФИТ (енг. *Framinghamskoj Heart Study, Multiple Risk factor Intervention Trial*) где је од највећег значаја као фактор ризика препознат повишен LDL, уз ГН и ППГ [125]. Према тренутно важећим водичима за превенцију коронарне болести код оболелих од ДМ повећан LDL је примарни циљ у терапији дислипидемија. Циљне вредности LDL су 2.6 mmol/l код особа са ниским кардиоваскуларним ризиком, односно 1.8 mmol/l код болесника са високим кардиоваскуларним ризиком и ДМ. У нашим резултатима значај LDLx у предикцији дијабетесног стопала је испред значаја BMI. Интервал поверења у нашим резултатима за LDLx је 4.39 mmol/l. Ослањајући се на АДА критеријуме, раније студије су показале да само 58.5% болесника током лечења достигне циљну вредност LDL, док 7.2% постигне циљну вредности и за LDL и за HbA1c истовремено [126]. Свему предходно наведеном иде у прилог и да лечење дислипидемије код особа са ДМ треба започети рано, од самог почетка ДМ. Према нашим резултатима потребни су поред лечења хипергликемије и строжији критеријуми за почетак корекције дислипидемије у предикцији ДС него они који су препоручени за особе са већ постојећим значајним коморбидитетима и компликацијама

ДМ. Пратили смо и модалитете лечења дијабетеса наших испитаника. У испитиваној групи највећи број болесника, 26 (37.15%) био је на интензивираој инсулинској терапији (Графикон 3), што и није задовољавајући резултат имајући у виду дужину трајања болести и старост испитаника. Према препорукама произашлим још из УКПС (енг. *UK Prospective Diabetes Study*) студије [127, 128] очекивао би се већи проценат пацијента на инсулинској терапији. Тренутни препоручени приступ у лечењу ДМ и даље се доминантно фокусира само на смањење концентрације гликозе у плазми [129, 130, 131]. У раду *Muhammad Abdul-Ghanii u Ralph A. DeFronzo* [132] наводи се да није изненађујуће што постојеће смернице за лечење ДМ не резултирају одржавањем задовољавајуће ниског HbA1c јер се концепт лечења не заснива на патофизиолошким механизмима. Стога они препоручују да се примене савремени концепти у лечењу ДМ који се односе на терапију засновану на патофизиолошкој основи. Предлаже се увођење агониста за рецепторе глукагону сличног пептида 1 (GLP-1 RAs), у прву линију терапије за ДМ тип 2, јер се њима исправљају шест од осам компоненти октета метаболичког синдрома, спречавају и обнављају прогресивно пропадање  $\beta$ -ћелија, доводе до смањења HbA1c и смањују кардиоваскуларни ризик [133]. Свакако би примена овог вида терапије била од користи и код наших пацијента посебно имајући у виду и повећан индекс телесне масе.

Поред високог ВМІ испитаници су имали велику учесталост других коморбидитета, посебно кардиоваскуларне болести (КВБ). У групи са ДС 17.14% (12/70) особа је већ прележало срчани удар, што је 92.3% особа са историјом срчаног удара у обе групе испитаника. У групи са ДС, макроангиопатске компликације у виду ранијег можданог удара имало је 2 испитаника, односно 66.7% особа у односу на укупан број особа које су раније имале мождани удар. Познато је да је стопа морбидитета и смрти изазване КВБ 2-4 пута већа код болесника са дијабетесом типа 2 него код оних који немају дијабетес. Различите студије указују на то да су улкуси на стопалима код болесника са дијабетесом предиктори веће смртности, те је смртност у тој групи два пута већа него код болесника без улцерације стопала [134]. У студији коју су спровели Pinto и сарадници приказано је да је присуство дијабетесног стопала значајни фактор кардиоваскуларног ризика, субклиничких маркера кардиоваскуларних болести, као и претходних и нових кардиоваскуларних и цереброваскуларних догађаја код оболелих од ДМ [135]. Добијени резултати су сагласни ранијим сазнањима о високој стопи морбидитета и морталитета код

болесника са ДМ и ампутацијама, јер је главни узрок смрти код болесника са дијабетесом био и остао болест коронарних артерија [136, 137]. Мада су неуропатија и деформитети стопала предиспонирајући фактори за појаву улкуса, они сами по себи директно не узрокују појаву улкуса [138]. Улкус се јавља тек када се догоди траума на стопалу, због чега су истраживања усмерена на предикцију улкуса довела до закључка да је најбољи начин за спречавање трауме дијагностиковање неуропатије и одређивање нивоа плантарног притиска [139]. Резултати које смо ми добили испитивањем вибрационог сензибилитета показали су статистички значајну разлику између групе са дијабетесним стопалом у односу на контролну групу ( $p < 0.001$ ). У групи са ДС 40% испитаника је имало очуван сензибилитет, 52.89% скраћен и 7.11% угашен вибрациони сензибилитет, тако да смо добили статистички високо значајну разлику између испитиване и контролне групе у дистрибуцији учесталости према исходима очуваности сензибилитета ( $p < 0.001$ ). Како је повећани плантарни притисак рано препознат као значајан фактор ризика за улцерацију код болесника са ДМ [140,141,142], прилагођена обућа и ортопедска обућа развијани су као средства за спречавање настанка улцерација и персонализована терапија [143].

Један од важних фактора у превенцији настанка улкуса код оболелих од ДМ јесте и едукација болесника о самој природи болести, о значају спровођења самоконтроле гликемије, правилног узимања терапије и физичкој активности, као и о значају ношења одговарајуће обуће и посебно значају личне хигијене стопала. Поред информисања болесника, лекари опште праксе могу да виде иницијалне лезије на стопалима, због чега морају да имају на уму потребу за прегледом стопала у циљу дијагностике и превенције ове компликације ДМ. Искуства формирања специјализованих мултидисциплинарних клиника у свету показала су да је постојање оваквих установа омогућило смањење броја ампутација за 50% [144].

Нашом студијом у испитивању неге стопала добили смо статистички значајну разлику између испитиваних група (Графикон 4). Дневну негу стопала спроводило је 27 испитаника (38.57%) са ДС, исти проценат испитаника је неговало стопала једном недељно, док је 16 испитаника (22.86%) у истој групи спроводило негу једном месечно. Ови резултати су показали значајну статистичку разлику испитиване групе у односу на здраву популацију ( $p = 0.006$ ). Осим адекватне хигијене стопала правилан избор обуће

такође је од великог значаја, што имплицира да је посебан вид образовања пацијентата неопходан и у нашој средини. Искуства других истраживања указују да су дужина трајања дијабетеса и ДПН, као и у нашој студији удружени са већим бројем микролезија на стопалима код оболелих од ДМ [145, 146].

Плантарни притисак је по дефиницији дејство силе на површину у јединици времена коју остварује плантарна страна стопала на подлогу, а последица повећаног плантарног притиска су и микролезје на плантарној страни стопала, а посебно присуство клавуса. За одређивање нивоа плантарних притисака користе се уређаји који се деле на: платформе или плоче и на улошке за ципеле. Основна технологија је разноврсна, у распону од пиезоелектричних низова сензора до рефракције светлости [147], али коначни облик података који генеришу све модерне технологије је 2Д или 3Д слика или 2Д временска серија слика притисака који делују под подлогом свода стопала. Из ових података постоји могућност израчунавања и других варијабли.

Платформа коју смо користили у нашем истраживању је *Footwork pro* платформа која користи капацитивне сензоре који су прецизнији и издржљивији од резистивних сензора. Предност плоче оваквог типа је и та што се калибрација 4096 сензора ради током производње и након тога није више потребна. Капацитивни сензор мери прави притисак, тачно и независно од телесне масе пацијента. Већина резистивних платформи користи софтвер за израчунавање притиска одређујући притисак између пацијента и површине његових стопала што заправо представља израчунавање, а не мерење [148]. Просторне и временске резолуције слика генерисане комерцијалним педобарографским системима крећу се од 3 до 10 mm, и од 25 до 500 Hz, респективно. Резолуција слике је ограничена сензорском технологијом. Такве резолуције дају контактну површину од око 500 сензора [9]. За сваки корак се снима приближно 150 000 вредности притиска, у зависности од спецификација хардвера [149]. Слично платформама притисака, платформе силе могу бити скупе; стога, још једна, јефтинија процедура мерења која се користи у комбинацији са платформом силе је процена стопе. Отисци стопала могу се користити за мерење површине ткива стопала која ступи у контакт са подлогом. Старије методе, као што су мастило и папирна педографија, могле су да мере само подручје средњег положаја (потпуну тежину) са ограниченом прецизношћу. Нова електронска педографија може

прецизно да мери тачку средње величине [150]. *Fascione M* сар. користили су отиске у својој студији како би утврдили разлике у варијабилности међу појединачним оптерећењима [151]. Тридесет испитаника прошло је преко електронског педрографског система који мери и силу и отиске сваке особе. Утврдили су да је повећање површине за отисак повезано са повећањем оптерећења заједно са другим кинетичким варијаблама [151].

Платформа FOOTWORK PRO, коју смо ми користили у овој студији, има активну површину плоче 490 x 490 mm, величина сензора је 7.6x7.6 mm, калибрација је 100% дигитална, дебљина плоче је 4 mm, тип сензора је капацитивни, а распон притиска: 10 kPa/1200 kPa и укупна величина апарата је 645x520x25 mm. За разлику од других уређаја за мерење притиска, FOOTWORK PRO не захтева рекалибрацију или замену слојева осетљивих на притисак, због чега смо изабрали овој апарат за испитивање. Последњих деценија двадесетог века број истраживања која су се бавила плантарним притиском се повећавао. *Bennetts* и сар. су својим истраживањем скренули пажњу да постоје разлике између типова стопала и биомеханике стопала, што доводи до разлика у расподели притиска међу регионима истог стопала [152,153]. Вођени њиховим приступом *Deschamps* и сар. су покушали да направе "стратификацију пацијената на основу њихове хомогености шаблона (биомеханички приступ)" у нади да је то приступ којим могу да се избегну варијације унутар патофизиолошке групе [154], али само такав приступ није био довољан. Одређивали смо и учесталост појединих деформитета стопала и добили да је најучесталији био деформитет прстију у облику чекића (Табела 9). Деформитет прстију у облику чекића настаје тако што денервација омогућава опозиционим мишићима да савијају интерфалангеалне и проширују метатарзално-фалангеалне зглобове на прстима, што за последицу има деформитет прстију у облику чекића. Добијени резултати су у корелацији са резултатима студија, коју су спровели *Wearing*, и сар. [155]. И други истраживачи су користили платформе у жељи да класификују деформитете стопала који доводе по повећаног плантарног притиска. Једну од значајнијих студија спровели су *Mueller* и сар. [156]. Они су користећи бароподограф објавили резултате да одређени деформитети, а посебно деформитет прстију у облику чекића, као што смо и ми доказали, доводе до повећаног плантарног притиска код оболелих од ДМ [157].

Оболели од ДМ се суочавају и са посебним променама на кожи. Појава клавуса заједно са деформитетом у виду чекића среће се код великог броја пацијената са дијабетесом, [158] и може бити рани знак повећаног ризика за појаву улцерације стопала [159]. Учесталост клавуса код оболелих од ДМ креће се од 12 % до 56% процената у различитим студијама [160, 161], тако да и резултати промена на кожи које смо регистровали код наших пацијената (Табела 11.) нису изненађење обзиром да су све особе у испитиваној групи са ДМ имале неуропатско стопало.

Lawrence и сарадници су у свом истраживању показали ROC анализом да је повећан плантарни притисак важан фактор ризика за ДС, али не и довољан као самостални инструмент за предикцију улкуса [162]. Идентификација и квантификација плантарних притисака важна је компонента у откривању ризика па и лечењу пацијената пре, али и након настанка улкуса [163], због чега су се инструменти и методе мерења плантарног притиска временом све више усавршавали. Од проналаска платформи на којима је првенствено испитивана биомеханика стопала, [164], прихваћен је протокол три корака, који смо и ми користили у нашем истраживању [165]. У нашој студији је забележена статистички значајна разлика у дужини контакта стопала са подлогом код особа са ДС у односу на испитанике у контролној групи. Из свега до сада наведеног јасно је да је идентификација оптималног плантарног притиска важан део инструмента за стратификацију пацијената, као и дужина трајања притиска односно комбинација повећаног плантарног притиска и сталног цикличног понављања, што је добијено у овој студији, је од највећег значаја у предикцији настанка улкуса.

На тржишту су тренутно доступни различити системи сензора притиска, а истраживања се континуирано спроводе на побољшању и развоју нових система, како би се задовољиле све веће потребе велике корисничке базе [166]. Постоје мале варијације у природи сензора притиска који се користе у комерцијално доступним системима али сви имају предности и мане у својој примени. Сви ови сензори имају заједничку карактеристику да производе електричне сигнале пропорционално вертикалним силама које делују на појединачни сензор када површина стопала ступа у контакт с подлогом [167, 168]. Најчешћи сензори притиска су: капацитивни, пизоелектрични, пизорезистивни и резистивни сензори [169]. Платформски систем какав смо и ми користили се састоји од великог броја сензора



распоређених у матричној формацији и углавном нуде високу просторну резолуцију за мерење притиска [170]. Раније је употреба ових платформних система обично била ограничена на истраживања унутар наменских лабораторијских простора. Услед тога, постоје ограничења у односу на врсту истраживања која се могу извести помоћу овог система [171]. Софтвери за мерење плантарног притика код оваквих апарата могу да препознају 20 анатомских локација оба стопала [172]. Ове локације мерења плантарног притиска укључују: површину палца, од главе прве до пете метатарзалне кости, средњи део стопала и спољашњу и унутрашњу страну стопала. Резултати мерења су: максимални притисак, средњи притисак, интеграл притисак/време и време контакта са површином [173].

Бароподометри су електронски уређаји који могу пружити директну квантитативну меру плантарног притиска. Армстронг и сар. су вршили испитивање да би се утврдило да ли постоји праг који може предвидети дијабетесне улцерације [20]. Још 1985. године спроведена је студија у којој су испитивана статичка и динамичка мерења притиска стопала код три групе испитаника: прву групу су чинили оболели од дијабетеса који су имали дијабетесну полинеуропатију (са и без историје улцерација), другу групу оболели од дијабетеса без дијабетесне полинеуропатије и трећу групу здраве особе као контрола [174]. У многим случајевима обе технике мерења откривале су подручја високог плантарног притиска у односу на здраву популацију, али на првој од испитиваних група је откривено да постоје тачке изузетно високог притиска, за чије откривање је било потребно урадити и оба метода да би се откриле све површине стопала које су се могле сматрати ризичним за појаву укуса. Динамичка педобарографија се односи на сакупљање и анализу педобарографских података временских серија током динамичких активности као што је ходање. Статичка педобарографија се односи на сакупљање и анализу педобарографских података временских серија током постуралних активности. Статички модели мерења претходно су коришћени у истраживачке сврхе за описивање и класификацију структуре стопала [175].

У претходно поменутој студији динамичка мерења су имала тенденцију да показују више подручја високог притиска боље од статичких мерења. Наши резултати су потврдили предност динамичког модела мерења плантарног притиска у односу на статички модел

мерења. Добили смо да су пацијенти у групи са ДС имали више вредности плантарних притисака у односу на вредности плантарних притисака добијених статичким моделом мерења, али без статистичке значајности осим за вредности максималног притиска десног стопала при динамичком мерењу (Табела 14). У прилог нашим резултатима иду и резултати добијени у студијама где су анализирани резултати притисака са сензора који су смештени у уложак ципеле. Овакви апарати су у основи улошци које пацијент носи у ципели или чарапи који имају довољан број сензора. Податке о висини плантарних притисака преко бежичног система шаљу истраживачу, или их чувају у меморији те се накнадно могу анализирати. Овакве методе мерења плантарног притиска су корисне и користе се претежно у земљама које имају развијен информациони систем и могу континуирано да пруже информацију о нивоу притисака готово 24 часа, односно све док пацијент носи уложак, што сматрамо за посебно значајно, јер смо у нашем истраживању утврдили да је од висине плантарног притиска значајније време деловања силе [176]. Иако постоје одређени технички недостаци, овакви апарати се из дана у дан све више унапређују. Мада су бароподграфи у виду уложака технички веома унапређени, ипак недостаје директни контакт са пацијентом и упоређивање клиничких ентитета на плантарној страни стопала, са налазом расподеле притисака. Плантарни притисак и код слабо флексибилног равног стопала био је знатно већи од плантарног притиска код нормалног стопала у различитим условима кретања. Поред тога, сводови стопала и код и нормалног и равног стопала су очигледно деформисани приликом ходања низбрдо, тако да уложак са сензорима може бити користан у овом сегменту, али је јасно да је неопходно да се лечи и поремећај израженог флексибилног равног стопала како би се спречило даље настајање деформација [177]. Користећи бароподграфску платформу одређивањем статичког и динамичког модела мерења постоји директан контакт са пацијентом и могућност да директно упоређујемо клиничке ентитете са налазом педографа. Упоређивањем клиничких ентитета на плантарној страни стопала са позитивним налазима педографских мерења и теста монофиламентом утврђено је да између њих постоји корелација (Табела 17). Највећа подударност у 16 тачака са позитивним клиничким налазом показала се код динамичког мерења, затим статичког, а најмање подударности налаза било је у поређењу са тестом монофиламента. У групи са ДС у динамичком моделу мерења у 95.45% се повећан притисак подударно са присуством микро или макро лезије

уоченом приликом прегледа стопала у пределу 8 тачака на сваком стопалу. Статички модел мерења је имао мање подударности (85.08%), док је налаз монофиламентом у 78.24% био у корелацији са клиничким прегледом стопала. Добијена је високо статистички значајна разлика између испитиваних група ( $p=0.001$ ), што потврђује да је динамички модел мерења најпрецизнији за анализу плантарних притисака особа које болују од ДМ. Како је сама архитектура стопала поремећена код оболелих од ДМ, плантарни притисак неће имати исту расподелу при стајању и при ходу. Добијени резултати су показали да су испитивани параметри при динамичком моделу мерења у корелацији са клиничким налазом на стопалима више него испитивани параметри статичког модела мерења и теста монофиламентом. Да динамички модел мерења има предност у односу на статички модел мерења показала су и друга истраживања. Студија у којој су испитивани оболели од ДМ који су имали плантарни улкус [178] коришћена је ЕМЕД платформа [179] показано је да су вредности највећег плантарног притиска биле значајно веће за испитивану групу у поређењу са контролама [180]. У односу на средње вредности притисака и максималних притисака, параметари: време контакта са подлогом и интеграл притисак/време у нашем истраживању имали су више вредности у групи са ДС у односу на контролну групу и то са веома значајном статистичком разликом ( $p<0.002$ ). Време контакта код испитиване групе са ДС било је знатно дуже него код контролне групе тако да је добијена статистички значајна разлика између група ( $p<0.018$ ), као што је приказано у Табели 15. Овакви резултати могу да се објасне чињеницом да су код болесника са неуропатијом развијени компензаторни мишићно-скелетни механизми којима они надокнађују свој сензорни дефицит, мењајући механизам за савијање стопала [181]. Дијабетесна неуропатија доводи до прогресивних промена у мишићима, атрофије посебно интересалних мишића, што такође значајно утиче на расподелу плантарних притисака, али и трајање корака [182]. Изабрали смо тачку на стопалу-проминенција треће метатарзалне кости и урадили анализу радне карактеристике (ROC процедура). Овом процедуром издвојене су значајне варијабле за одвајање позитивног од негативног исхода ДС. Као варијабле са највећом површином испод криве добили смо интеграл притисак/време и време контакта. Анализе значајности површина испод кривих за предикторе добијене статичким и динамичким мерењем баропедографом и класификациону варијаблу дијабетесно стопало приказане су у Табели 20. Добијене

вредности су за средњи притисак (kPa) за динамички модел мерења ( AUC 0.631 SE 0.035,  $p < 0.001$  , 95% CI.563;699); за максимални притисак (kPa) – динамичког модела мерења (AUC 0.635, SE.035,  $p < 0,001$ , 95% CI.567;703); за интеграл притисак/време (kPa/ms) (AUC 0.580, SE.03  $p < 0.026$  95% CI 510;649). Такође смо урадили и анализу у циљу процене специфичности, сензитивности, позитивне и негативне предиктивне вредности. У студији где су такође анализу радне карактеристике користили за испитивање специфичности и осетљивости способности теста за предвиђање одређеног резултата и оптималну тачку где су оптимизована осетљивост и специфичност, добили су да је оптимална тачка пресека за дискриминацију између две групе била 70 kPa под сталним притиском. Наши резултати су показали да је "cut off" вредност је 42.39 kPa за вредности максималних средњих притисака при статичком моделу мерења. Добијена површина испод криве мања у односу надруге варијабле у динамичком моделу мерења као сензитивност и специфичност теста (AUC 0.585 SE 0.37 95%CI 0.512-0.659) са статистичком значајношћу  $p=0.27$ , сензитивношћу 56.6% и специфичношћу 60.0%). За максимални притисак на оба стопала при динамичком моделу мерења добили смо "cut-off" 70.655, сензитивност 62.7%, специфичност 63.4%. Резултати студије која је рађена на другој врсти бароплатформе такође су показали да је плантарни притисак виши у испитиваној групи у односу на контролу, али је добијена виша вредност за тачке пресека за максимални притисак. Амстронг и сарадници нису узимали у обзир деформацију стопала, али су у кохортној студији која се бавила утицајем плантарног притиска на патогенезу дијабетесног стопала доказали да је динамички модел мерења у предности у односу на статичко мерење студије [183, 184, 185], што је у сагласности са резултатима нашег истраживања.

Значај дејства притисака и на друге делове стопала описан је у студијама које су рађене у лабораторијским условима, али још увек није комерцијално доступан сензор за ципелу или платформу који би омогућио и ова мерења [186, 187]. Узимајући ово у обзир наша студија је имала потенцијално ограничење јер смо испитивали само вертикални притисак (вертикално дејство силе на подлогу). Болесници укључени у студију скупљани су методом случајног узорка из групе болесника који долазе у специјализовану болницу, тако да су потребна истраживања на већем броју испитаника који нису присутни само у специјализованим боницама већ и шире.

У нашем истраживању динамичким моделом мерења утврдили смо да је време контакта веома значајан фактор у предикцији појаве улкуса. Анализом времена контакта, мерене у милисекундама, за оба стопала, у пределу пројекције III метатарзалне кости, при динамичком моделу мерења добијена је површина испод криве AUC 0.68, са високом статистичком значајношћу  $p < 0.001$  (SE 0.035 95% CI 0.614-0.751 ), што указује да је временска компонента значајнији фактор од самог притиска. Сензитивност овог теста износи 67.5%, а специфичност 64.6%. Добијена гранична вредност за време контакта у пределу пројекције III метатарзалне кости при динамичком моделу мерења износи 186.76 ms. Овакви наши резултати су указали да је од повећаног плантарног притиска значајнији фактор време, односно дужина цикличног понављања притиска при ходу у одређеној тачки. Као место најчећчих промена у виду микро и макролезија испитивали смо место пројекције главе главе III метатарзалне кости за оба стопала, при динамичком мерењу и добили смо и да интеграл притисак/време у овој пројекцији има највећу површину испод криве AUC 0.686 са високом статистичком значајношћу  $p < 0.001$  (SE 0.035 95% CI 0.618-0,754 ). Сензитивност теста износи 66.3% а специфичност 62.9%. Добијена гранична вредност за време контакта у пределу пројекције III МТ кости при динамичком моделу мерења износи 751.43 kPa/ms. Прма нашим резултатима сматрамо да је за прецизну превенцију настанка улкуса дијабетесног стопала важно укључити и најзначајније до сада познате факторе предикције [188] и параметре динамичког модела мерења на педографу који је применљив у пракси и којим на релативно брз и јефтин начин, са већом прецизношћу можемо да одредимо предилекциона места за настанак улкуса и то за сваког пацијента индивидуално.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

---

1. Одређивање критеријумских вредности метаболичких и антропометријских параметара је показало да су гликемија наше и гликолизирани хемоглобин најважнији и независни предиктори у дијагностици дијабетесног стопала код пацијената са дијабетес мелитусом
2. Испитиване су дијагностичке карактеристике тестова статичког и динамичког мерења плантарних притисака у односу на карактеристике теста монофиламентом код пацијената са дијабетесним стопалом
2. Нађено је да постоје добре тест карактеристике статичког и динамичког мерења плантарних притисака за детекцију микролезија на плантарној страни стопала, као и да су значајно боље тест карактеристике динамичког и статичког мерења плантарних притисака у односу на тест монофиламентом, посебно у погледу специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности
3. Тест карактеристике динамичког модела мерења плантарних притисака су боље у односу на статички модел
4. Највећу предиктивну вредност за настанак дијабетесног стопала имају параметри који су у функцији времена (време контакта и интеграл притисак/време)
5. За настанак трофичких улцерација стопала и улкуса значајнија је дужина дејства и понављање притиска у истој тачки током времена, од јачине притиска
6. Утврђивање критеријумских вредности за плантарне притиске мерене статичким и динамичким моделом, омогућава адекватнију рану дијагностику дијабетесне полинеуропатије, чиме се може предупредити настанак улкуса стопала, али и најтежих последица као што је ампутација стопала
7. Ова студија је дала нови клинички тест са одговарајућим скором који представља оцену комбинованих мерења плантарних притисака у различитим тачкама које представљају предилекциона места за настанак трофичких улцерација стопала. Нови дијагностички тест има боље тест карактеристике од неуролошког теста монофиламентом.

## 7. СПИСАК СКРАЋЕНИЦА И АКРИНОМА

---

### Скраћенице и акроними на српском језику:

|                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| АЛТ-аланин аминотрансфераза           | ИИТ-интензивирана инсулинска терапија |
| АСТ-аспартат аминотрансфераза         | КНС-клинички неуропатски скор         |
| ГН-гликемија пре оброка               | МФ-тест монофиламент                  |
| ДН-дијабетесна неуропатија            | ОАД-орални антидијабетик              |
| ДПН-дијабетесна периферна неуропатија | ППГ- гликемија два сата након оброка  |
| ДС –дијабетесно стопало               |                                       |

### Скраћенице и акроними на енглеском језику:

|  |
|--|
| AGE - <i>Advanced glycosylation endproduct</i> –крајњи продукти гликолизације  |
| ADA- <i>American Diabetes Association</i> -Америчко удружење за дијабетес  |
| BMI- <i>Body mass index</i> - индекс телесне масе  |
| ВОТ - <i>basal oral therapy</i> - терапија оралним антидијабетиком уз базални инсулин                                  |
| СGRP- <i>Calcitonin gene-related peptide</i> - гену за калцитонин сличан пептид  |
| CIDP - <i>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy</i> -хронична инфламаторна демиелизациона полинеуропатија  |
| DCCT- <i>Diabetes control and complication trial</i> , -студија контроле и компликација дијабетеса                     |
| EDIC- <i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication</i> , -епидемиологија лечења и контроле дијабетеса    |
| HbA1C- <i>glycolysated hemoglobin C</i> -гликолиширани хемоглобин  |
| HDL - <i>highdensity lipoprotein</i> - липопротеин велике густине  |
| HLA- <i>Human Leukocyte Antigen</i> -хумани леукоцитни антиген   |
| IDF - <i>International Diabetes Federation</i> -интернационално удружење за дијабетес                                  |
| IVGDF - <i>Internatuonal Working Group on the Diabetic Foot</i> -интернационална радна група за дијабетесно стопало    |
| LDL- <i>lowdensity lipoprotein</i> -липопротеин мале густине   |
| MODY- <i>Maturity-onset diabetes of the young</i> -дијабетес одраслих код младих                                       |
| NATHAN- <i>Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy</i>  |
| RANKL-NFKB.- <i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i> -aktivator receptora nuklearnog faktora kapa B |
| ROC- <i>Receiver operating characteristic curve</i> -  |
| SIDNEY- <i>Symptomatic Diabetic Neuropathy</i> -simptomatska dijabetesna neuropatija                                   |
| STENO- <a href="#"><u>The Steno Diabetes Study</u></a>   |

### Скраћенице и акроними на латинском језику:

|  |
|--|
| CVI-cerebrovaskularni insult-мождани удар          |
| GAD аутоантитела на глутамат декарбоксилазу        |
| HLP-hyperlipoproteinemia –хиперлипопротеинемиа     |
| HTA-hypertensio arterialis-артеријска хипертензија |
| IM-infarctus myocardii-срчани удар                 |
| RA-reumatoid arthritis-reumatoidni artritis        |
| DM- diabetes mellitus-шећерна болест               |

\* Бројеви у заградама у оквиру текста означавају број референце наведене у оквиру поглавља 08.-

## 8. ЛИТЕРАТУРА:

---

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(1):11-24.
2. Lalić M, Zamaklar M, Pudar G, Kocić R, Antić S, Pešić M, et al. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, juli 2012.
3. Ogurtsova K, da Rocha JF, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;(128):40–50.
4. Cavan D, da Rocha JF, Makaroff L, Ogurtsova K, Webber S, Cho NH, et al. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th edition (Eds.). Brussels, Belgium; ISBN: 978-2-930229-81-2. 2015
5. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2014. godina. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, 2015.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38:1-93.
7. Bennett P, Knowler W. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. In: Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus selected Chapters*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.p.105-113.
8. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(1):13–22. doi:10.2337/dc16-S005. Review. PMID: 26696675.
9. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;94:311-321.
10. Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus, *Journal of Physiology and Pathophysiology* 2013;4(4):46-57.
11. Abiru N, Kawasaki E, Eguch K. Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. *Diabetes Metabolism Research Reviews* 2002;18:357–366.
12. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160–3167.
13. Babey SH, Wolstein J, Diamant AL, Goldstein H. Prediabetes in California: Nearly Half of California Adults on Path to Diabetes. Policy Brief UCLA Cent Health Policy Research 2016;3(16):1-8. PMID: 27197309.
14. Kuwahara K, Honda T, Nakagawa T, Yamamoto S, Hayashi T, Mizone T. Body mass index trajectory patterns and changes in visceral fat and glucose metabolism before the onset of type 2 diabetes. *Scientific Report*. 2017; 7: 43521; doi: 10.1038/srep43521.



15. Prasad RB, Groop L. Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes* 2015; 6(1): 87-123; doi:10.3390/genes6010087.
16. Lind M, Wedel H, Rosengren A. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2016;374(8):788-799. doi: 10.1056/NEJMc1515130.PMID: 26933853.
17. Dekker RG, Qin C, Ho BS, Kadakia AR. The effect of cumulative glycemic burden on the incidence of diabetic foot disease. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2016;11(1):143.PMID: 27863489 .
18. Nongmaithem M, Bawa AP, Pithwa AK, Bhatia SK, Singh G, Gooptu SA. Study of risk factors and foot care behavior among diabetics. *Journal of Family and Medical Primary Care* 2016;5(2):399-403.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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;352:837–853.
20. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4): 956-962. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.956>.
21. Katulanda P, Ranasinghe P, Jayawardena R, Constantine GR, Sheriff MH, Matthews DR. The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012;4(1):21.
22. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997;46:1829–1839.
23. Said G. Diabetic neuropathy—a review. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007;3(6): 331-340.
24. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism* 2014;(3):94-108.
25. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy. Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72:177-184.
26. Shahbazian H, Yazdanpanah L, Latifi SM. Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF). *Pakistan Journal of Medical Science* 2013;29(3):730-734.
27. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Consensus statement; report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11(7):592-597
28. Powers A. Neuropathy and diabetes Mellitus' Harrison's principle of internal medicine' (17th edition), McGraw-Hill, USA, 2008:2292.

29. Hajas G, Kissova V, Tirpakova A. A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2016;17(8):632-641. doi: 10.1111/pedi.12382.
30. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurology* 2012;11(6):521–523.
31. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Reviews Neurology* 2011;7(10):573-583.
32. Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1480-1481.
33. Ali SM, Basit A, Sheikh T, Mumtaz S, Hydrie MZ. Diabetic foot ulcer-a prospective study. *Journal of Pakistan Medical Association* 2001;51(2):78–81.
34. Jane SW, Lin MS, Chiu WN, Beaton RD. Prevalence, discomfort and self-relief behaviours of painful diabetic neuropathy in Taiwan: a cross-sectional study, Chen MY. *British Medical Journal* 2016;6(10):e011897. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011897.PMID: 27697870.
35. Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar Pressure in Diabetic Peripheral Neuropathy Patients with Active Foot Ulceration, Previous Ulceration and No History of Ulceration: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(6): e99050. doi:10.1371/journal.
36. Zhuang J, Li J, Yao Y, Jing B, Shan P, Han P, et al. VEGF gene promoter polymorphisms are associated with diabetic foot ulcer. *Biomedical Research* 2017;28(4):1689-1692.
37. Bergamini A, Bolacchi F, Pesce CD, Veneziano G, Uccioli L, Girardi V, et al. Expression of the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand in peripheral blood mononuclear cells in patients with acute Charcot neuroarthropathy. *International Journal of Medical Sciences* 2016;13(11):875–880. <http://doi.org/10.7150/ijms.14579>.
38. Petrova NL, Dew TK, Musto RL, Sherwood RA, Bates M, Moniz CF, et al. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy. *Diabetic Medicine* 2015;32(2):267-273.
39. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *The Review of Diabetic Study* 2015;12(1-2):48-62. doi: 10.1900/RDS.2015.12.48. Review.PMID: 26676661.
40. Kaynak G, Birsel O, Güven MF, Oğüt T. An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabetic Foot & Ankle* 2013;4. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21117.
41. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Current Diabetes Reports* 2009;9:423–431.
42. Ghafoor A, Zaidi SM, Moazzam A. Frequency Of Autonomic Neuropathy In Patients With Erectile Dysfunction In Diabetes Mellitus. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad* 2015;27(3):653-655.
43. Baraz S, Zarea K, Shahbazian HB, Latifi SM. Comparison of the accuracy of monofilament testing at various points of feet in peripheral diabetic neuropathy screening. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2014;13(1):19. doi: 10.1186/2251-6581-13-19.

44. Busui PR, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–1584.
45. Zhang YP, Mei S, Yang J, Rodriguez Y, Candiotti KA. Acute Hypoglycemia Induces Painful Neuropathy and the Treatment of Coenzyme Q10. *Journal of Diabetes Research* 2016;(2016) 4593052. doi: 10.1155/2016/4593052.PMID: 26824041.
46. Narayan KMV, The Steno Diabetes Study *Clinical Diabetes* 2004; 22(1):34-35; DOI: 10.2337/diaclin.22.1.34
47. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JS, Genuth S, Miller R et al. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). *Archives of internal medicine*. 2009;169(14):1307-1316. doi:10.1001/archinternmed.2009.193.
48. Dixit S, Maiya A. Diabetic peripheral neuropathy and its evaluation in a clinical scenario: a review. *Journal of Postgraduated Medicine* 2014;60(1):33-40.
49. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29(11):2365-2370.
50. Hussain SM, Ekram AR. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Clinical Journal of Pain* 2016;32(11):1005-1010.
51. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999;353:617-622.
52. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2015;29:146–156.
53. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy*. *Diabetes Care* 1999;22:1296-1301.
54. Alcalá GH, Vichido CIS, Macedo SI, Genestier-Tamborero CN, Palacios MM, Tamez OH, et al. Treatment with  $\alpha$ -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *Journal of Diabetes Research* 2015:189857. doi: 10.1155/2015/189857.
55. Hidmark A, Spanidis I, Fleming TH, Volk N, Eckstein V, Groener JB, et al. Electrical Muscle Stimulation Induces an Increase of VEGFR2 on Circulating Hematopoietic Stem Cells in Patients With Diabetes. *Clinical Therapeutics* 2017;39(6):1132-1144.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.340.

56. Vinik AI, Bril V, Kempfer P, Litchy WJ, Tesfaye S, Price KL, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with protein kinaseC $\beta$  inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clinical Therapeutics* 2005;27:1164-1180.
57. Singh NI, Armstrong DG, Lipsky BG. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293(2):217-228.
58. Al-Maskari F, El-Sadig M. Prevalence of risk factors for diabetic foot complications. *BioMed Central Family Practis* 2007;8:59.
59. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *The New England Journal of Medicine* 2017;376:2367-2375.
60. Iregler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2015;29:146–156.
61. Niemann U, Spiliopoulou M, Szczepanski T, Samland F, Grützner J, Senk D, et al. Comparative Clustering of Plantar Pressure Distributions in Diabetics with Polyneuropathy May Be Applied to Reveal Inappropriate Biomechanical Stress. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161326. doi:10.1371/journal.pone.0161326.
62. Bulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2008;24(11):3-6.
63. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: Are diabetes related wounds and amputations worse than cancer? *International Wound Journal* 2007;4:286–287.
64. Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, G.A, USA 2014.
65. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:12-54. doi:10.2337/dc08-S012. PubMed: 18165335.
66. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2005;23:606-611.
67. Legerfo AC. Vascular disease of the lower extremities in diabetes mellitus: Etiology and management. (Kahn R, Gordon C, Weir G, King G, Moses A, Smith R, Jacobson A, eds.), Lippincott Williams & Wilkins, USA 2005. *Joslin's Diabetes mellitus* 14th ed. pp. 1124-1131.
68. Ndip A, Lavery LA, Lafontaine J, Rutter MK, Vardhan A, Vileikyte L, et al. High levels of foot ulceration and amputation risk in a multiracial cohort of diabetic patients on dialysis therapy. *Diabetes Care* 2010;33:878-880.
69. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-853.

70. Shin JB, Seong YJ, Lee HJ, Kim SH, Park JR. Foot screening technique in a diabetic population. *Journal of Korean Medical Science* 2000;15:78-82.
71. Singh D, Bentley G, Trevino SG. Callosities, corns, and calluses: *British Medical Journal* 1996;312(7043):1403-1406.
72. Luo Z, Berglund L, An K. Validation of F-Scan pressure sensor system: A technical note. *Development* 1998;35:186-191.
73. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West diabetes foot care study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based cohort. *Diabetes Medicine* 2002;20:277-384.
74. Kastenbauer T, Sauseng S, Sokol G. A prospective study of predictors for foot ulceration in type 2 diabetes. *Journal of American Podiatric Medical Association* 2001;91: 343-350.
75. Boulton AJ. The diabetic foot. *Medical Clinics of North America* 2013;97(5):775-992.
76. Waldecker U. Pedographic classification and ulcer detection in the diabetic foot. *Foot and Ankle Surgery* 2012;18(1):42-49.
77. Bennetts CJ, Owings TM, Erdemir A, Botek G, Cavanagh PR. Clustering and classification of regional peak plantar pressures of diabetic feet. *Journal of Biomechanics* 2013;46(1):19-25.
78. Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabetes Medicine* 1996;13(11):979-982.
79. Deschamps K, Matricali GA, Roosen P, Desloovere K, Bruyninckx H, Spaepen P, et al. Classification of forefoot plantar pressure distribution in persons with diabetes: a novel perspective for the mechanical management of diabetic foot? *PLoS ONE* 2013;8(11):e79924.
80. Patry J, Belley R, Côté M, Chateau-Degat ML. Plantar pressures, plantar forces, and their influence on the pathogenesis of diabetic foot ulcers: a review. *Journal of American Podiatric Medical Association* 2013;103(4):322-32.
81. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment: A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-1685. doi:10.2337/dc08-9021.
82. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *International Journal of Wound*. 2016 Oct 10. doi: 10.1111/iwj.12642.
83. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ, Schaper NC. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). *Diabetes Metabolism Research Reviews* 2016; 32(1): 2-6.

84. Niemann U, Spiliopoulou M, Szczepanski T, Samland F, Grützner J, Senk D, et al. Distributions in Diabetics with Polyneuropathy May Be Applied to Reveal Inappropriate Biomechanical Stress. *PLoS ONE* 2016;11(8): e0161326.
85. Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. *Diabetologia* 2004;47:1343-1353.
86. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metabism Research and Reviews* 2008;24(1):3-6.
87. Gurney JK, Kersting UG, Rosenbaum D, Dissanayake A, York S, Grech R, et al. Pedobarography as a clinical tool in the management of diabetic feet in New Zealand: a feasibility study. *Journal of Foot and Ankle Research* 2017;10:24. doi:10.1186/s13047-017-0205-6.
88. Martínez JLL, Sánchez AFJ, Montesinos BJV, Jurado GMA, Morales GE, Hernández. DM. Foot biomechanics in patients with diabetes mellitus: doubts regarding the relationship between neuropathy, foot motion, and deformities. *Journal of American Podiatrics Medical Association*. 2011;101(3):208–214.
89. Hegde N, Bries M, Sazonov EA Comparative Review of Footwear-Based Wearable Systems. *Electronics* 2016;5:48.
90. Armstrong DG, Peters EJ, Athanasiou KA, Lavery LA. Is there a critical level of plantar foot pressure to identify patients at risk for neuropathic foot ulceration? *Journal of Foot and Ankle Surgery* 1998;37:303-307.
91. Valk GD, de Sonnaville JJ, van Houtum WH, Heine RJ, van Eijk JT, Bouter LM, et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily practice: reproducibility and validity of SemmesWeinstein monofilaments and clinical neurological examination. *Muscle & Nerve*. 1997;20:116–118.
92. Van Schie CHM. A review of the biomechanics of the diabetic foot. *The Internal Journal of Low Extremity Wounds* 2005;4:160.
93. Robinson CC, Balbinot LF, Silva F, Milton MA, Zaro A. Plantar Pressure Distribution Patterns of Individuals with Prediabetes in Comparison with Healthy Individuals and Individuals with Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2013;7(5):1113–1121.
94. Albayati MA, Shearman CP. Peripheral arterial disease and bypass surgery in the diabetic lower limb. *Medical Clinics of North America* 2013;97:821-834.
95. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurinin JM, Veves A. Screening techniques to identify people to high risk for diabetic foot ulceration: a prospective, multicenter trial. *Diabetes Care* 2000;23(5):606-611
96. Veves A, Murray HJ, Young M.J, Boulton AJ. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: A prospective study. *Diabetologia* 1992;35(7):660–663.
97. Frykberg RG, Lavery LA, Pham H, Harvey C, Harkless L, Veves. A. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998;21(10):1714–1719.
98. Diabetes Australia. National evidence based guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus. Part 6: Identification and management of diabetic foot disease 2005.

99. Elftman HO. A cinematic study of the distribution of pressure in the human foot. *The Anatomic Record* 1934;59:481-490.
100. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *American Journal of Preventive Medicine* 2012;42:563–570.
101. Lord M. Foot pressure measurement: a review of methodology. *Journal of Biomedical Engineering* 1981;3:91-99.
102. Pitei L. Plantar pressures are elevated in the neuroischemic and the neuropathic diabetic foot. *Diabetes Care* 1966;22(12):1966–1970.
103. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *The Lancet* 2011;378:815–825.
104. Alexander IJ, Chao EY, Johnson KA. The assessment of dynamic foot-to-ground contact forces and plantar pressure distribution: a review of the evolution of current techniques and clinical applications. *Foot Ankle* 1990;11:152-67.
105. Gefen A. Pressure-sensing devices for assessment of soft tissue loading under bony prominences: technological concepts and clinical utilization. *Wounds* 2007;19:350-362.
106. Sacco ICN, Amadio AC. A study of biomechanical parameters in gait analysis and sensitive cronaxie of diabetic neuropathic patients. *Clinical Biomechanics* 2000;15:196-202
107. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2014. godina. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”;2015.
108. Reiber GE 1992. Diabetic foot care: financial implications and practice guidelines. *Diabetes Care* 2015;(1):29-31
109. Zaine NH, Burns J, Vicaretti M, Fletcher JP, Begg, Hitos LK. Characteristics of diabetic foot ulcers in Western Sydney, Australia. *Journal of Foot and Ankle Research* 2014;7:39 <https://doi.org/10.1186/s13047-014-0039-4>.
110. Patry J, Belley R, Côté M, Ludivine M, Degat C. Plantar Pressures, Plantar Forces, and Their Influence on the Pathogenesis of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2013;7(103):322-332
111. Parmar B. Assessment of Foot Drop Surgery in Leprosy Subjects Using Frequency Domain Analysis of Foot Pressure Distribution Images. 13th International Conference on Biomedical Engineering, IFMBE Proceedings 2009;23:1107-1111.
112. Bacarin TA, Sacco ICN, Hennig EM. Plantar pressure distribution patterns during gait in diabetic neuropathy patients with a history of foot ulcers. *Clinics* 2009;64:113-120.
113. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *Obstetrical & Gynecology Survey* 2002;57:162–164.
114. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: ‘Diabesity’ or ‘obesity dependent diabetes mellitus’? *Obesity Reviews* 2000;1:57–59.

115. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. The Relationship between BMI and Onset of Diabetes Mellitus and its Complications. *Southern medical journal* 2015;108(1):29-36.
116. Vanuzzo D, Pilotto L, Mirolo R, Pirelli S. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk an epidemiological evaluation. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2008;9(4):6-10.
117. Paita P, Huan E, Kalyani R, Golden S, Yeh H. Hemoglobin A1c and Mortality in Older Adults With and Without Diabetes: Results From the National Health and Nutrition Examination Surveys (1988–2011). *Diabetes Care* 2017;40(4):453-460. doi: 10.2337/dci16-0042.
118. Blakely M. The Use of Best Practice in the Treatment of a Complex Diabetic Foot Ulcer: A Case Report. In: *Healthcare. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. Healthcare* 2016;4(1):18.
119. Classification and Diagnosis of Diabetes American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(1):11-24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>.
120. Zillikens MC, Demissie S, Hsu YH, Yerges-Armstrong LM, Chou WC, Stolk L, et al. Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass. *Nature Communications* 2017;8(1):80. doi: 10.1038/s41467-017-00031-7.
121. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care* 1999;22(9):1428-1431; DOI: 10.2337/diacare.22.9.1428.
122. Metcalf PA, Kyle C, Kenealy T, Jackson TR. HbA1c in relation to incident diabetes and diabetes-related complications in non-diabetic adults at baseline. *Journal of Diabetes and its Complications* 2017;31(5):814-823.
123. The DECODE Study Group Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts1. *Diabetes Care* 2003;26(1):61-69; DOI: 10.2337/diacare.26.1.61.
124. Harbi TJ, Tourkmani AM, Al-Khashan HI, Mishriky AM, Qahtani H, Bakhiet A. Adherence to the American Diabetes Association standards of care among patients with type 2 diabetes in primary care in Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal* 2015;36(2):221-227. doi:10.15537/smj.2015.2.9603.
125. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, Zhang X, Xu H, Liu CT, et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study *Journal of Bone and Mineral Research* 2018;33(1):54-62. doi: 10.1002/jbmr.3240. Epub 2017 Sep 20.
126. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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;352:837–853.
127. Willm B, Kannel . Risk stratification in hypertension :a new insights from the Framingham study. *American Journal of Hypertension* 2000;1(13):35-105.
128. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–149.



129. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* 2000;321:405–412.
130. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). Consensus statement of the American Association of Clinical Endocrinology and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes algorithm–2015 executive summary. *Endocrine Practice* 2015;21:1403–1414.
131. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, Belgium. International Diabetes Federation 2012;1: 44–46.
132. Muhammad AGR, DeFronzo. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care* 2017;40(8):1121-1127.
133. Emanuel EA, Nieuwenhoff DM, Klaassen SE, Verma A, Kramer HM, Strijers R, et al. Relationships Between Type 2 Diabetes, Neuropathy, and Microvascular Dysfunction: Evidence From Patients With Cryptogenic Axonal Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2017;40(4):583-590; doi:10.2337/dc16-1690.
134. Skopljak A, Sukalo A, Batic-Mujanovic O, Muftic M, Tiric-Campara M, Zunic L. Assessment of Diabetic Polyneuropathy and Plantar Pressure in Patients with Diabetes Mellitus in Prevention of Diabetic Foot. *Medical Archives* 2014;68(6):389-393.
135. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, La Placa Di Gati et al., “Cardiovascular risk profile and morbidity in subjects affected by type 2 diabetes mellitus with and without diabetic foot,” *Metabolism* 2008;5(57):676–682.
136. Alavi A, Sanjari M, Haghdoost A, Sibbald RG. Common foot examination features of 247 Iranian patients with diabetes. *Internationale Journal of Wound* 2009;6(2):117-22. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00583.
137. Emanuel AL, Nieuwenhoff MD, Klaassen ES, Verma A, Kramer MH, Strijers R, et al. Relationships between type 2 diabetes, neuropathy and microvascular dysfunction: Evidence from patients with cryptogenic axonal polyneuropathy. *Diabetes Care* 2017;40(4):583-590; DOI 10.2337/dc16-1690.
138. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based diabetes disease management program. *Diabetes Care* 2003;26(4):1069–1073. pmid:12663575.
139. Copeland K, Purvis RA. A Retrospective Chart Review of Chronic Wound Patients Treated with Topical Oxygen Therapy. *Advances in Wound Care* 2017;6(5):143–152. doi: 10.1089/wound.2017.0729PMCID: PMC5421512.
140. Fernando ME, Crowther RG, Lazzarini PA, Yogakanthi S, Sangla KS, Buttner P, et al. Plantar pressures are elevated in people with longstanding diabetes-related foot ulcers during follow-up. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181916. doi: 10.1371/journal.pone.0181916. eCollection 2017.

141. Bennetts CJ, Owings TM, Erdemir A, Botek G, Cavanagh PR. Clustering and classification of regional peak plantar pressures of diabetic feet. *Journal of Biomechanics* 2013;46(1):19-25. doi: 10.1016/j.jbiomech.2012.09.007. Epub 2012 Oct 22.
142. DeBerardinis J, Trabia M, Dufek JS. Review of Foot Plantar Pressure—Focus on the Development of Foot Ulcerations The Open Access. *Journal of Science and Technology* 2016;(4):1-7 Article ID 101158, doi:10.11131/2016/10115.
143. Alam U, Riley DR, Jugdey RS, Azmi S, Rajbhandari S, D'Août K, et.al. Diabetic Neuropathy and Gait: A Review. *Diabetes Therapy* 2017;8(6):1253-1264 doi: 10.1007/s13300-017-0295-y.
144. Cavanagh PR, Bus SA. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2010;100(5):360–368. pmid:20847350.
145. Davidson JK, Alagna M, Goldsmith M, Borden J. Assessment of program effectiveness at Grady Memorial Hospital Atlanta -in: Steinner G, Lawrence PA, editors. *Educating diabetic patients*. New-York, Springer – Verlag. 1981;329-348.
146. Benotomane A, Mohammedi F, Ayad F, Kady K, Azzouz A. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. *Diabetes & Metabolism* 2000;26:113-117.
147. Zou D, Mueller MJ, Lott DJ. Effect of peak pressure and pressure gradient on subsurface shear stresses in the neuropathic foot. *Journal of Biomechanics* 2007;40(4):883–890.
148. Morère CS, Surazyński L, Taberner ARP, Vihriälä E, Myllylä T. “MEMS Technology Sensors as a More Advantageous Technique for Measuring Foot Plantar Pressure and Balance in Humans”. *Journal of Sensors* 2016;(2016):1-9 Article ID 6590252, 9 pages, 2016.https://doi.org/10.1155/2016/6590252.
149. Hegde N, Bries M, Sazonov EA. Comparative Review of Footwear-Based Wearable Systems. *Electronics* 2016;(5):48.
150. Hadi A, Razak A. Foot Plantar Measurement System: A Review . *Sensors (Basel)* 2012;12(7):9884-9912.
151. Fascione JM, Crews RT, Wrobel JS. Dynamic Footprint Measurement Collection Technique and Intrarater Reliability, *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2012;102(2):130–138.
152. Fascione JM, Crews RT, Wrobel JS. Association of Footprint Measurements with Plantar Kinetics, *Journal of the American Medical Association* 2014;104(2):125–133.
153. Bennetts CJ, Owings TM, Erdemir A, Botek G, Cavanagh PR. Clustering and classification of regional peak plantar pressures of diabetic feet. *Journal of Biomechanics* 2013;46(1):19–25. doi: 10.1016/j.jbiomech.2012.09.007 PMID: 23089457.
154. Deschamps K, Matricali GA, Roosen P, Desloovere K, Bruyninckx H, Spaepen P, et al. Classification of Forefoot Plantar Pressure Distribution in Persons with Diabetes: A Novel Perspective for the Mechanical Management of Diabetic Foot? *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79924. doi: 10.1371/journal.pone.0079924.

155. Wearing SC, Hooper SL, Dubois P, Smeathers JE, Dietze A. Force-Deformation Properties of the Human Heel Pad during Barefoot Walking. *Medicine & Science in Sports Exercise* 2014;46(8):1588–1594. doi: 10.1249/MSS.0000000000000281
156. Mueller MJ, Hastings M, Commean PK, Smith KE, Pilgram TK, Robertson D, et al. Forefoot structural predictors of plantar pressures during walking in people with diabetes and peripheral neuropathy. *Journal of Biomechanics* 2003;36(7):1009-1017.
157. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. “Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings”. *Diabetes Care* 1999;1(22):157–162.
158. Murray HJ, Young MJ, Boulton AMJ. The relationship between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med.* 1996;3:979-982.
159. Sibbald G, Ayello AE, Alavi A, Ostrow B, Lowe J, Botros M, et al. Screening for the High-Risk Diabetic Foot. *Skin & Wound Care journal* 2012;25(10):465.
160. Alavi A, Sanjari M, Haghdoost A, Sibbald RG. "Common foot examination features of 247 Iranian patients with diabetes". *International Journal of Wound* 2009;6(2):117–122. PMID 19432661. doi:10.1111/j.1742-481X.2009.00583.
161. Zaine NH, Hitos K, Vicaretti M, Fletcher JP, Begg L, Burns J. Characteristics of non-diabetic foot ulcers in Western Sydney, Australia. *Journal of Foot and Ankle Research.* 2016;11:9-6. doi: 10.1186/s13047-016-0137-6. eCollection 2016.
162. Lawrence AL, Armstrong, DG, Robert P, Wunderlich J, Tredwell T, Boulton J.M. Predictive Value of Foot Pressure Assessment as Part of a Population-Based Diabetes Disease Management Program. *Diabetes Care* 2003;26(4):1069-1073; doi: 10.2337/diacare.26.41069.
163. Chao Xu, Wen X, Huang L, Shang L, Cheng X, Yan J, et al. Normal foot loading parameters and repeatability of the Footscan® platform system. *Journal of Foot and Ankle Research* 2017;10:30. doi: 10.1186/s13047-017-0209-2.
164. Bautista JAR, Ruelas JAH, Cardenas SLC, Zavala AH. A Review in Detection and Monitoring Gait Disorders Using In-Shoe Plantar Measurement System. *IEEE Annual Review of Biomedical Engineering* 2017;10:299-309.
165. Peters EJ, Urukalo A, Fleischli JG, Lavery LA. Reproducibility of gait analysis variables: one-step versus three-step method of data acquisition. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 2002;41(4):206–212.
166. Khoury M, Haim A, Herman A, Rozen N, Wolf A. Alteration of the foot center of pressure trajectory by an unstable shoe design. *Journal of Foot and Ankle Research* 2015;8:67. doi: 10.1186/s13047-015-0124-3.
167. Karimpour M, Ghaderi R, Raeiszadeh F. Vibration response of piezoelectric microcantilever as ultrasmall mass sensor in liquid environment. *Micron* 2017;24(101):213-220. doi: 10.1016/j.micron.2017.07.009.

168. Xiang K, Wang W, Qiu R, Mei D, Chen ZA. T-Type Capacitive Sensor Capable of Measuring 5-DOF Error Motions of Precision Spindles. *Sensors (Basel)* 2017;17(9):1975 pii: E1975. doi: 10.3390/s17091975.
169. Vieira MF, de Brito AA Junior, Lehnen GC, Rodrigues FB. Center of pressure and center of mass behavior during gait initiation on inclined surfaces: A statistical parametric mapping analysis. *Jurnal of Biomechanics* 2017;3(56):10-18. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.02.018. Epub 2017 Feb 27.
170. Tantisiriwat N, Janchai S. "Common foot problems in diabetic foot clinic". *Jurnal of Medical Association of Thailand* 2008;91(7):1097–1101. PMID 18839852.
171. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(1):65-76.
172. Begg L, McLaughlin P, Vicaretti M, Fletcher J, Burns J. Total contact cast wall load in patients with a plantar forefoot ulcer and diabetes. *Jurnal of Foot and Ankle Research* 2016;9:2. doi: 10.1186/s13047-015-0119-0 PMCID: PMC4704431.
173. Duckworth T, Boulton A, Betts R, Franks C, Ward J. Plantar pressure measurements and the prevention of ulceration in the diabetic foot. *Bone & Joint Journal* 1985;67(1):79-85.
174. Akins JS, Keenan KA, Sell TC, Abt JP, Lephart SM. Test-retest reliability and descriptive statistics of geometric measurements based on plantar pressure measurements in a healthy population during gait. *Gait Posture* 2012;35(1):167-169. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.08.007. Epub 2011 Sep 13.
175. Zhai JN, Wang J, Qiu YS. Plantar pressure differences among adults with mild flexible flatfoot, severe flexible flatfoot and normal foot when walking on level surface, walking upstairs and downstairs. *Jurnal of Physical Therapy Science* 2017;29(4):641-646. doi: 10.1589/jpts.29.641. Epub 2017 Apr 20.
176. Wu Y, Xu W, Liu JJ, Huang MC, Luan S, Lee Y. An Energy-Efficient Adaptive Sensing Framework for Gait Monitoring Using Smart Insole. *IEEE. Sensors* 2015;15:2335–2343.
177. Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Caputo GM. Biomechanical aspects of diabetic foot disease: aetiology, treatment, and prevention. *Diabetic Medicine* 1996;13:17–22.
178. Qiu X, Tian DH, Han CL, Chen W, Wang ZJ, Mu ZY et al. Risk Factors Correlated with Plantar Pressure in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technolgy Therapeutics* 2013;15:1025–1032.
179. Zimu Z, Wu C, Yang Z, et al. Sensorless Sensing with WiFi [J]. *Tsinghua Science and Technology* 2015;20(1):1-6.
180. DeBerardinis J, Trabia M, Dufek JS. Review of foot plantar pressure-focus on the development of foot ulcerations, *Jurnal of Science and Tehnology*, 2016;4: doi:10.11131/2016/101158.
181. Armstrong DG, Peters EJG, Athanasiou KA, Lavery AL. Is There a Critical Level of Plantar Foot Pressure to Identify Patients at Risk for Neuropathic Foot Ulceration? *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 1998;37(4):303–307.
182. Bacarin TA, Sacco E, Hennig M. "Plantar Pressure Distribution Patterns During Gait in Diabetic Neuropathy Patients with a History of Foot Ulcers." *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2009;(64):113–122

183. Cavanagh PR, Ulbrecht JS. Clinical plantar pressure measurement in diabetes: rationale and methodology. *Foot* 1994;4(3):123–135.
184. Kumar S, Fernando DJ, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJ. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1991;13:63-70.
185. Janisse D, Janisse E. Pedorthic management of the diabetic foot. *Prosthetich and Orthotic International Journals* 2015;39(1):40-47. doi: 10.1177/0309364614535233.
186. Delbridge L, Ctercteko G, Fowler C, Reeve TS, Le Quesne LP. The aetiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot. *British Journal of Surgery* 1985;72(1):1–6.
187. Yavuz M, Erdemir A, Botek G, Hirschman GB, Bardsley L, Davis BL. Peak plantar pressure and shear locations: Relevance to diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30(10):2643–2645.
188. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *International Wound Journal* 2017;14(3):537-545. doi: 10.1111/iwj.12642. Epub 2016 oct.10.

## 9. БИОГРАФИЈА

---

Др Драгана Бубања је рођена 01.01.1972. године у Крагујевцу.

Основно и средње образовање као носиоц Вукове дипломе завршила је у Крагујевцу где је 1998. године завршила и Медицински факултет са просечном оценом 8.20 (осам и 20/100) и стекла звање доктор медицине. Од 1998. до 1999. била је запослена на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, а од 2000. године запослена је у Клиничком Центру Крагујевац у Клиници за Интерну медицину.

Специјализацију из интерне медицине завршила је 2003.године на Медицинском факултету Универзитета у Београду са одличним успехом и стекла је звање специјалисте интерне медицине. Од 2005. године ради у Центру за ендокринологију ,дијабетес и болести метаболизма,Клиничког Центра у Крагујевцу.

Субспецијализацију из области ендокринологија завршила је на Медицинском факултету Универзитета у Београду и 2009. године стекла је звање: субспецијалиста-ендокринолог.

Докторске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписала је 2005. године. Усмени докторски испит положила је 2010. године одличном оценом.

Др Драгана Бубања се бави и научно истраживачким радом, коаутор је и аутор више радова из области интерне медицине у часописима од националног и интернационалног значаја са рецензијом.Члан је Српског лекарског друштва, Српског Тироидолошког друштва, Европског удружења дијабетолога и Америчког удружења ендокринолога. Говори енглески језик, и бави се добротворним радом

## 10 БИБЛИОГРАФИЈА

---

1. D.Bubanja 1 , Zorica Jovanovic, Mirjana Vukovic

Criterion validity of metabolic and anthropometric predictors in diabetic foot syndrome. *Vojnosanitetski pregled* 2017; online-first (00):131-131. doi: <https://doi.org/10.2298/vsp170418131b> **M23**

2. D. Bubanja 1\*, A. Djukic 1, A. Jurisic-Skevin 1, V. Grbovic 1, I. Saveljic 2, T. Exarchos 3, N.Filipovic 21.

Static and dynamic measurement and computer simulation of diabetic mellitus foot biomechanics *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics / Vol. 8 / No. 1, 2014 / pp. 64-74(UDC: 617.586:612.76 616.379-008.64-06) M 52*

3. Biljana Parapid1,2, Miodrag C. Ostojic1,3, Nebojsa M. Lalic1,4, Dragan Micic1,4, Svetozar Damjanovic1,4, Dragana Bubanja5, Dragan Simic1,2, Katarina Lalic1,4, Snezana Polovina4, Jelena Marinkovic1,6,

Risk Factors Clustering Within the Metabolic Syndrome: A Pattern or by Chance?: *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 92-100 **M23**

4. Ivan Ćekerevac1, Marina Petrović1,3, Ljiljana Novković1, Dragana Bubanja2, Ivan Bubanja2, Bojan Djokić2, Vesna Stanković3 and Vladimir Jurišić3

Ectopic ACTH secretion with concomitant hyperamylasemia in a patient with small cell LUNG carcinoma: *Acta Clin Croat* 2015; 54:536-540 Case Report **M23**

5. Биљана Парapid1, Јовица Шапоњски2, Младен Остојић1, Владан Вукчевић1, Сениша Стојковић1, Биљана Обреновић-Кирћански1, Катарина Лалић3, Сениша Павловић1, Миодраг Дикић1, Драгана Бубања4, Нада Костић5, Светомир Драгићевић6, Наташа Милић7, Небојша Лалић3, Миодраг Остојић1

The Degree of Coronary Atherosclerosis as a Marker of Insulin Resistance in Non-Diabetics. *Srp Arh Celok Lek.* 2010 Jul-Aug;138(7-8):436-443 DOI: 10.2298/SARH1008436PS **M23**

# ПРИЛОГ 1

## 8.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације: Монографска публикација

ТД

Тип записа: Текстуални штампани материјал

ТЗ

Врста рада: Докторска дисертација

ВР

Аутор: Драгана Бубања

АУ

Ментор/коментор: Проф. др Зорица Јовановић

МН

Наслов рада: Значај статичког и динмичког мерења плантарног притиска у дијагностици дијабетесног стопала

НР

Језик публикације: Српски/цирилица

ЈП

Језик извода: Српски/енглески



**ЈИ**

**Земља публикавања: Република Србија**

**ЗП**

**Уже географско подручје: Централна Србија- Шумадија**

**УГП**

**Година: 2018. година**

**ГО**

**Издавач: Ауторски репринт**

**ИЗ**

**Место и адреса: 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69, Република**

**МС**

**Србија**

**Физичи опис рада:**

**ФО**

**Научна област: Медицина**

**Научна дисциплина: Интерна медицина**

**ДИ**

**Предметна одредница/ кључне речи: Дијабетесно стопало, плантарни притисак, тест**

**ПО**

**монофиламентом „ROC” процедура**

**УДК**

**Чува се: Библиотека Факултета медицинских наука Универзитета у**

**ЧУ**

**Крагујевцу**

**Важна напомена:**

**МН**

**Извод:**

**ИД**

**Увод:** Дијабетесно стопало је хронична компликација дијабетес мелитуса (ДМ) која настаје услед структуралних и функционалних поремећаја стопала. Оно представља

значајан проблем код оболелих од дијабетес мелитуса због склоности ка настанку улцерација, инфекција или оштећења меких ткива стопала, а погађа скоро половину оболелих код којих болест траје дуже од 10 година као и оне оболеле које имају дијабетесну периферну неуропатију. Дијабетес мелитус данас у свету добија размере пандемије и узрок је 8 од 10 нетрауматских ампутација. Морталитет након ампутације креће се од 39% до 80% за 5 година, што је лошије него за већину малигних болести. Овом студијом је извршено поређење дијагностичких тест карактеристика статичког и динамичког мерења плантарних притисака у односу на тест карактеристике монофиламентом код пацијената са дијабетес мелитусом и дијабетесним стопалом.

**Методологија:** Спроведена је опсервациона студија пресека између пацијената са дијабетесним стопалом и контролне групе здравих добровољаца прегледаних у КЦ Крагујевац, у периоду од јуна 2014. до децембра 2014. године. Студија је обухватила 130 испитаника подељених у две групе, и урађено је 1560 мерења педографом. Сва мерења обављена су у току једне посете и поред анамнезе и антропометријских мерења, виталних знакова, клиничког неуропатског скорa (КНС) 1-4, теста монофиламентом (10г) у 10 тачака, тест вибрационог сензибилитета (звучна виљушка 128Hz), урађена су и мерења на педографу "FOOTWORK PRO"- платформи. Мерени су притисци и расподеле силе током стајања и хода. Одређен је степен корелације између места максималних и средњих притисака оба мерења и резултата теста монофиламентом са клиничким променама на стопалима уоченим при клиничком прегледу и забележених на скицама и фотографијама.

**Резултати:** Статичко и динамичко мерење плантарних притисака заједно са тестом монофиламентом, у односу само на тест монофиламентом, омогућава значајно бољу рану дијагностику дијабетесног стопала. Од сва три наведена теста динамички модел мерења је био у најбољој корелацији са клиничким налазом и то у 95.54%. Испитивањем свих параметара динамичког модела мерења у пројекцији III МТ кости за оба стопала, највећу површину испод криве има интеграл притисак/време ( AUC 0.684, SE 0,035 CI 0.614<0.751), са високом статистичком значајношћу између група ( $p < 0.001$ ). Параметри који су у функцији времена издвојили су се као најзначајнији у предикцији места настанка улкуса и тиме указали да је дужина трајања притиска и његово циклично понављање значајније од саме јачине притиска у настанку улкуса.

**Закључак:** У дијагностици дијабетесног стопала одређивање плантарног притиска на педографу, посебно динамичким моделом мерења показало се као добар инструмент. Предност параметра интеграла притисак/време и других параметара који су у функцији времена у односу на параметре статичког модела мерења показало је да је за настанак предилекционог места улкуса од саме јачине дејства сила значајније време трајања и циклично понављање притиска. Ово сазнање отвара нове могућности за дијагностику и превенцију настанка улкуса код дијабетесног стопала.

**Датум прихватања теме од стране ННВ:**

**24.06.2015.године**

**ДП**

**Датум одбране:**

**ДО**

**Чланови комисије:**

**КО**

1. **Проф.др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **Проф.др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
3. **Проф. др Ненад Филиповић**, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Биомеханика и информатика, Примењена механика и примењена информатика и рачунарско инжењерство, члан
4. **Проф. др Александра Јотић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. **Доц. др Александра Јуришић-Шкевин**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан

## 8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

**Accession number:**

**ANO**

**Identification number:**

**INO**

**Documentation type:**

**DT**                      **Monographic publication**

**Type of record:**

**TR**                      **Textual printed marerial**

**Contents code:**

**CC**

**Author:**

**AU**                      **Dragana Bubanja**

**Menthor/co-mentor**

**MN**                      **Professor Zorica Jovanović, M.D.Ph.D**

**Title**                      **The significance of the static and dynamic model of plantar pressure measurement in the diagnosis of diabetic foot**

**TI**

**Language of text:**

**LT**                      **Serbian/Cyrilic**

**Language of abstract:**                      **Serbian/English**

**Country of publication:**

**CP**                      **Republc of Serbia**

**Locality of publication:**                      **Central Serbia**

**LP**

**Publication year:**    **2018.**

**PY**

**Publisher:**              **Auton reprint**

**PU**

**Publication place:** 34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69, Republic of Serbia  
**PP**

**Physical description** pages, table, graphics, images  
**PD**

**Scientific field:** Medicine  
**SF**

**Scientific discipline:** Internal Medicine  
**SD**

**Subject/key words:** Diabetic foot, plantar pressure, monofilament test, "ROC"  
procedure  
**SKW**

**UDC**

**Holding data:** Holding data Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

**Note:**  
**N**

**Abstract:**  
**AB**

**Introduction:** The diabetic foot is a chronic complication of diabetes mellitus (DM) due to structural and functional foot disorders. It is a major problem in people suffering from diabetes mellitus with a tendency for ulcers, infection or damage to the deep soft tissues of the foot, and occurs in almost 50% of patients with diabetes who suffer for longer than 10 years and in patients with diabetic peripheral neuropathy, which is the most common chronic complication in type 2 diabetes. Diabetes mellitus today is pandemic, and is responsible for 8 out of 10 non-traumatic amputations. Mortality after amputation ranges from 39% to 80% in 5 years, which is worse than in most malignancies. This study compares the diagnostic tests of the characteristics of static and dynamic measurements of plantar pressures in relation to the monofilament test in patients with diabetes mellitus and diabetic foot.

**Methodology:** An observational study of intersection between patients with diabetes and a control group of healthy volunteers was performed in KC Kragujevac in the period from June 2014. to December 2014. The study included 130 respondents divided into two groups, and 1560 measurements were made on the pedograph. All measurements were made during one visit, and in addition to anamnesis and anthropometric measurements, vital

signs, clinical neuropathic score (KNS) 1-4, 10-point test with 10-point test, vibration sensitivity test (sound fork 128N), and measurements on the pedograph "FOOTWORK PRO" - platform. The pressure and distribution of forces are measured during standing and walking. The degree of correlation between the maximum and the middle pressure points of both measurements and the results of the monofilament test with clinical changes on the feet observed in the clinical examination and recorded in sketches and photographs. **Results:** The static and dynamic measurement of plantar pressures together with the monofilament test, compared only to the monofilament test, provides significantly better early diagnosis of the diabetic foot. Of all three of these tests, the dynamic measurement model was in the best correlation with the clinical finding (95.54%). By examining all parameters of the dynamic measurement model in the III MT bone projection for both feet, the largest area under the curve has an integral pressure / time (AUC 0.684, SE 0.035 CI 0.614 <0.751), with high statistical significance between groups ( $p < 0.001$ ). The time function parameters were singled out as the most significant in the prediction of the location of the ulcer, indicating that the duration of pressure and its cyclical repetition are more important than the severity of pressure in the appearance of the ulcer.

**Conclusion:** In the diagnosis of diabetic foot, the determination of plantar pressure on the pedograph, especially the dynamic model of measurement, has proven to be a good instrument. The advantage of the pressure / time integral parameter and other parameters that are in function of time in relation to the parameters of the static model of measurement has shown that for the formation of the predilection point of the ulcer, duration and a cyclic repetition of pressure is a more significant than the force itself. This finding opens a new possibilities in diagnosing and prevention of ulcer in the diabetic foot.

Accepted by the Scientific Board on-ABS: 24.06.2015.

Defended on-DE:

Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty)-DB

1. **Full Professor, Snežana Živančević Simonović**, M.D.Ph, Faculty of Medical sciences, University of Kragujevac, Chairman
2. **Full Professor, Aleksandar Djukić**, M.D, Ph D, Faculty of Medical sciences, University of Kragujevac, member
3. **Full Professor, Nenad Filipović**, M.D.Ph, Faculty of Engineering, University of Kragujevac, Serbia, member
4. **Assistent Professor, Aleksandra Jotić**, M.D, Ph D, Medical Faculty University of Belgrade, member
5. **Assitent Aleksandra Jurišić Škevin** M.D, Ph D, Faculty of Medical sciences, University of Kragujevac, member

## ПРИЛОГ 2

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ЗА ИСПИТАНИКА

Др Драгана Бубања

Клинички Центар Крагујевац, Итерна Клиника, Центар за ендокринологију  
дијабетес болести метаболизма

факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

Информације за испитаника у оквиру испитивања у циљу израде

докторске тезе под називом

**"Значај статичког и динамичког модела мерења плантарног притиска у  
дијагностици дијабетесног стопала"**

### ИНФОРМАЦИЈА ЗА ПАЦИЈЕНТА НА СРПСКОМ ЈЕЗИКУ

Ова студија се бави истраживањем.

У студији нећете моћи да учествујете ако сте у блиској родбинској вези са испитивачима, учествујете у неком другом медицинском испитивању, и ако постоји било које обољење, стање или други разлог који по оцени Вашег лекара омета безбедно учешће у овој студији. Уколико сте женског пола нећете моћи да учествујете у студији ако сте у трудноћи или сте дојила.

Пошто смо Вас одабрали за учешће у студији и од Вас добили сагласност,

Уопште узев, очекује се да ризици од учешћа у овој студији за Вас буду минимални.

Треба да имате у виду да од организатора студије нећете добити никакву материјалну или нематеријалну надокнаду за учешће у овој студији. Такође неће Вам бити обезбедјено било какво додатно осигурање или друге процедуре од стране организатора студије а у циљу накнаде евентуалне штете која би могла да буде у директној или индиректној вези са учешћем у студији.

Спроводјење ове студије је одобрено од стране надлежног Етичког комитета. Ипак, учешће у овој студији је искључиво на добровољној основи те нисте ни у каквој обавези да учествујете. Ваше лечење и став Вашег лекара према вама се неће променити уколико одбијете да учествујете у овој студији. Уколико прихватите учешће потребно је да потпишете и сагласност. Сагласност потписује и лекар студије. Чак и после пристанка за учешће, ипак можете да одустанете од учешћа у студији у било које време и то по сопственом находјењу. То такође неће имати никаквог утицаја на даље Ваше лечење и став Вашег лекара према вама. Ипак, разумно је због Ваше личне сигурности

**да о томе благовремено обавестите Вашег лекара. Најзад, Ваш лекар, организатор студије, надлежни Етички комитет или регулаторно тело има право да обустави Ваше учешће у студији у било које време. Све личне информације које о Вама добијемо у току ове студије остаће поверљиве. Приликом бележења резултата у студијским формуларима, бићете спомињани само по свом коду (шифри) и иницијалима.**

**Добићете једну копију овог документа и можете да затражите било коју додатну информацију од:**

**Др Драгана Бубања Интерна клиника КЦ Крагујевац**

**Змај Јовина 30, 34000 Крагујевац**

**Тел. 034 505065**

**или**

**Етичког комитета КЦ Крагујевац,**

**ул. Змај Јовина 30, 34000 Крагујевац, тел. 034 370 181**



## ФОРМУЛАР ЗА ПРИСТАНАК ПАЦИЈЕНТА

(Изјава пристанка испитаника уз пуну обавештеност)

Значај статичког и динамичког модела мерења plantarnог притиска у дијагностици дијабетесног стопала

1. Прочитао/ла сам и разумео документ обавештења за пацијенте за ово испитивање (информација за пацијента на српском језику). Добио/ла сам објашњења о природи, сврси, трајању и очекиваним ефектима и ризицима испитивања и шта се од мене очекује да радим. На моја питања сам добио/ла задовољавајуће одговоре.
2. Слажем се да учествујем у овом испитивању. Сагласан/на сам да у потпуности сарађујем са истраживачем и ступићу у контакт са њим/њом одмах уколико доживим неки неочекивани или необичан симптом у току испитивања. Слажем се да се, пре коначног укључења у студију, изврше сви потребни прегледи укључујући и лабораторијске анализе.
3. Обавестио/ла сам истраживача о свим претходним и садашњим болестима и лечењу и о свакој консултацији са лекаром у последња 3 месеца.
4. Обавестио/ла сам истраживача о било ком свом учешћу у другим клиничким студијама.
5. Свестан/свесна сам да уколико не сарађујем у потпуности са захтевима и упутствима истраживача, могу себи да наудим учествујући у овој студији.
6. Разумем да је моје учешће у овој студији добровољно и да могу да одбијем да учествујем или да се повучем из испитивања у било које време, некажњено и не губећи бенефиције на које имам иначе право. Разумем да ће ми свака информација која буде доступна у току трајања студије а која може да утиче на моју спремност да у њој учествујем, бити саопштена у разумном року.
7. Слажем се да се резултати студије могу ставити на располагање одговарајућим здравственим властима и надлежном Етичком комитету, бити публиковани или презентовани у научним медицинским часописима или скуповима.
8. Потвђујем да сам добио једну копију потписаног овог документа као и Обавештења за испитаника (информација за пацијента на српском језику) које је саставни део овог документа.
9. Разумем у потпуности да потписивање овог документа значи и прихватање свих ставова који су у њему наведени.

Испитаник

Презиме:

\_\_\_\_\_

(штампаним словима)

Име:

\_\_\_\_\_

(штампаним словима)

Потпис:

\_\_\_\_\_

Датум:

\_\_\_\_\_

Испитивач

Презиме:

\_\_\_\_\_

(штампаним словима)

Име:

\_\_\_\_\_

(штампаним словима)

Потпис:

\_\_\_\_\_

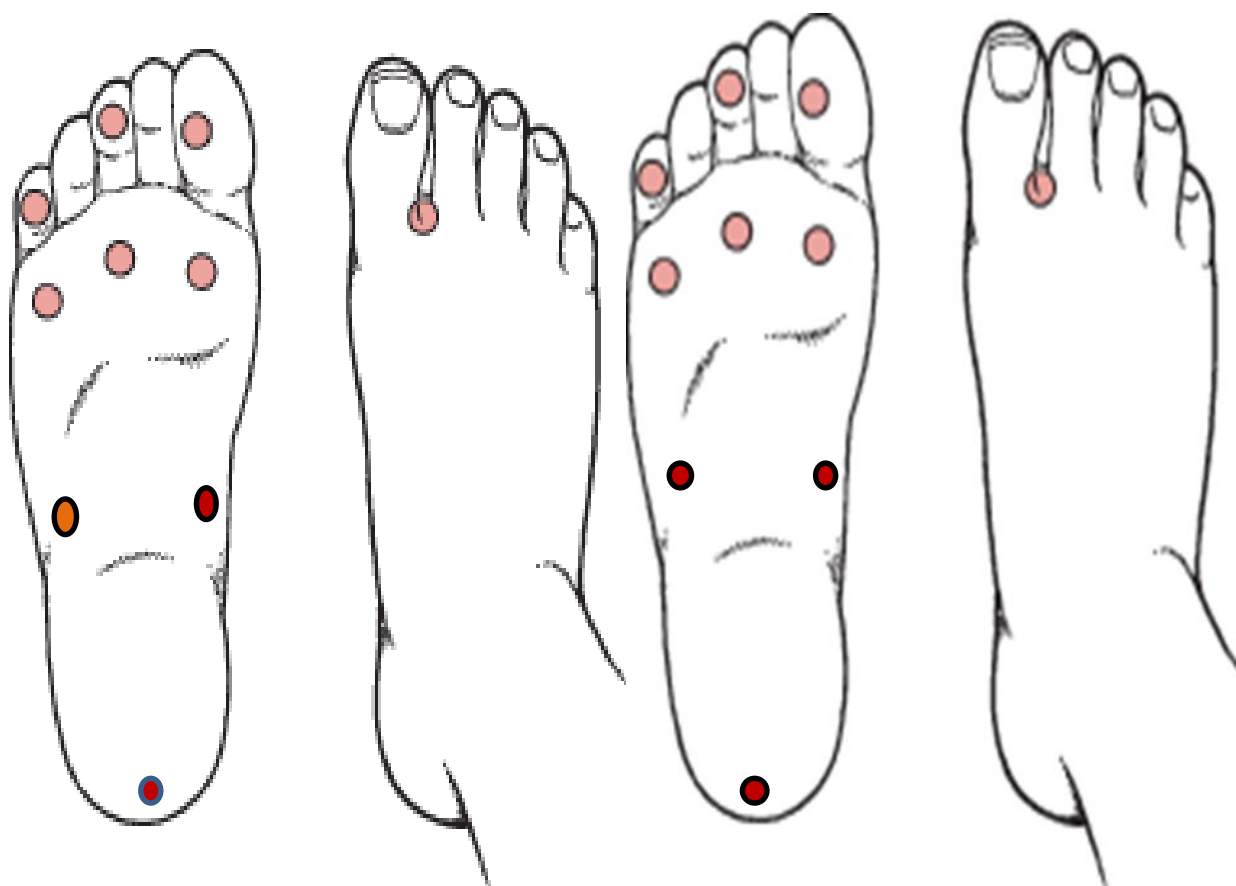
Датум:

\_\_\_\_\_

### ПРИЛОГ 3

|                               |  |    |                                  |  |            |                              |
|-------------------------------|--|----|----------------------------------|--|------------|------------------------------|
| DIJABETESNO STOPALO           |  |    | DATUM                            |  |            |                              |
| IME                           |  |    |                                  |  |            |                              |
| PREZIME                       |  |    |                                  |  |            |                              |
| POL                           |  |    | M                                |  | Z          |                              |
| DATUM RODJENJA                |  |    |                                  |  |            |                              |
| MATICNI BROJ                  |  |    |                                  |  |            |                              |
| ADRESA TEL.                   |  |    |                                  |  |            |                              |
| ZANIMANJE/STRUCNA SPREMA      |  |    |                                  |  |            |                              |
| DIJABETES                     |  |    | T1                               |  | T2         |                              |
| DATUM DIJAGNOZE               |  |    |                                  |  |            |                              |
| OAD TERAPIJA od –do doze      |  |    | Insulin                          |  | od do doze |                              |
| Metformin<br>SU               |  |    |                                  |  |            |                              |
| <b>TM</b>                     |  | kg | <b>TV</b>                        |  | cm         | <b>BMI</b> kg/m <sup>2</sup> |
| LICNA ANAMNEZA                |  |    | Osteporoza da ne                 |  |            |                              |
| Hipertenzija da ne            |  |    | RA da ne                         |  |            |                              |
| Gojaznost da ne               |  |    | Da li je ranije imao ulkus da ne |  |            |                              |
| Liperlipidemija da ne         |  |    | Lokalizacija kada                |  |            |                              |
| Inf. Miokarda da ne           |  |    | Ortopedske operacije da ne       |  |            |                              |
| Aritmije da ne                |  |    | Kada vrsta                       |  |            |                              |
| CVI da ne                     |  |    | Maligne bolesti da ne            |  |            |                              |
| Spondiloza da ne              |  |    | HT RT                            |  |            |                              |
| Osteoartritis da ne           |  |    | Bolesti stitaste zlezde da ne    |  |            |                              |
| Lumbosakralni sy da ne        |  |    | Hipotireoza                      |  |            |                              |
| Radikulopatije da ne          |  |    | Hipertireoza                     |  |            |                              |
| Muskuloskeletne povrede da ne |  |    | Bubrezna slabost da ne           |  |            |                              |
| Iscasenje kukova da ne        |  |    | Hepatitisi da ne                 |  |            |                              |
|                               |  |    | Varikoziteti da ne               |  |            |                              |
|                               |  |    | Deficit vit B12 da ne            |  |            |                              |
|                               |  |    | SEA                              |  |            |                              |

|                             |            |            |          |                                      |               |     |
|-----------------------------|------------|------------|----------|--------------------------------------|---------------|-----|
| <b>PORODICNA ANAMNEZA</b>   |            |            |          | Pusenje                              | da            | ne  |
| Arterijska hipertenzija     | da         | ne         |          | Alcohol                              | da            | ne  |
| Dijabetes mellitus          | da         | ne         |          | Vrsta i količina                     |               |     |
| Hiprlipidemija              | da         | ne         |          | Uzimanje terapije:izonijazd          | da            | ne  |
| IM                          | da         | ne         |          | Piridoxin                            | da            | ne  |
| Gojaznost                   | da         | ne         |          | Metronidazol                         | da            | ne  |
| CVI                         | da         | ne         |          | Tip obuće koju najcesce nosi         |               |     |
| Neuropatije                 | da         | ne         |          | Visoka peta                          | da            | ne  |
| Reumatske bolesti           | da         | ne         |          | Ravna cipela                         | da            | ne  |
|                             |            |            |          | Patika                               | da            | ne  |
| TA :                        | mmHg       |            |          | Da li je obuća odgovarajuća po broju | da            | ne  |
|                             |            |            |          | Nega stopala                         | mesečno da    | ne  |
|                             |            |            |          |                                      | Nedeljno da   | ne  |
|                             |            |            |          |                                      | Dnevno da     | ne  |
|                             |            |            |          | Vallsava                             | SF1           | SF2 |
|                             |            |            |          |                                      |               | + - |
| <b>ORTO T</b>               | <b>sTA</b> | <b>dTA</b> | <b>P</b> | <b>EKG:</b>                          |               |     |
| Supine                      |            |            |          |                                      |               |     |
| Orto                        |            |            |          |                                      |               |     |
| Laboratorija                |            |            |          | HbA1c                                | FBG           |     |
|                             |            |            |          |                                      | PPBG          |     |
| Holesterol                  |            |            |          | Urea                                 | Kreatinin     |     |
| HDL                         |            |            |          | AST                                  | TSH           |     |
| LDL                         |            |            |          | ALT                                  |               |     |
| TG                          |            |            |          |                                      |               |     |
| <b>DN</b>                   |            |            |          | <b>AN</b>                            |               |     |
| KNS 1-4                     |            |            |          | Tahikardija                          | da            | ne  |
| Nesigurnost pri hodu        | da         | ne         |          | Intolerancija na napor               | da            | ne  |
| Bol neuropatski             | da         | ne         |          | Ezofagealna disfunkcija              | da            | ne  |
| Parastezije                 | da         | ne         |          | Erektilna disfunkcija                | da            | ne  |
| Utrnulost                   | da         | ne         |          | Neurogena besika                     | da            | ne  |
|                             |            |            |          | Gustatorno znojenje                  | hipoglikemije | da  |
| <b>PVB</b>                  | <b>LN</b>  | <b>DN</b>  |          | <b>Po Fontaineu</b>                  |               |     |
| Da li postoji atrofija kože | da         | ne         | da       | I-bez simptoma                       | da            | ne  |
| Pulsevi                     |            |            |          | II A-klaukacije pri hodu >100m       | da            | ne  |
| ATP                         | da         | ne         | da       | B-klaukacije pri hodu <100m          | da            | ne  |
| ADP                         | da         | ne         | da       | III bol u miru                       | da            | ne  |
| Klaukacije                  | da         | ne         |          | IV gangrena                          | da            | ne  |
| Bol                         | da         | ne         |          |                                      |               |     |



|   |   |
|---|---|
| Vibracioni senz.<br>Ahilov reflex<br>Babinski   | Vibracioni senz.<br>Ahilov reflex<br>Babinski   |
| Deformitet<br>stopala<br>prstiju    kandza    čekic<br>Otok<br>Ograničena dorzofleksija | Deformitet<br>stopala<br>prstiju    kandza    čekic    Otok<br>Ograničena dorzofleksija |
| Koza    Suva    Vlazna<br>Topla    Hladna<br>Maceracije    Tinea                        | Koza    Suva    Vlazna<br>Topla    Hladna<br>Maceracije    Tinea                        |
| Nokti    dugi    debeli    urasli   | Nokti    dugi    debeli    urasli   |

Crvenilo  
Ragada

Podliv

Ulcer

Klavus

## Образац 1

### ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Драгана Бубања, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

значај статичког и динамичког модела мерења плантарног притиска у дијагностици дијабетесног стопала

која је одбрањена на факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_ године,

\_\_\_\_\_  
потпис аутора

## Образац 2

### ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Драгана Бубања,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Значај статичког и динамичког модела мерења плантарног притиска у  
дијагностици дијабетесног стопала

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ године,

---

потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>





**VOJNOSANITETSKI PREGLED**

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA

Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**

Tel/faks: +381 11 2669689

[vsp@vma.mod.gov.rs](mailto:vsp@vma.mod.gov.rs)

## ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article: **CRITERION VALIDITY OF METABOLIC AND ANTHROPOMETRIC PREDICTORS IN DIABETIC FOOT SYNDROME**

**KRITERIJUMSKA VALIDNOST METABOLIČKIH I ANTROPOMETRIJSKIH PREDIKTORA U SINDROMU DIJABETESNOG STOPALA**

Authors: **Dragana Bubanja<sup>1</sup>, Zorica Jovanović<sup>2</sup>, Mira Vuković<sup>3</sup>**; Vojnosanitetski pregled (2017); Online First September, 2017.

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170418131B>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

# **CRITERION VALIDITY OF METABOLIC AND ANTHROPOMETRIC PREDICTORS IN DIABETIC FOOT SYNDROME**

## **KRITERIJUMSKA VALIDNOST METABOLIČKIH I ANTROPOMETRIJSKIH PREDIKTORA U SINDROMU DIJABETESNOG STOPALA**

Dragana Bubanja<sup>1</sup>, Zorica Jovanović<sup>2</sup>, Mira Vuković<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dragana Bubanja, Klinički centar Kragujevac, Centar za endokrinologiju, dijabetes i metaboličke bolesti, Kragujevac, Srbija

<sup>2</sup>Zorica Jovanović, Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Institut za patofiziologiju, Kragujevac, Srbija

<sup>3</sup>Mira Vuković, Opšta bolnica Valjevo, Edukacioni centar, Valjevo, Srbija

Autor za prepisku:

Mira Vuković

Adresa: Opšta bolnica Valjevo, Edukacioni centar, Valjevo, Srbija

Sindelićeva 621, 14000 Valjevo, Srbija

e-mail: vmira62@gmail.com

**Ključne reči:** dijabetesno stopalo, sindrom, HbA1c, ROC analiza

## **Abstract**

**Introduction:** The diabetic foot syndrome (DFS) appears in 15 % of diabetes mellitus (DM) patients and is the most common cause of hospitalization, prolonged hospital stay and lower extremity amputation.

**The objectives:** This study assesses the discriminant validity of the indicator of glycemic control, lipoprotein status and body mass index (BMI) in diagnosing DFS in DM patients.

**Methods:** A comparative observational study was conducted with the study group, composed of patients diagnosed with DM and DFS and a control group, which was composed of healthy volunteers. Metabolic predictors measured in the study were: fasting glycaemia (FG), postprandial glycaemia (PPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, total triglyceride, low density lipoprotein (LDLc) and high density lipoprotein (HDLc). BMI was measured as an anthropometric variable. The validity criterion of both metabolic and anthropometric variables was estimated by Receiver Operating Characteristic (ROC) procedure.

**Results:** Total of 70 patients with DM and 60 healthy volunteers were observed. Using ROC procedure, five significant predictors of DFS were proved. Validity criterion for HbA1c, FG, PPG, LDLc and BMI were in following order: 6.3 %, 6.3 mmol/L, 7.1 mmol/L, 4.39 mmol/L and 25 kg/m<sup>2</sup>. Significantly greater surfaces were found under the curve for all glycometabolic variables, compared to the surface under the curve for LDLc, as well as relative to the surface under the curve for BMI.

**Conclusions:** Preventing SDS in patients with DM has to include intensification of diet measures along with the treatment of the increased value of fasting glycaemia, postprandial glycaemia and LDLc, including when the lower values compared to the current recommended values for the patients with DM. Lowering body fat in patients with DM has to be approached in the period of their pre-obesity.

**Key words:** diabetic foot, syndrome, HbA1c, ROC analysis

**Key words:** multiple sclerosis, jugular veins, multidetector computed tomography, phlebography, carotid artery disease

## KRITERIJUMSKA VALIDNOST METABOLIČKIH I ANTROPOMETRIJSKIH PREDIKTORA U SINDROMU DIJABETESNOG STOPALA

### **Sažetak**

**Uvod:** Sindrom dijabetesnog stopala (SDS) javlja se kod skoro 15 % pacijenata sa dijabetes melitusom (DM) i najčešći je uzrok njihove hospitalizacije, prolongiranog bolničkog lečenja i amputacija donjih ekstremiteta.

**Ciljevi:** U studiji je procenjena diskriminaciona validnost pokazatelja glikoregulacije, lipoproteinskog statusa i indeksa telesne mase (ITM) u detekciji SDS kod pacijenata sa DM.

**Metodi:** U uporednoj, opservacionoj studiji, ispitivanu grupu sačinjavali su pacijenti sa DM i SDS, a u kontrolnoj grupi bili su zdravi dobrovoljci. Metabolički prediktori izmereni u studiji bili su: glikemija našte (GN), post-prandijalna glikemija (PPG), glikozilirani hemoglobin (HbA1c), ukupni holesterol, ukupni trigliceridi, lipoproteini male gustine (LDLc) i lipoproteini visoke gustine (HDLc). ITM je izmeren kao antropometrijska varijabla. Kriterijumska validnost metaboličkih i antropometrijskih varijabli procenjena je procedurom prijemno operativnih karakteristika.

**Rezultati:** Ukupno je opservirano 70 pacijenata sa DM i 60 zdravih dobrovoljaca. Procedurom prijemno operativnih karakteristika dokazano je pet značajnih prediktora SDS. Kriterijumske vrednosti za HbA1c, GN, PPG, LDLc i ITM, iznosile su, redom: 6.3 % , 6.3 mmol/L, 7.1 mmol/L, 4.39 mmol/L i 25 kg/m<sup>2</sup>. Pronađene su značajno veće površine ispod krivih kod svih glikometaboličkih varijabli u odnosu na površinu ispod krive za LDLc, kao i u odnosu na površinu ispod krive za ITM.

**Zaključak:** Prevencija SDS kod obolelih pacijenata sa DM, mora da uključi intenziviranje dijetetskih mera uz tretman povišenih vrednosti glikemije našte, postprandijalne glikemije i LDLc i to, pri njihovim nižim vrednostima u odnosu na aktuelne preporučene vrednosti za pacijente sa DM. Smanjenju telesne mase kod pacijenata sa DM, neophodno je pristupiti još u periodu njihove pre-gojaznosti.

**Ključne reči:** dijabetesno stopalo, sindrom, HbA1c, ROC analiza

## INTRODUCTION

The term diabetes mellitus (DM) describes a metabolic disorder of multiple aetiology characterized by chronic hyperglycaemia with disturbances of carbohydrate, fat and protein metabolism resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both.<sup>1</sup> The diabetic foot syndrome (DFS) is a major problem in people suffering from diabetes DM with a tendency for ulcers, infection or damage to the deep soft tissues of the foot.<sup>2</sup> DFS occurs in about 15% of patients with DM, and the most common risk factors are male gender, long-termed DM, foot deformities and diabetic polyneuropathy (DPN).<sup>3-5</sup> Despite its high incidence, DFS has not been classified according to the International Classification of Diseases (ICD-10). This may indicate that the incidence of DFS is significantly higher. Patients with DM are at high risk of developing microvascular complications, especially DPN, which further leads to the development DFS.<sup>6</sup> It occurs in almost 50 % of patients with DM who suffer for longer than 10 years and in patients with diabetic peripheral neuropathy, which is the most common chronic complication in type 2 diabetes.<sup>7</sup> In some developed countries, DFS is the most common cause of hospitalization, prolonged hospitalization and lower extremity amputation in patients with DM.<sup>8-10</sup>

Former investigations have indicated that the level of glycosylated haemoglobin (HbA1c), postprandial glycaemia and dyslipidemia are believed to be of particular importance for DPN.<sup>11</sup> There are reports that reducing hyperglycaemia decreases the onset and progression of microvascular complications.<sup>12,13</sup> However, in the above mentioned studies, the examined patients were those with DM (with or without DFS) in the absence of a control group of healthy volunteers, so that the roles of actual and retrograde glucoregulation, lipid metabolism and obesity in DFS have remained insufficiently understood. The elevated HbA1c levels indicate poor glycemic chronic control and are directly related to hypoxemia in vasa vasorum and microvascular complications in diabetic patients.<sup>14</sup> Christman and colleagues suggest that glycaemia, as assessed by HbA1c, may be an important biomarker in predicting the wound healing rate in diabetic patients.<sup>15</sup> Obesity with insulin resistance and hypoadiponectinemia associated with dyslipidemia and elevated levels of systemic inflammatory markers are also a significant factor in the pathogenesis of DFS. Previous studies have shown that the prevalence of diabetic foot ulceration is higher in people with body mass index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>11</sup> However, other authors suggest that BMI is not significantly associated with DFS.<sup>16</sup>

The objectives of this study were to assess the discriminant validity of the indicator of glycemic control, lipoprotein status and BMI in diagnosing DFS.

## METHODS

### *Study design, time and place*

To estimate the risk factors in the development of DFS, we conducted a comparative observational study. The study group was composed of patients diagnosed with DM with DFS. DM was diagnosed by WHO criteria. DFS in these patients was observed as the presence of microscopically confirmed lesions (cracks, fissures, clavus) or macrolesions on foot, or following the history of previously diagnosed trophic ulcers. The control group consisted of healthy volunteers. The study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Centre in Kragujevac and was conducted in the period January 2014 – May 2015 at the Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, Clinical Centre in Kragujevac. Both groups involved adult people of both genders who have signed the consent form of participation in research on a voluntary basis.

### *Variables*

The study tracked demographic variables (gender and age), anthropometric variables (BMI) and metabolic variables (fasting blood glucose, glucose 2h after food intake, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and total triglycerides – all expressed in mmol/L). The levels of HbA1c (%) were also determined.

The measurements of weight and height were obtained for each individual, and BMI was calculated according to the following formula:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{body weight (kg)} / \text{high}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Fasting blood glucose (FBG) and postprandial plasma glucose (PPG) were determined spectrophotometrically by glucose oxidase test (GOD-PAP) with commercial reagent 'Bioanalitica' and Aeroset Abbott analyzer. The level of HbA1c was determined by using the immunoturbidimetric method of inhibition microparticle agglutination using reagent produced by Abbott and Aeroset-Abbott analyzer. The level of total triglycerides was measured spectrophotometrically by glycerol phosphate oxidase test (GPO-PAP) using commercial reagents produced by Abbott and Aeroset-Abbott analyzer. The level of total cholesterol was measured spectrophotometrically by cholesterol oxidase test (CHOD-PAP), using commercial reagents produced by Abbott and Aeroset-Abbott analyzer. The level of

high density lipoprotein cholesterol (HDLc) was determined by ultracentrifugation HDLc test, a homogeneous method for directly measuring HDLc, using two commercial reagents and detergent produced by Abbott and Aeroset-Abbott. The level of low density lipoprotein cholesterol (LDLc) was calculated by the Friedewald formula:

$$\text{LDLc (mmol/L)} = \text{Total cholesterol (mmol/L)} - \text{HDLc (mmol/L)} - \text{Total triglycerides (mmol/L)} / 2.2$$

### *Statistical methods*

Continuous numerical data sets were represented by the mean and standard deviation. Categorical variables were defined by the relative frequency of outcomes. Independent samples t-test was used to assess differences between continuous numerical variables. Criterion validity of metabolic and anthropometric variables for the detection of DFS was estimated by Receiver Operating Characteristic (ROC) procedure. Cut-point value, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were obtained applying maximum Youden index:

$$J = \max [SE_i + SP_i - 1],$$

where  $SE_i$  denotes sensitivity and  $SP_i$  denotes specificity for each potential cut-point value of the resulting variable. Comparison of areas under the ROC curves was done using the method of Hanley and McNeil. The accepted level of significance was 0.05. The analysis was done with statistical package IBM SPSS Statistics 20 (NY) and MedCalc 12.5.0 (Belgium).

## RESULTS

Among the entire cohort of 130 volunteers, 70 had DFS, and other volunteers were in the control group. The study included 80 women and 50 men aged 54.56 years  $\pm$  14.22 years. In the study group, there were 36 women, and in the control group there were 44 women. Compared to the control group, patients with DFS were significantly older ( $t = -12.531$ ,  $p = 0.000$ ). The patients with DFS were 60.17 years  $\pm$  12.40 years old on average, while in the group of healthy volunteers the mean age was 47.64 years  $\pm$  13.31 years. In the group of patients with DFS, 23 of them had previous ulcer, and other patients had actual micro- and/or macro- foot lesions.

Student t-test showed that patients with DFS exhibited significantly elevated values of FBG, HbA1c and LDLc in comparison to the control group. In other metabolic parameters

no differences were noted between groups (Tab. 1). In comparison with controls, the patients with DFS had significantly higher BMI (Tab. 1).

Using ROC procedure, five significant predictors of DFS were proved (FBG, PPG, HbA1c, LDLc and BMI). ROC procedure parameters are shown in Tab 2.

All AUC values of glycometabolic variables were higher in comparison to the AUC for BMI, and the AUC for LDLc (Tab. 3 and Fig. 1). Also, the AUC for FBG was larger in comparison to the AUC for PPG. Between the AUC for HbA1c related to the AUC for FBG and the AUC for HbA1c related to the AUC for PPG has not been found a statistically significant difference.

## DISCUSSION

In this study, we dealt with the assessment of the validity of metabolic and anthropometric parameters as predictors of the occurrence of DFS. DFS is a late-diagnosed DM complication, mainly due to the lack of instruments for reliable early diagnosis in primary care. Due to the multidisciplinary approach to this problem, possible risk factors have been selectively investigated in research so far, and due to the non-standardized instruments no consensus over the prevention of DFS has been achieved within the World Health Organization.

Former studies dealing with DFS have been mostly related to the cost-effectiveness of treatment of patients suffering from foot ulcers, morbidity, mortality and treatment for special care patients if compared to those who are diabetic patients without DFS, while no research with healthy populations as the control group has been undertaken.<sup>17</sup>

Our results showed that HbA1c is the most important independent predictor of DFS among the metabolic parameters, which is consistent with other studies.<sup>18</sup> According to our analysis, the cut-point for HbA1c is 6.3 %. The resulting value is lower than the value according to the American Diabetes Association (ADA) guidelines for HbA1c (threshold  $\geq$  6.5 %) and recommended values for HbA1c (threshold = 7.0 %) according to the European Association for the Study of Diabetes (EASD) criteria.<sup>19</sup>

When HbA1c  $\geq$  6.5 %, PPG levels contribute to a large portion of this value. If we take into account that sudden increases in blood glucose cause oxidative stress and induce endothelial dysfunction, which leads to chronic complications of DM, then special importance is attached to PPG. According to the ADA recommendations, PPG value was higher and measured at 11.1 mmol/L. Having analyzed the results presented in DECODE



(European) and DECODA (Asian) studies, PPG is given priority over FBG regarding their predictive values in predicting chronic complications.<sup>20</sup> The results of our study showed lower PPG values if compared to the recommendations. The cut-point we obtained was at 7.0 mmol/L and closer to the ADA pre-diabetes criteria. Concerning PPG testing, in this study, we got a larger area under the curve for fasting blood glucose. These three parameters – FBG, HbA1c and PPG – make the three most important therapeutic goals of achieving optimal glycemic control.

Experts on the diagnosis and classification of DM defined the criteria for impaired fasting glucose (IFG) at 5.6 mmol/L - 6.9 mmol/L, and the World Health Organization has set IFG cutoff at 6.1 mmol/L. According to the American Diabetes Association (ADA) criteria, the DM value is slightly higher – at 6.5 mmol/L, and the EASD suggested the value of 7.0 mmol/L. In our results, FBG cut-point is at 6.3 mmol/L which requires starting the treatment much earlier in order to prevent DFS, even, in accordance with current FBG criteria, in pre-diabetes phase.<sup>19</sup>

LDLc in our study appeared to be an important metabolic predictor of DFS. The values obtained are consistent with the results of the Framingham Heart Study, the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), where LDLc has been identified as a risk factor of the utmost importance along with FBG and PPG.<sup>21</sup> In the current guidelines for the prevention of coronary heart disease in diabetic patients, elevated LDLc is the primary target of lipid-lowering therapy.

In patients with low cardiovascular risk the target LDLc value was at 2.6 mmol/L, and in those with high cardiovascular risk it was at 1.8 mmol/L.

In our results, the validity of LDL in the prediction of DFS is lower than the validity of BMI. We obtained the cut-point value of 4.39 mmol/L. Following the ADA criteria, some studies have shown that only 58.5 % of the patients reached the target LDLc value during treatment, while 7.2 % achieved target values for both LDLc and HbA1c simultaneously.<sup>22</sup>

In favor of and in addition to previously stated, the treatment of dyslipidemia in DM patients should be commenced earlier, from the very onset of the disease.

In our study, BMI was singled out as an important anthropometric parameter and, according to its validity in relation to the metabolic parameters; it had the smallest area under the curve, the cut-point being at 25 kg/m<sup>2</sup>. Previous studies have shown that the prevalence of diabetic foot ulceration is higher in people with BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. In RICHARD investigators study conducted on 2,339 patients the mean BMI was 29.9 kg/m<sup>2</sup>,

and even 42.9 % had a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>23</sup> Our results showed that body weight regulation is significant in the prevention of DFS which is consistent with the results of Natalie Gray, who showed that elevated BMI is associated with progressively higher risk of complications from DM, specifically for DFS, and cardiovascular risk in men when BMI from 27.5 kg/m<sup>2</sup> to 29.9 kg/m<sup>2</sup>, or when 25 kg/m<sup>2</sup> to 27.49 kg/m<sup>2</sup> in women.<sup>24</sup>

Previous studies have pointed out the need for better approaches to prevent DFS, including intensive patient education and specialist nurse education in primary health care under the supervision of diabetologists. Such investment is certainly justified, but one should not ignore the importance of biochemical markers known as predictors of DM-related complications.

Our study's limitations are connected to a relatively small study population. Additionally, in regards to the age of the patients group with DFS, there was no equity, compared to the controlled group, considering the fact that the patients with DFS were significantly older.

## CONCLUSION

According to the results of our study, if we are to forestall the emergence of diabetic foot syndrome as a diabetes mellitus related complication, the treatment of patients with elevated values of fasting blood glucose, postprandial plasma glucose, glycosylated haemoglobin and low density lipoprotein cholesterol should begin much earlier, at lower values than currently recommended in diagnosing diabetes mellitus, and the reduction of the body mass index should be given even greater emphasis in the period of pre-obesity. Of course, we need and expect additional studies to be conducted on larger groups of patients.

## REFERENCES

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S67-S74.
2. Niemann U, Spiliopoulou M, Szczepanski T, Samland F, Grützner J, Senk D, et al. Comparative Clustering of Plantar Pressure Distributions in Diabetics with Polyneuropathy May Be Applied to Reveal Inappropriate Biomechanical Stress. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161326. DOI:10.1371/journal.pone.0161326
3. Logerfo AC. Vascular disease of the lower extremities in diabetes mellitus: Etiology and management, 'Joslin's Diabetes mellitus' (14th edition), Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2005:1124-31.
4. Forozandeh F, Aziz Ahari A, Abolhasani F, Larijani B. Comparison of different screening tests for detecting diabetic foot neuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica*; 112:409–13.
5. Powers A. Neuropathy and diabetes Mellitus' Harrison's principle of internal medicine' (17th edition), McGraw-Hill, USA, 2008:2292.
6. Blakely M. The Use of Best Practice in the Treatment of a Complex Diabetic Foot Ulcer: A Case Report. In: Healthcare. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2016:18.
7. Low P. Pathogenesis of Diabetic Neuropathy, Joslin's Diabetes mellitus' (14th edition), Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2005:839-51.
8. Giurini J. The diabetic foot: Strategies for treatment and prevention of ulceration,' Joslin's diabetes Mellitus'(14<sup>th</sup> edition), Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2005:1112-21.
9. Tong P, Cockram G. The epidemiology of type 2 diabetes, Text book of Diabetes 1' (third edition), Blackwell science, USA, 2003:6.
10. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyorala K. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients: a population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 1993; 16:16-20.
11. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Glycosylated Hemoglobin in Diabetic Foot and its Correlation with Clinical Variables in a North Indian Tertiary Care Hospital. *J Diabetes Metab* 2015; 6:571. DOI:10.4172/2155-6156.1000571

12. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull C A, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405–12.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
14. World Health Organization: WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Geneva, World Health Org, 1980:641-80.
15. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c is a Predictor of Healing Rate In Diabetic Wounds. *The Journal of Investigative Dermatology* 2011; 131(10):2121-7.
16. Hajieh S, Yazdanpanah L, Mahmud Latifi S. "Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF)," 2013.
17. Bonner T, Foster M, Spears-Lanoix E. Type 2 diabetes-related foot care knowledge and foot self-care practice interventions in the United States: a systematic review of the literature. *Diabet Foot Ankle* 2016; 7:10.3402/dfa.v7.29758. DOI:10.3402/dfa.v7.29758.
18. Priya P, Huan E, Kalyani R, Golden S, Yeh H. Hemoglobin A<sub>1c</sub> and Mortality in Older Adults With and Without Diabetes: Results From the National Health and Nutrition Examination Surveys (1988–2011). *Diabetes Care* 2017; 40(4):453-60.
19. Classification and Diagnosis of Diabetes American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1):S11-S24.
20. The DECODE-DECODA Study Group. Age, body mass index and Type 2 diabetes—associations modified by ethnicity... *Diabetologia* 2003; 46:1063–70.
21. Muthusamy VV. BR 08-3 Management of dyslipidemia in hypertension. *Journal of Hypertension* 2016; 34(1): e545 DOI:10.1097/01.hjh.0000501492.32355.c5
22. Al Harbi TJ, Tourkmani AM, Al-Khashan HI, Mishriky AM, Al Qahtani H, Bakhiet A. Adherence to the American Diabetes Association standards of care among patients with type 2 diabetes in primary care in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2015; 36(2):221-7.

23. Cea-Calvo L, Conthe P, Gómez-Fernández P, de Alvaro F, Fernández-Pérez C, RICARHD investigators. Target organ damage and cardiovascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes in Spain: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:23. DOI:10.1186/1475-2840-5-23.
24. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. The Relationship between BMI and Onset of Diabetes Mellitus and its Complications. *Southern Med J* 2015; 108(1):29-36.

-TABLES-

Table 1. Descriptive statistics for anthropometric and metabolic variables with the significance of differences between groups (healthy volunteers vs diabetic foot syndrome)

| Variables                  | Group                                |                                       | p<br>(Student t value) |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                            | HV (n <sub>1</sub> =60)<br>Mean ± SD | DFS (n <sub>2</sub> =70)<br>Mean ± SD |                        |
| BMI (kg/cm <sup>2</sup> )  | 25.89 ± 4.55                         | 28.82 ± 4.66                          | 0.000<br>(-3.610)      |
| FBG (mmol/L)               | 5.18 ± 0.94                          | 7.55 ± 1.69                           | 0.000<br>(-10.056)     |
| PPG (mmol/L)               | 6.06 ± 1.04                          | 8.54 ± 2.57                           | 0.000<br>(-7.425)      |
| HbA1c (%)                  | 5.55 ± 0.78                          | 7.48 ± 1.33                           | 0.000<br>(-10.236)     |
| Total cholesterol (mmol/L) | 5.38 ± 0.78                          | 5.95 ± 1.28                           | 0.002<br>(-3.120)      |
| HDLc (mmol/L)              | 1.14 ± 0.28                          | 1.16 ± 0.54                           | 0.811<br>(-0.239)      |
| LDLc (mmol/L)              | 3.90 ± 0.83                          | 4.41 ± 1.32                           | 0.009<br>(-2.661)      |
| Triglycerides (mmol/L)     | 1.68 ± 0.97                          | 1.90 ± 0.80                           | 0.168<br>(-1.388)      |

DFS – diabetic foot syndrome; HV – healthy volunteers; BMI – body mass index; FBG – fasting blood glucose; PPG – 2-h post prandial plasma glucose; HbA1c – glycated hemoglobin; HDLc – high density lipoprotein cholesterol; LDLc – low density lipoprotein cholesterol.

Table 2. Receiver operating characteristic curve analysis of significantly metabolic and anthropometric variables in the detection of diabetic foot syndrome

| Variables | SE for AUC | 95% CI for AUC | p (z)       | Cut point      | SN(%) (95% CI) | SP(%) (95% CI)    | PPV(%) (95% CI)     | NPV(%) (95% CI)  |                  |
|-----------|------------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------------|---------------------|------------------|------------------|
| FBG       | 0.915      | 0.025          | 0.854-0.957 | 0.000 (16.452) | >6.3           | 77.14 (65.6-86.3) | 93.33 (83.8 - 98.2) | 93.1 (83.3-98.1) | 77.8 (66.4-86.7) |
| HbA1c     | 0.908      | 0.026          | 0.845-0.952 | 0.000 (15.808) | >6.3           | 78.57 (67.1-87.5) | 90.00 (79.5-96.2)   | 88.7 (77.5-95.6) | 80.8 (69.8-89.1) |
| PPG       | 0.851      | 0.033          | 0.779-0.908 | 0.000 (10.731) | >7.1           | 68.57 (56.4-79.1) | 88.33 (77.4-95.2)   | 85.5 (72.9-93.7) | 73.8 (62.5-83.1) |
| LDLc      | 0.642      | 0.049          | 0.553-0.724 | 0.004 (2.899)  | >4.39          | 57.14 (44.7-68.9) | 76.67 (64.0-86.6)   | 71.0 (56.8-82.7) | 64.1 (52.4-74.8) |
| BMI       | 0.669      | 0.047          | 0.582-0.750 | 0.000 (3.574)  | >25            | 81.43 (70.3-89.7) | 46.67 (33.7-60.0)   | 60.4 (49.4-70.8) | 71.5 (55.5-84.4) |

AUC – area under the curve; SE – standard error; CI – confidence interval; z – normal distribution zed value; SN – sensitivity; SP – specificity; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; BMI – body mass index; FBG – fasting blood glucose; PPG – 2-h post prandial plasma glucose; HbA1c – glycated hemoglobin; LDLc – low density lipoprotein cholesterol.

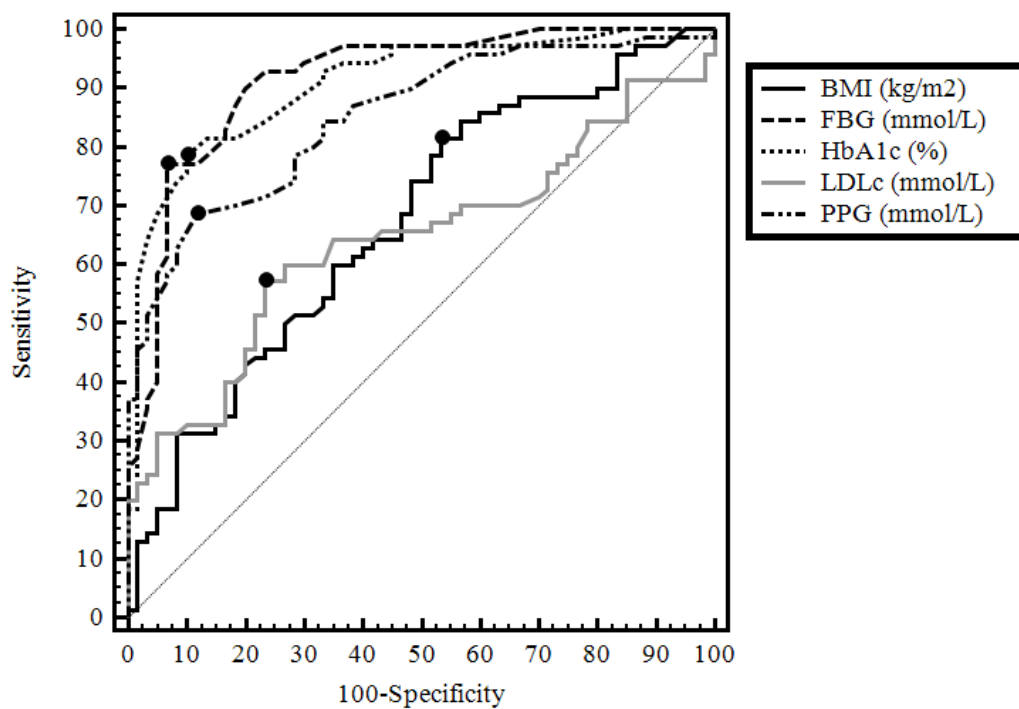
Table 3. Difference of between area under curves pairs with the metabolic and anthropometric variables in diabetic foot syndrome prediction

|               | Difference between AUC | SE    | 95% CI        | z     | p     |
|---------------|------------------------|-------|---------------|-------|-------|
| BMI vs FBG    | 0.246                  | 0.050 | 0.147 - 0.345 | 4.869 | 0.000 |
| BMI vs HbA1c  | 0.239                  | 0.051 | 0.138 - 0.339 | 4.649 | 0.000 |
| BMI vs LDLc   | 0.027                  | 0.066 | 0.102 - 0.157 | 0.416 | 0.678 |
| BMI vs PPG    | 0.182                  | 0.056 | 0.072 - 0.292 | 3.232 | 0.001 |
| FBG vs HbA1c  | 0.007                  | 0.027 | 0.046 - 0.060 | 0.263 | 0.792 |
| FBG vs LDLc   | 0.273                  | 0.052 | 0.172 - 0.375 | 5.265 | 0.000 |
| FBG vs PPG    | 0.064                  | 0.032 | 0.001 - 0.126 | 2.002 | 0.045 |
| HbA1c vs LDLc | 0.266                  | 0.050 | 0.168 - 0.365 | 5.289 | 0.000 |
| HbA1c vs PPG  | 0.057                  | 0.029 | 0.001 - 0.115 | 1.918 | 0.055 |
| LDLc vs PPG   | 0.210                  | 0.055 | 0.102 - 0.317 | 3.816 | 0.000 |

AUC – area under the curve; SE – standard error; CI – confidence interval; z – normal distribution zed value; BMI – body mass index; FBG – fasting blood glucose; PPG – 2-h post prandial plasma glucose; HbA1c – glycated hemoglobin; LDLc – low density lipoprotein cholesterol.

-FIGURE-

Figure 1. Receiver operating characteristic curve of the metabolic and anthropometric variables in diabetic foot syndrome detection



BMI – body mass index; FBG – fasting blood glucose; PPG – 2-h post prandial plasma glucose; HbA1c – glycated hemoglobin; LDLc – low density lipoprotein cholesterol.

Received on April 18, 2017.  
Accepted on June 01, 2017.  
Online First September, 2017.