

Značaj određivanja glikohemoglobina u proceni rizika od amputacija kod pacijenata sa sindromom dijabetesnog stopala

Tatjana Stefanović¹, Srećko Bosić², Jelena Vekić^{3*},
Vesna Spasojević-Kalimanovska³, Vesna Todorović¹,
Marina Pijanović⁴, Aleksandra Zeljković³, Aleksandra Stefanović³,
Zorana Jelić-Ivanović³

¹Kliničko-biohemijska laboratorija, Opšta bolnica, Požarevac, Srbija

²Hirurška služba, Opšta bolnica, Požarevac, Srbija

³Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju, Beograd, Srbija

⁴Laboratorija za medicinsku biohemiju Medilab, Požega, Srbija

* Autor za korespondenciju: Jelena Vekić, Tel. + 381 11 3951 266,
e-mail: jelena.vekić@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Glikohemoglobin (HbA_{1c}) je važan parametar za praćenje dugoročne metaboličke kontrole i procenu rizika za razvoj hroničnih komplikacija kod pacijenata sa dijabetes melitusom (DM). U ovoj studiji ispitivali smo povezanost postignute metaboličke kontrole u tipu 2 DM sa rizikom za razvoj i primenjenim modalitetom lečenja sindroma dijabetesnog stopala (SDS). U istraživanju je učestvovalo 111 pacijenata (80 muškaraca i 31 žena) sa tipom 2 DM, starosti 65,5 ± 9,8 godina. Kod 41 pacijenta SDS je lečen neoperativnim (konzervativnim) pristupom, hirurška intervencija manjeg obima (amputacija u predelu stopala) je izvršena kod 41, a opsežna hirurška intervencija (amputacija u predelu potkolenice) kod 29 pacijenata. Koncentracije biohemijskih parametara i HbA_{1c} su određene standardnim laboratorijskim metodama. U ispitivanoj grupi najučestaliji faktor rizika za nastanak SDS (82% pacijenata) bila je neadekvatna glikoregulacija (HbA_{1c}>8%). Utvrdili smo da su pacijenti koji su lečeni hirurškim putem imali statistički značajno više vrednosti HbA_{1c} u poređenju sa pacijentima koji su lečeni neoperativnim pristupom ($P<0,05$). Ukupan broj pacijenata koji je podvrgnut hirurškom lečenju bio je značajno veći u grupi sa neadekvatnom glikoregulacijom (68,2% pacijenata sa neadekvatnom vs. 40% pacijenata sa adekvatnom glikoregulacijom; $P<0,05$). Utvrdili smo da je verovatnoća za amputaciju 3,2 puta veća ukoliko pacijent ima neadekvatnu glikoregulaciju (OR=3,21; 95%CI:1,18-8,69; $P<0,05$). Naši rezultati su pokazali da se održavanjem dobre metaboličke kontrole u tipu 2 DM smanjuje rizik za razvoj SDS, ali i stepen invazivnosti postupka lečenja SDS.

Ključne reči: dijabetes melitus; metabolička kontrola; hronične komplikacije; HbA_{1c}.

Uvod

Sindrom dijabetesnog stopala (SDS) obuhvata skup promena na mekim tkivima i kostima stopala dijabetičara, koji se javlja kao posledica polineuropatije, infekcije, ishemije ili kombinacije svih ovih faktora. Tip 2 dijabetes melitus (DM) se smatra jednim od najvažnijih netraumatskih uzroka amputacija ekstremiteta u svetu (1). Patološka stanja koja dovode do promena na stopalu pacijenata sa tipom 2 DM su dijabetesna polineuropatija (DPN) i periferna arterijska okluzivna bolest (PAOB), mada su prisutne i promene u mikrocirkulaciji (2). Ove promene se najčešće dešavaju na krvnim sudovima natkolenice i potkolenice, a česte su i na krvnim sudovima stopala (2). Senzorna periferna neuropatija je povezana sa gubitkom osećaja za bol, pritisak i toplotu, usled čega traume ili oštećenja, koji najčešće prolaze nezapaženo, mogu dovesti do pojave lezija ili ulkusa. Kožne lezije olakšavaju razvoj infekcije, čije širenje vodi ka destrukciji tkiva stopala, pa čak i kosti (1). Kliničke manifestacije SDS obuhvataju: pojavu ulceracije (sa ili bez infekcije), deformitet stopala, hronični otok, ishemijske promene, te pojavu nekroze i gangrene tkiva. Nastanak ulkusa na stopalu, zatim gangrene i posledične amputacije su značajni uzroci morbiditeta i invaliditeta u ovoj populaciji pacijenata (2).

Prema Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje DM u faktore rizika za razvoj SDS ubrajaju se: trajanje dijabetesa duže od 10 godina, muški pol, veći indeks telesne mase (ITM), pušenje, neadekvatna glikoregulacija, kao i prisustvo drugih komplikacija DM (3). Lečenje pacijenata sa SDS zavisi od stepena težine nastalih promena na ekstremitetima i može biti konzervativno (neoperativno) i hirurško (1,2). Konzervativno lečenje je efikasno samo u ranim fazama bolesti i sastoji se od terapijske primene antibiotika i perifernih vazodilatatora, dok je u kasnim fazama bolesti neophodno hirurško lečenje. Hirurške metode lečenja SDS podrazumevaju operacije u nivou stopala, u vidu incizija, nekrektomija i amputacija prstiju ili delova stopala, i opsežne amputacije, koje obuhvataju sve hirurške procedure iznad petne kosti (potkolene i natkolene amputacije), što dovodi do gubitka ekstremiteta (2).

Održavanje optimalne metaboličke kontrole je preduslov za odlaganje razvoja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija DM. Glikohemoglobin (HbA_{1c}) odražava prosečnu vrednost glukoze u plazmi tokom prethodnih dva do tri meseca, te se na osnovu njegove vrednosti vrši praćenje dugoročne metaboličke kontrole i procena rizika za razvoj komplikacija DM (4,5). Rezultati prospektivne UKPDS studije (eng. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) su pokazali da je incidenca mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija DM značajno povezana sa regulacijom glikemije (6). Naime, u studiji je utvrđeno da se sa smanjenjem nivoa HbA_{1c} za 1% rizik za razvoj mikrovaskularnih komplikacija smanjuje za 37%, dok je incidenca akutnog infarkta miokarda u narednih 10 godina niža za 14% (6).

U ovoj studiji smo ispitivali značaj određivanja HbA_{1c} u proceni rizika za razvoj SDS, kao i povezanost između postignute metaboličke kontrole DM sa primenjenim modalitetom lečenja SDS.

Materijal i metode

Ispitanici

U studiji je učestvovalo 111 pacijenata sa tip 2 DM (80 muškaraca i 31 žena), starosti 65,5±9,8 godina, koji su bili hospitalizovani na hirurškom odeljenju Opšte bolnice u Požarevcu u periodu 2014 - 2016. godine, usled razvoja SDS. Na početku studije prikupljeni su demografski i klinički podaci o pacijentima: starost, telesna masa i visina, dužina trajanja i terapija dijabetesa, sredina u kojoj pacijent živi, te podaci o životnim navikama (konzumiranje alkohola i pušenje). Na terapiji insulinom bilo je 80 pacijenata (72%), dok je oralne antidijabetike (OAD) uzimao 31 (28%) pacijent. Oralne antidijabetike iz grupe bigvanida (metformin) je uzimalo 28 pacijenata (90% svih pacijenata koji su bili na OAD), dok je derivate sulfonil ureje uzimalo svega 3 pacijenta (glimepirid i gliklazid).

Iz podataka za telesnu masu i visinu izračunat je ITM, pri čemu su vrednosti >30,0 kg/m² bile kriterijum za definisanje gojaznosti. Kod 41 pacijenta (36,9%) SDS je lečen neoperativnim (konzervativnim) pristupom. Hirurška intervencija manjeg obima (amputacija u predelu stopala) je izvršena kod 41 (36,9%), a opsežna hirurška intervencija (amputacija u predelu potkolenice) kod 29 pacijenata (26,2%). Istraživanje je planirano i izvedeno poštujući etičke principe Helsinške deklaracije i svi ispitanici su dobrovoljno prihvatili učešće u studiji.

Biohemijske analize

Uzorci krvi iz prednje kubitalne vene su uzeti posle noćnog gladovanja, prilikom hospitalizacije pacijenata. Biohemijski parametri su određeni u serumu, koncentracije fibrinogena u citratnoj plazmi, a HbA_{1c} u uzorku pune krvi. Koncentracije glukoze, ukupnog, HDL-holesterola i triglicerida u serumu su određene enzimskim metodama, a LDL-holesterola primenom Friedwald-ove formule. Koncentracije ureje, kreatinina i mokraćne kiseline su određene standardnim laboratorijskim metodama, a koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) imunoturbidimetrijskom metodom. Sve navedene analize su urađene na analizatoru DimensionRxL Max (Siemens Health Care Diagnostics, Erlangen, Germany). Koncentracija fibrinogena je određena koagulometrijskom metodom na analizatoru Sysmex CA-660 System (Siemens Health Care Diagnostics, Erlangen, Germany). Za izračunavanje jačine glomerularne filtracije (JGF) je korišćena MDRD formula, pri čemu su vrednosti JGF <60 mL/min/1,73m² ukazivale na smanjenu bubrežnu funkciju. HbA_{1c} je određen imunoturbidimetrijskom metodom na analizatoru Innova Star (DiaSys Diagnostic Systems, GmbH, Germany). Prosečna koncentracija glukoze (eAG) je izračunata iz vrednosti HbA_{1c} prema formuli:

$$eAG \text{ (mmol/L)} = 1,59 \cdot \text{HbA}_{1c} - 2,59.$$

Statistička analiza

Kontinuirani podaci su prikazani kao aritmetičke srednje vrednosti i standardne devijacije za normalno distribuirane parametre. Promenljive koje nisu pratile normalnu raspodelu prikazane su kao medijane i interkvartilni rasponi. Razlike između grupa u slučaju normalno distribuiranih kontinuiranih podataka su analizirane Student-ovim t-testom, a za promenljive koje ne prate normalnu raspodelu korišćen je Mann-Whitney U test. Kategorički podaci su prikazani kao apsolutne ili relativne frekvence, a razlike su proveravane upotrebom Chi-kvadrat i Fisher Exact testova. Uticaj glikoregulacije na rizik za amputaciju analiziran je logističkom regresionom analizom. Kao minimalni uslov za postojanje statističke značajnosti smatrana je verovatnoća $P < 0,05$.

Rezultati

U istraživanju je učestvovalo 111 pacijenata (80 muškaraca i 31 žena) sa tipom 2 DM, starosti $65,5 \pm 9,8$ godina, čije su demografske i kliničke karakteristike prikazane u Tabeli I. Razvoj SDS nastupio je, u proseku, 14 godina nakon postavljene dijagnoze DM. Kod 3 pacijenta promene su uočene već godinu dana od kako je bolest dijagnostikovana, a ukupno 19 pacijenata je imalo potvrđenu dijagnozu dijabetesa kraće od 5 godina. Najveći broj pacijenata ($n=65$) imao je DM duže od 10 godina. Većina pacijenata ($n=80$) je u terapiji primenjivala insulin. Pacijenti koji su bili na terapiji OAD su kao monoterapiju većinski (preko 90%) primenjivali metformin.

Tabela I Demografske i kliničke karakteristike pacijenata**Table I** Demographic and clinical characteristics of the patients

Parametar	Vrednost parametra
N	111
Starost, godine	65,5 ± 9,8
Pol, muškarci/žene, %	72/28
Trajanje dijabetesa, godine	13,9 ± 8,8
Trajanje dijabetesa >10 godina, %	58,6
Terapija dijabetesa, insulin/OAD, %	72/28
Neadekvatna glikoregulacija (HbA _{1c} >8%), % [#]	82
ITM, kg/m ²	28,83 ± 4,43
Gojaznost (ITM > 30 kg/m ²), %	36
Sredina, selo/grad, %	64/36
Pušači, %	9,9
Konzumiranje alkohola, %	15,3
Glukoza, mmol/L	9,60 ± 3,47
HbA _{1c} , %	10,1 ± 2,1
eAG, mmol/L	13,41 ± 3,29
Ukupan holesterol, mmol/L	4,14 ± 1,30
Trigliceridi, mmol/L [#]	1,30 (1,00-2,10)
LDL-holesterol, mmol/L	2,75 ± 1,13
HDL-holesterol, mmol/L	0,96 ± 0,37
Trigliceridi, mmol/L [#]	1,30 (1,00-2,10)
Ureja, mmol/L [#]	7,1 (4,9-10,0)
Kreatinin, μmol/L [#]	105 (76-123)
JGF, mL/min/1,73m ² [#]	59,0 (44,0-89,2)
Mokraćna kiselina, μmol/L	307,81 ± 122,08
Fibrinogen, g/L	6,33 ± 1,89
CRP, mg/L [#]	63,76 (12,60-146,58)

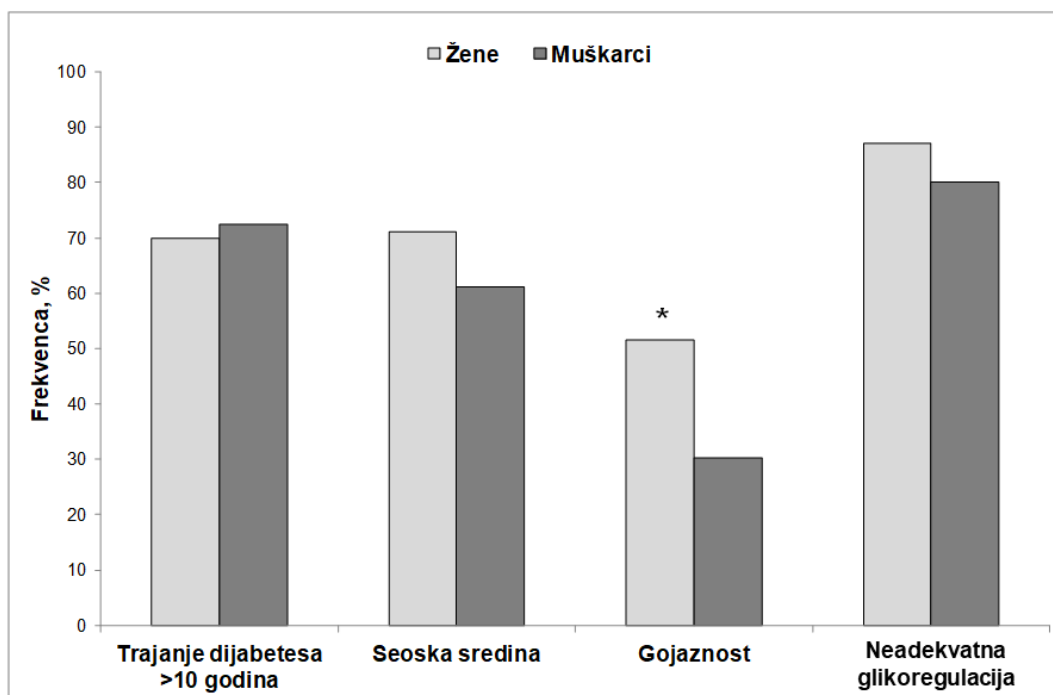
Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija, apsolutne i relativne frekvence.

[#] Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon).

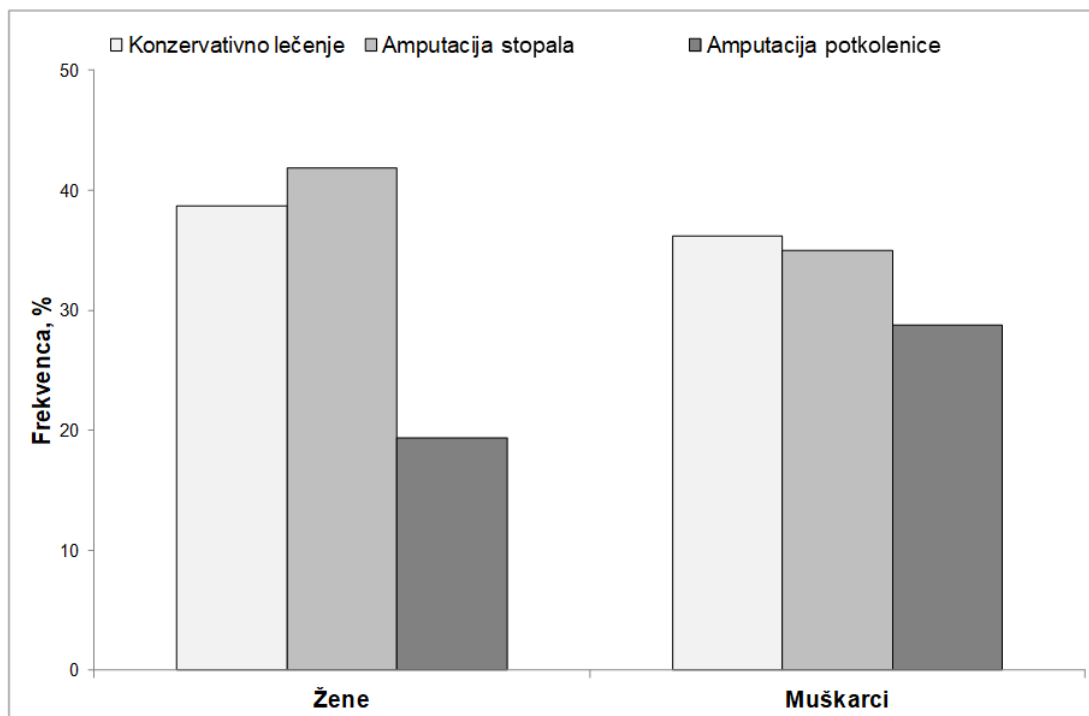
U ispitivanoj grupi najučestaliji faktor rizika (82%) za nastanak SDS bila je neadekvatna glikoregulacija ($HbA_{1c} > 8\%$). Svega 4 pacijenta (3,6%) je imalo ciljne vrednosti $HbA_{1c} < 7\%$. Čak i kada je primenjena granična vrednost HbA_{1c} od 8%, što je manje striktan terapijski cilj koji važi za starije pacijente i one sa pridruženim komorbiditetima, adekvatnu glikoregulaciju imalo je tek 20 pacijenata (18%).

Analiza je takođe pokazala da skoro dvostruko više pacijenata (64%) potiče iz seoske sredine. U biohemijskom nalazu dominiraju povišene koncentracije inflamatornih markera, što odgovara kliničkoj slici pacijenata (infekcija, koja je praćena inflamacijom). Na osnovu vrednosti JGF utvrdili smo da 52,3% pacijenata ima smanjenu bubrežnu funkciju ($JGF < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

U daljoj analizi ispitivali smo učestalost tradicionalnih faktora rizika za nastanak SDS u zavisnosti od pola, a rezultati su prikazani na Slici 1. Utvrdili smo da je frekvencija svih faktora rizika ravnomerno zastupljena kod oba pola, sa izuzetkom gojaznosti. Naime, u ispitivanoj grupi dijabetičara svaka druga žena i svaki treći muškarac su bili gojazni (51,6% žena vs. 30,3% muškaraca; $P < 0,05$). Pored toga, ova analiza je pokazala da 13,8% muškaraca puši, a da 21,2% njih konzumira alkohol. Za razliku od muškaraca, žene nisu konzumirale cigarete ($P < 0,05$), niti alkohol ($P < 0,05$). Na Slici 2 su prikazani primenjeni modaliteti lečenja SDS u odnosu na pol. Iako se broj pacijenata po grupama nije značajno razlikovao, muškarci su češće od žena bili podvrgnuti opsežnim hirurškim intervencijama (28,8% vs. 19,4%; $P < 0,05$).



Slika 1. Faktori rizika za razvoj dijabetesnog stopala u zavisnosti od pola (* $P < 0,05$)
 Figure 1. Risk factors for diabetic foot development according to gender (* $P < 0,05$)



Slika 2. Modaliteti lečenja dijabetesnog stopala u odnosu na pol pacijenta
Figure 2. Diabetic foot therapeutic modalities according to gender

Uporedni prikaz kliničkih i demografskih karakteristika pacijenata, u zavisnosti od primenjenog modaliteta lečenja SDS, dat je u Tabeli II. Ove dve grupe pacijenata se nisu značajno razlikovale po starosti i polu. Takođe, nije bilo značajne razlike u dužini trajanja dijabetesa, niti se razlikovao broj pacijenata na terapiji insulinom, odnosno OAD. U grupi pacijenata koji su podvrgnuti hirurškom lečenju bilo je više pušača i onih koji konzumiraju alkohol, ali razlika nije bila statistički značajna. Pacijenti koji su lečeni hirurškim putem su imali statistički značajno više vrednosti HbA_{1c} od pacijenata lečenih konzervativnim pristupom. U skladu sa prethodnim, prosečna koncentracija glukoze u protekla tri meseca bila je značajno viša u grupi koja je podvrgnuta operaciji. Takođe, značajno veći broj pacijenata sa neregulisanom glikemijom nalazio se u grupi operisanih. U grupi pacijenata koja je podvrgnuta hirurškom lečenju svi markeri inflamacije su bili viši u odnosu na pacijente koji su lečeni na konzervativan način, ali razlike nisu bile statistički značajne. Parametri lipidnog statusa i markeri bubrežne funkcije se nisu značajno razlikovali između grupa (rezultati nisu prikazani).

Tabela II Kliničke karakteristike pacijenata u zavisnosti od modaliteta lečenja**Table II** Clinical characteristics of the patients according to therapeutic modality

Parametar	Konzervativno lečenje	Hirurško lečenje	<i>P</i>
N	41	70	
Starost, godine	66,2 ± 9,7	65,1 ± 9,9	0,557
Pol, muškarci/žene, %	70,7/29,3	72,9/27,1	0,829
Trajanje dijabetesa, godine	13,9 ± 8,8	13,9 ± 8,8	0,995
Trajanje dijabetesa >10 godina, %	73,2	70,8	0,828
Terapija dijabetesa, insulin/OAD, %	73,2/26,8	71,4/28,4	0,843
ITM, kg/m ²	29,49 ± 4,21	28,47 ± 4,54	0,253
Gojaznost (ITM > 30 kg/m ²), %	37,7	34,2	0,721
Sredina, selo/grad, %	61/39	65,7/34,3	0,684
Pušači, %	4,9	12,9	0,112
Konzumiranje alkohola, %	9,8	18,6	0,105
Glukoza, mmol/L	9,74 ± 3,87	9,52 ± 3,25	0,755
HbA _{1c} , %	9,5 ± 1,9	10,4 ± 2,1	<0,05
eAG, mmol/L	12,55 ± 3,01	13,92 ± 3,34	<0,05
Neadekvatna glikoregulacija, %	70,7	88,6	<0,05
Fibrinogen, g/L	6,30 ± 2,17	6,34 ± 1,75	0,931
CRP, mg/L #	51,98 (7,40-127,90)	74,77 (16,61-153,58)	0,153

Kontinuirani podaci su prikazani kao srednje vrednosti ± standardne devijacije i poređeni Studentovim t testom. Kategorički podaci su prikazani kao relativne frekvence i poređeni Chi-kvadrat testom.

Rezultati su prikazani kao medijana (interkvartilni raspon) i poređeni Mann-Whitney U testom.

Sa ciljem da se utvrdi da li se faktori rizika za nastanak hroničnih komplikacija menjaju u zavisnosti od postignute metaboličke kontrole dijabetesa, svi pacijenti su razvrstani na osnovu vrednosti HbA_{1c} u grupe sa adekvatnom (HbA_{1c} ≤ 8%) i neadekvatnom glikoregulacijom (HbA_{1c} > 8%). Rezultati prikazani u Tabeli III pokazuju da su pacijenti u grupi sa neadekvatnom glikoregulacijom bili značajno mlađi (*P* < 0,05). Uočili smo trend da se većina faktora rizika za nastanak SDS javlja udruženo sa neadekvatnom glikoregulacijom. Pacijenti koji dolaze iz seoske sredine i pacijenti koji imaju dijabetes duže od 10 godina bili su zastupljeniji u grupi sa neadekvatnom glikoregulacijom, a razlike su bile na granici statističke značajnosti. U istoj grupi je bilo i više pušača. Takođe, pacijenti sa neadekvatnom glikoregulacijom su češće hirurški zbrinjavani u odnosu na ispitanike sa adekvatnom kontrolom glikemije.

Tabela III Faktori rizika za nastanak SDS i primenjeni modaliteti lečenja u zavisnosti od glikoregulacije

Table III Risk factors for diabetic foot development and therapeutic modality according to glucoregulation

	Glikoregulacija		<i>P</i>
	Adekvatna	Neadekvatna	
N	20	91	
Starost, godine	70,4 ± 8,7	64,4 ± 9,7	<0,05
Trajanje dijabetesa >10 godina, %	57,9	74,7	0,075
Seoska sredina, %	50	67	0,073
Gojaznost (ITM > 30 kg/m ²), %	89,5	78,4	0,146
Pušenje, %	5	11	0,272
Konzumiranje alkohola,%	20	14,3	0,203
Modalitet lečenja: konzervativni/hirurški, %	60/40	31,8/68,2	<0,05
Modalitet lečenja:			0,061
Konzervativno lečenje, %	60	31,8	
Amputacija stopala, %	25	39,6	
Amputacija potkolenice, %	15	28,6	

Podaci su prikazani kao relativne frekvence i poređeni Chi-kvadrat i Fisher-Exact testovima.

Uzimajući u obzir prethodne rezultate, analiza je nastavljena sa ciljem da se ispita da li je glikoregulacija povezana sa primenjenim modalitetom lečenja. Rezultati jasno pokazuju da održavanje adekvatne metaboličke kontrole smanjuje učestalost invazivnog postupka u lečenju SDS. U grupi sa adekvatnom glikoregulacijom najveći procenat pacijenata lečen je konzervativnim pristupom, a najmanji opsežnijom hirurškom intervencijom. Ovakva pravilnost se ne uočava u grupi sa neadekvatnom glikoregulacijom. U analizi povezanosti glikoregulacije i primenjenog postupka u lečenju, razlika u broju pacijenata po kategorijama bila je na granici statističke značajnosti ($P=0,061$). Međutim, ukupan broj pacijenata koji je podvrgnut hirurškom lečenju bio je značajno veći u grupi sa neadekvatnom glikoregulacijom (68,2% pacijenata sa neadekvatnom vs. 40% pacijenata sa adekvatnom glikoregulacijom; $P<0,05$).

Naposletku, ispitali smo da li se na osnovu koncentracije HbA_{1c} može predvideti rizik od amputacije u lečenju SDS. U ovoj analizi rizičnu grupu su činili svi pacijenti podvrgnuti hirurškoj intervenciji, a referentnu grupu pacijenti lečeni konzervativnim

pristupom. Rezultati su pokazali da rizik za amputaciju raste za 54% ukoliko se koncentracija HbA_{1c} poveća za 1% (OR = 1,543; 95%CI: 1,027-2,319; *P*<0,05). Uticaj neadekvatne glikoregulacije na rizik za amputaciju analiziran je binarnom logističkom regresionom analizom, pri čemu su rizičnu grupu činili pacijenti sa HbA_{1c}>8%, a referentnu grupu pacijenti sa HbA_{1c}≤8% (Tabela IV). Univarijantna analiza je pokazala da je verovatnoća za amputaciju 3,2 puta veća ukoliko pacijent ima neadekvatnu glikoregulaciju. Inicijalna analiza je zatim ponovljena uz korekciju za tradicionalne faktore rizika za nastanak SDS (starost, muški pol, trajanje dijabetesa >10 godina, pušenje i seosko okruženje), a rizik za amputaciju zbog neadekvatne glikoregulacije je ostao je značajan (*P*<0,05) i nezavisan od prisustva drugih faktora.

Tabela IV Neadekvatna glikoregulacija i rizik za amputaciju

Table IV Poor gluco-regulation and risk of amputation

	OR	95% CI	<i>P</i>
HbA _{1c} , povećanje za 1%	1,54	1,03 – 2,32	<0,05
HbA _{1c} > 8%	3,21	1,18 – 8,69	<0,05
HbA _{1c} > 8% + faktori rizika za razvoj SDS [#]	3,44	1,11 – 10,73	<0,05

Starost, muški pol, trajanje dijabetesa >10 godina, pušenje, seosko okruženje.

Diskusija

Rezultati prethodnih istraživanja pokazuju da su kardiovaskularne komplikacije najčešći uzrok smrtnosti pacijenata sa SDS, pri čemu je najviša stopa mortaliteta zabeležena već u prvim godinama nakon amputacije (7). Ovi podaci ukazuju da je neophodno intenzivirati mere prevencije u cilju sprečavanja razvoja SDS, što zahteva detaljnu evaluaciju prisutnih faktora rizika, kako bi se izdvojili oni pacijenti koji zahtevaju intenzivan nadzor i lečenje. Stoga je i osnovni cilj ovog istraživanja bio da se ispita značaj određivanja HbA_{1c} u proceni rizika za razvoj SDS, kao i povezanost između postignute metaboličke kontrole u tipu 2 DM sa primenjenim modalitetom lečenja SDS.

Analiza faktora rizika za razvoj SDS je pokazala da je u ispitivanoj grupi pacijenata najučestaliji faktor rizika neadekvatna glikoregulacija (Tabela I). Ovi rezultati se slažu sa podacima prospektivne studije, sprovedene u SAD, koja je ispitala učestalost komplikacija kod pacijenata sa tipom 2 DM (8). Autori su klasifikovali pacijente u grupe bez komplikacija i sa komplikacijama, a zatim na osnovu vrednosti HbA_{1c} na one koji su postigli adekvatnu (<7%), zadovoljavajuću (7-8%) i neadekvatnu

(>8%) metaboličku kontrolu. Utvrdili su da je najveći broj pacijenata sa gangrenom donjih ekstremiteta imao vrednosti $HbA_{1c}>8\%$ (8). U našoj studiji pacijenti lečeni hirurškim putem imali su statistički značajno više vrednosti HbA_{1c} u poređenju sa pacijentima koji su lečeni konzervativnim pristupom (Tabela II). Ovaj nalaz se u potpunosti slaže sa rezultatima koje su ranije publikovali Miyajima i saradnici (9). U dodatnoj analizi smo uočili trend da se većina faktora rizika za nastanak SDS javlja udruženo sa neadekvatnom glikoregulacijom (Tabela III). Konkretno, u grupi sa neadekvatnom glikoregulacijom bilo je više pacijenata koji dolaze iz seoske sredine i onih koji boluju od dijabetesa duže od 10 godina. Iako nije bilo razlike u dužini trajanja dijabetesa, pacijenti u grupi sa neadekvatnom glikoregulacijom su bili značajno mlađi, što se slaže sa podacima u studiji Christmana i saradnika (4). Ukupno uzevši, prikazani rezultati govore u prilog činjenici da je hronično loša metabolička kontrola DM preduslov za razvoj komplikacija koje dovode do nastanka SDS (2).

S obzirom da je poznato da učestalost faktora rizika za različita hronična stanja varira u odnosu na pol, u našoj studiji smo ispitali i da li postoje razlike u zastupljenosti tradicionalnih faktora rizika za nastanak SDS kod muškaraca i žena (Slika 1). Naši rezultati su ukazali na viši unos alkohola i procenat pušača kod muškaraca nego kod žena, što je uobičajen nalaz i u generalnoj populaciji u Srbiji, tako da ovi rezultati mogu da se tumače u sklopu opštih demografskih karakteristika naše populacije. Osim toga, uočen je visok procenat gojaznih osoba i kod žena i kod muškaraca, pri čemu je učestalost gojaznosti bila viša kod žena, a što ponovo ukazuje na značaj preventivnih i konzervativnih mera za sprečavanje gojaznosti, kako u opštoj populaciji, tako i kod pacijenata sa DM. Kada su u pitanju primenjeni modaliteti lečenja, nije bilo značajnih razlika između žena i muškaraca (Slika 2).

Dodatnom analizom primenjene OAD terapije utvrđeno je da je većina naših pacijenata kao monoterapiju koristila metformin (90% svih pacijenata koji su bili na OAD). Metformin prema najnovijim preporukama ADA predstavlja prvi korak u lečenju DM (10). Jednom uveden u terapiju, metformin se može koristiti duže vreme (dok god se dobro podnosi i nema kontraindikacija), a preporučuje se da se drugi OAD, kao i insulin, dodaju uz metformin. S obzirom da su naši pacijenti starije životne dobi i sa dugogodišnjim DM, verovatno bi uvođenje jos nekog OAD i/ili insulina pomoglo u postizanju adekvatne glikemijske kontrole. Prema najnovijim preporukama, intenziviranje terapije DM kod pacijenata kod kojih se ne postiže terapijski cilj se ne sme odlagati (10). Propisanu terapiju bi trebalo preispitati svakih 3 do 6 meseci i modifikovati do postizanja željenih vrednosti glikemijske kontrole. Kod pacijenata sa DM tip 2 koji imaju dijagnostikovanu aterosklerozu i kardiovaskularnu bolest preporuka je da se u terapiju pored metformina uvedu inhibitori natrijum-glukoza kotransportera 2 (SGLT2) ili agonisti receptora glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1). Mnogobrojne studije su pokazale da su SGLT2 inhibitori veoma efikasni u snižavanju

koncentracije HbA_{1c}, sa prosečnim sniženjem od 0,6-1,2%, u odnosu na početnu vrednost (11).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da metabolička kontrola DM značajno utiče na stepen invazivnosti postupka lečenja SDS. Naime, utvrdili smo da je u grupi sa adekvatnom glikoregulacijom najveći procenat pacijenata lečen konzervativnim pristupom, a najmanji opsežnijom hirurškom intervencijom (Tabela III). Takođe, treba naglasiti da je ukupan broj pacijenata koji je podvrgnut operativnom lečenju bio značajno veći u grupi sa neadekvatnom glikoregulacijom. U istraživanju koje su sprovedeli Paisey i saradnici je utvrđeno da neadekvatna metabolička kontrola doprinosi progresiji senzorne neuropatije, nezavisno od drugih faktora rizika (12). Takođe, u pomenutoj studiji vrednosti HbA_{1c} su bile više kod pacijenata koji su razvili ulkus na stopalu (12), što ukazuje da je neadekvatna glikoregulacija povezana sa razvojem SDS. Pored činjenice da je neadekvatna glikemijska kontrola povezana sa razvojem neuropatije, te povećanim rizikom za razvoj SDS i amputacija (13), novija istraživanja ukazuju da ima i nepovoljan uticaj na brzinu oporavka pacijenta. U studiji koju su izveli Christman i saradnici je utvrđeno da su vrednosti HbA_{1c} u inverznoj korelaciji sa brzinom zarastanja rana na stopalu (4). Do danas su opisani brojni faktori koji doprinose sporijem zarastanju rana kod dijabetičara, u koje se ubrajaju: smanjena migracija i proliferacija keratinocita i fibroblasta, poremećaj funkcije citokina i faktora rasta, kao i poremećen odgovor na infekciju (14). Zajednički imenitelj za većinu ovih poremećaja je hiperglikemija (15). Ovde treba dodati i efekat hiperglikemije na razvoj oksidativnog stresa, kao i nastanak produkata glikozilacije, koji takođe otežavaju proces zarastanja rana (16).

Kao što je ranije pomenuto, rezultati UKPDS studije jasno pokazuju da je incidenca kliničkih komplikacija dijabetesa značajno povezana sa glikoregulacijom (6). Kako bi se dodatno istražio potencijalni nezavisan uticaj metaboličke kontrole DM na rizik od amputacija, uradili smo logističku regresionu analizu. Na osnovu dobijenih rezultata smo utvrdili da je verovatnoća za amputaciju bila 3,2 puta veća ukoliko je pacijent imao neadekvatnu glikoregulaciju (Tabela IV). Analizu smo zatim ponovili uz korekciju za tradicionalne faktore rizika za nastanak SDS (starost, muški pol, trajanje dijabetesa duže od 10 godina, pušenje i seosko okruženje) i utvrdili da je rizik za amputaciju zbog neadekvatne glikoregulacije ostao značajan i nezavisan od prisustva drugih faktora. U preglednom radu Zubair i saradnici navode da u slučaju povećanja HbA_{1c} za 2% rizik za pojavu ulceracija raste 1,6 puta, a za amputaciju 1,5 puta (17), a naši rezultati se slažu sa navedenim podacima. U sedmogodišnjoj prospektivnoj studiji u Kostariki analizirana je incidenca i ishodi amputacija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetesom (5). Rezultati su pokazali da najveći rizik za amputaciju imaju muškarci koji boluju od dijabetesa duže od deset godina i imaju vrednosti HbA_{1c} ≥8%, a rizik se dodatno povećavao ukoliko je SDS bio udružen sa drugim komorbiditetima (7). U pomenutoj studiji stopa preživljavanja pacijenata u prve tri godine nakon amputacije

iznosila je 50% (7). Slični rezultati su dobijeni i u nedavno publikovanoj studiji koja je pratila razvoj komplikacija kod pacijenata sa tipom 2 DM tokom 11 meseci (8).

Naši podaci su pokazali da je neadekvatna glikoregulacija češća kod pacijenata koji žive u seoskoj sredini (Tabela III). Mnoge studije su se bavile analizom socioekonomskog statusa kod pacijenata sa SDS. Nizak socioekonomski status je često povezan sa prisustvom teških hroničnih bolesti i prihvaćen je kao faktor rizika u razvoju SDS (18). Faktori koji se posmatraju u ovakvim studijama obuhvataju profil populacije, nivo obrazovanja, finansijski status i komplijansu prema tretmanu same bolesti, pri čemu su rezultati pokazali da se SDS češće javlja kod pacijenata sa nižim stepenom obrazovanja, nižim mesečnim prihodima i neadekvatnom glikemijskom kontrolom (18, 19). Pored navedenih faktora rizika, treba pomenuti da je pacijentima koji dolaze iz seoskog okruženja zdravstvena nega manje dostupna. Seoske ambulante koje pripadaju primarnoj zaštiti su retke i teško dostupne. Veliki broj ovih pacijenata se javi izabranom lekaru kada problem sa stopalom već postoji. S druge strane, odnos hirurškog i medikamentoznog zbrinjavanja je bio sličan u obe sredine, što bi se moglo objasniti činjenicom da se definitivna dijagnostika u slučaju SDS obavlja, a odluke o terapijskom modalitetu donose u većim zdravstvenim centrima, te da mesto prebivališta nije od značaja u tom smislu. Štaviše, učestalost hirurškog lečenja bila je viša (iako bez statističke značajnosti) u grupi pacijenata koji žive u seoskoj sredini, što se može posmatrati kao logičan ishod lošije kontrole bolesti i nastanka težih manifestacija SDS u ovoj grupi.

Zaključak

Rezultati prikazani u ovom radu ukazuju da je kod pacijenata sa tipom 2 DM neadekvatna glikoregulacija najučestaliji faktor rizika za nastanak SDS. Takođe, utvrdili smo da su pacijenti lečeni operativnim putem imali značajno više vrednosti HbA_{1c} u poređenju sa pacijentima koji su lečeni konzervativnim pristupom. Sa porastom HbA_{1c} rasla je verovatnoća za amputaciju, a neadekvatna glikoregulacija je bila nezavisan faktor rizika za hirurško lečenje SDS. Imajući u vidu da terapija pacijenata sa SDS predstavlja značajno finansijsko opterećenje za zdravstveni sistem, važno je identifikovati modifikujuće faktore rizika koji mogu pomoći u smanjenju broja amputacija i optimizovati negu pacijenata. U budućnosti bi pažnju trebalo usmeriti ka unapređenju prevencije kroz jaču saradnju između izabranog lekara, endokrinologa i farmaceuta - medicinskog biohemičara.

Zahvalnica

Autori sa Katedre za medicinsku biohemiju Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta su finansijski podržani sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175035).

Literatura

1. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A_{1c} predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol* 2011;131:2121-7.
2. Lacle A, Valero-Juan LF. Diabetes-related lower-extremity amputation incidence and risk: a prospective seven-year study in Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica* 2012;32:192-8.
3. Republička komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.
4. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A_{1c} predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol* 2011;131:2121-7.
5. Bosić S, Dragašević M. Savremeno lečenje ulceracija na stopalu obolelih od dijabetesa. U: Matić M, Borović S, Vučetić ČS, urednici. Lečenje hroničnih rana. Beograd: Zavod za udžbenike; 2014. p. 241-4.
6. 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. *BMJ* 2000;321:405-12.
7. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24: S3-6.
8. Kulshrestha M, Seth S, Tripathi A, Seth A, Kumar A. Prevalence of complications and clinical audit of management of type 2 diabetes mellitus: a prospective hospital based study. *J Clin Diagn Res* 2015;9:25-8.
9. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, Okada N, Matsushita T. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71: 272-9.
10. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S90.
11. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014;5:854-9.
12. Paisey RB, Darby T, George AM, Eaterson M, Hewson P, Paisey CF, et al. Prediction of protective sensory loss, neuropathy and foot ulceration in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4:e000163.
13. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004; 27:1591-7.
14. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest* 2007;117:1219-22.
15. Terashi H, Izumi K, Deveci M, Rhodes LM, Marcelo CL. High glucose inhibits human epidermal keratinocyte proliferation for cellular studies on diabetes mellitus, *Int Wound J* 2005;2:298-304.
16. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89:219-29.
17. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Diabetic foot ulcer: a review. *American Journal of Internal Medicine* 2015;3:28-49.

18. Nather A, FRCS (Ed), Bee CS, MRCP, et al. Socioeconomic profile of diabetic patients with and without foot problems. *Diabetic Foot Ankle* 2010; 1: 5523.
19. Dunlop S, Coyte CP, McIsaac W. Socio-economic status and the utilisation of physicians services: results from the Canadian National Population Health Survey. *Soc Sci Med* 2000; 51: 123-133.

Significance of glycosylated haemoglobin determination for the assessment of lower-extremity amputation risk in patients with diabetic foot

Tatjana Stefanović¹, Srećko Bosić², Jelena Vekić^{3*},
Vesna Spasojević-Kalimanovska³, Vesna Todorović¹,
Marina Pijanović⁴, Aleksandra Zeljković³, Aleksandra Stefanović³,
Zorana Jelić-Ivanović³

¹ Clinical Chemistry Laboratory, General Hospital, Požarevac, Serbia

² Department of Surgery, General Hospital, Požarevac, Serbia

³ University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,
Belgrade, Serbia

⁴ Medical Biochemistry Laboratory Medilab, Požega, Serbia

* Corresponding author: Jelena Vekić, Tel. + 381 11 3951 266,
e-mail: jelena.vekić@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) is important parameter for the assessment of long term metabolic control and risk for development of chronic complications in patients with diabetes mellitus (DM). This study investigates associations between achieved metabolic control in type 2 DM with the risk for the development of diabetic foot (DF) and its treatment modalities. The study included 111 patients (80 men and 31 women) with type 2 DM, aged 65.5±9.8 years. In 41 patients DF was treated by a conservative approach, 41 patients underwent a minor limb amputation (foot amputation) and 29 patients underwent a major limb amputation (below-knee amputation). The levels of HbA_{1c} and serum biochemical parameters were measured by standard laboratory methods. The most frequent risk factor for DF in the examined group (82% patients) was poor glycaemic control (HbA_{1c}>8%). The level of HbA_{1c} was significantly higher in surgically treated patients than in the conservatively treated group (P<0.05). The number of patients who underwent surgical treatment were significantly higher in the group with poor glycaemic control (62.8% patients with poor glycaemic control vs. 40% patients with optimal glycaemic control; P<0.05). We found that the patients with poor glycaemic control had 3.2 times higher risk for amputation (OR=3.21; 95%CI:1.18-8.69; P<0.05). In conclusion, our results demonstrated that optimal metabolic control in type 2 DM reduces the risk for DF development, as well as the invasiveness of DF treatment.

Keywords: diabetes mellitus; metabolic control; chronic complications; HbA_{1c}.
