

## PERIFERINĖ NEUROPATIJA IR ANGIOPATIJA SERGANT 2 TIPO CUKRINIŲ DIABETU

Liudmila Kimševaitė

*Vilniaus miesto klinikinė ligoninė*

**Raktažodžiai:** cukrinis diabetas, periferinė neuropatija, angiopatija, diabetinė pėda.

### Santrauka

Straipsnyje analizuojamos cukrinio diabeto komplikacijos – diabetinė periferinė neuropatija ir diabetinė angiopatija. Periferinė neuropatija ir angiopatija yra diabetinės pėdos opų rizikos veiksniai. Kojų kraujotaka turi būti tikrinama visiems diabetu sergantiems ligoniams, svarbus kulkšnies-žasto indekso nustatymas. Opos pašalinimas, antibiotikų terapija ir revaskuliarizacija yra pagrindiniai diabetinės pėdos opų valdymo metodai. Gliukozės ir hemoglobino HbA1C kontrolė, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių valdymas, rūkymo nutraukimas, infekcijos kontrolė yra diabetinės pėdos priežiūros principai. Didelės rizikos pacientai turi dalyvauti pėdų priežiūros programoje. Anksti diagnozavus periferinę neuropatiją ir angiopatiją bei paskyrus gydymą, galima išvengti pėdų opų ir amputacijos. Pateikti diabetinės periferinės neuropatijos ir angiopatijos klinikiniai atvejai. Apžvelgti naujausia mokslinė literatūra apie periferinę neuropatiją ir angiopatiją sergant 2 tipo cukriniu diabetu.

### Įvadas

Cukrinio diabeto (CD) kraujagyslinės komplikacijos yra mikrovaskulinės (retinopatija, nefropatija, neuropatija) ir makrovaskulinės (koronarinė širdies liga, cerebravaskulinė liga, periferinių kraujagyslių liga) [1]. Diabetinė periferinė neuropatija (DPN) sąlygoja didelį sergamumą, padidėjusį mirtingumą ir pablogėjusią gyvenimo kokybę [2]. DPN pasireiškia beveik 50% sergančiųjų CD ir yra susijusi su skausmu, pėdų opomis ir apatinių galūnių amputacija [3]. DPN ir periferinių kraujagyslių liga (PKL) yra pagrindiniai diabetinių pėdų opų patogenezės veiksniai [4]. Diabetinės pėdos opos yra rimta CD komplikacija visame pasaulyje ir dažniausia diabetu sergančių asmenų hospitalizavimo priežastis. Polineuropatija vaidina svarbų vaidmenį diabetinės pėdos opos patofiziologijoje [5]. Pėdų opų rizika yra 15%

visiems diabetu sergantiems ligoniams, net 1% vyresnio amžiaus žmonių Vakarų pasaulyje yra rizika susirgti pėdos opa kaip CD komplikacija. Kai periferinių arterijų nepakankamumas komplikuoja neuropatiją, yra dešimt kartų didesnė opos perėjimo į infekciją ir gangreną rizika. Diabetu sergančių ligonių kojų amputacijų dažnis yra 17-40 kartų didesnis, nei nesergančių diabetu [6,7]. Diabetinė pėda skirstoma į du pagrindinius tipus: neuropatines opas ir neuroišemines opas. Pastarųjų atveju be neuropatijos yra ir PKL. PKL paplitimas ligoniams, sergantiems diabetinėmis pėdų opomis, yra 30 procentų. CD atveju 25% ligonių pėdos opos nulemia amputaciją [8]. Aktyvių pėdų opų paplitimas svyruoja nuo maždaug 1% Europos ir Šiaurės Amerikos studijose iki daugiau kaip 11% kai kurių Afrikos šalių pranešimuose [9]. Diabetinė angiopatija išlieka pagrindine mirtingumo priežastimi [10]. Apie 25% iš 6 milijonų ligonių, sergančių CD Vokietijoje, kenčia nuo diabetinės pėdos sindromo. Šių ligonių mirtingumas yra daugiau kaip dvigubai didesnis, nei kitų gyventojų. 25% diabetu sergančių ligonių išlaidų tenka diabetinių pėdų opų gydymui, o 50% ligoninės dienu skiriama diabetinės pėdos sindromui gydyti [4]. Diabetinės pėdos opos gydymo kaina yra 5000 - 8000 JAV dolerių [6].

**Darbo tikslas** – pateikti ir išanalizuoti sergančiųjų 2 tipo CD periferinės neuropatijos ir angiopatijos klinikinius atvejus, apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą apie šias diabeto komplikacijas.

### Klinikiniai atvejai

Ligonė S.T., 80 metų, skundėsi kojų skausmu, tirpimu. Serga hipertenzine širdies liga, CD. Objektiviai: AKS-180/90 mmHg, P-68 k/min. Neurologinis tyrimas: „kojinių“ tipo jutimo sutrikimas kojose, susilpnėję sausgysliniai refleksai kojose, pėdos šaltos. Tyrimai: leuk.- $8,02 \cdot 10^9/l$ , eritr.- $4,6 \cdot 10^{12}/l$ , Hb-145 g/l, tromb.- $219 \cdot 10^9/l$ , neutr.-65,7%, limf.-25,5%, mon.-6,6%, eoz.-2%, baz.-0,2%, nesubr.gran.-0,5%, SPA-130%, INR-0,91, D-dimerai - 1,06  $\mu g/ml$ , FM-4,51 mg/l, šlapalas - 9,3 mmol/l, kreatinin. - 104  $\mu mol/l$ , GFG - 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, gliuk.-8,68 mmol/l, HbA1C-6,3%,

bendr.cholest.-6,65 mmol/l, bendr. balt.-71,5 g/l, CRB-3,78 mg/l, K-5,92 mmol/l, Na-140 mmol/l, bendr. šlapimo tyrimas - norma. EKG: ritmas sinusinis, ŠSD - 69/min. Krūtinės ląstos rentgenografija: plaučiuose židinių, infiltracinių pakitimų nematyti, aortos lankas sklerozuotas. Vidaus organų echoskopija: praplėstos hepatinės venos, inkstų cistos. Kraujagyslių chirurgas: paryškėjęs kapiliarų tinklas pėdose ir blauzdų distalinėse dalyse, silpni pulsai pėdose, pėdų kapiliarinė kraujotaka vangesnė, pėdos vėsios. Doplerometrija: pėdų kraujotaka normali. Diagnozė: CD, 2 tipas, vidutinio sunkumo forma, subkompensacija. Diabetinė angiopatija. Diabetinė distalinė simetrinė sensomotorinė kojų polineuropatija. Hipertenzinė širdies liga, II<sup>o</sup> AKS padidėjimas, didelės rizikos grupė. Inkstų cistos. Gydymas: insulinu detemiru, metforminu, olmesartanu ir amlodipinu, betaksoliu, moksonidinu, duloksetinu, B grupės vitaminais, fizioterapija.

Ligonis N.P., 72 metų, skundėsi dešinės kojos skausmu einant, abiejų pėdų tirpimu ir šalimu. Serga CD. Objektiviai: AKS-140/85 mmHg, P-78 k/min. Pulsai čiupiasi tik kirkšnyse, distaliau nečiupiami. Dešinės pėdos kapiliarinė kraujotaka vangesnė, pėda blyškesnė, vėsesnė. Dešinės pėdos II piršto paviršinė opelė. Neurologinis tyrimas: „kojinių“ tipo ir giliojo jutimo sutrikimas kojose, sumažėjęs kojų raumenų tonusas, susilpnėję sausgysliniai refleksai kojose, pėdos šaltos, pabrinkusios, dešinė pėda cianoziška. Tyrimai: leuk.-10,22·10<sup>9</sup>/l, eritr.-4,64·10<sup>12</sup>/l, Hb-151 g/l, tromb.-182·10<sup>9</sup>/l, neutr.-60,6%, limf.-29,9%, mon.-8,4%, eoz.-0,8%, baz.-0,3%, nesubr.gran.-0,8%, DATL-32,5 s, SPA-99%, INR-1, fibrinog. - 4,67 g/l, šlapalas - 5,7 mmol/l, kreatinin.-105 μmol/l, GFG-61ml/min/1,73m<sup>2</sup>, bendr. bilirubin.-17,6 μmol/l, bendr.cholest. - 6,61 mmol/l, DTL cholest. - 1,93 mmol/l, MTL cholest. - 4,35 mmol/l, gliuk.-6,14 mmol/l, bendr.balt.-76,9 g/l, CRB-30,54 mg/l, K-4,69 mmol/l, Na-136 mmol/l. EKG: ritmas sinusinis, ŠSD - 69 k/min. Vidaus organų echoskopija: inkstų parenchimos amžiniai pakitimai. Doplerometrija: postokliuzinis signalas dešinėje pėdoje. KŽI dex. - 0,37, KŽI sin. - 0,5. Dešinės kojos angiografija: dešinės AIC, AIE stenozės, AFS, AP, aa. cruris okliuzijos. Diagnozė: CD, 2 tipas, vidutinio sunkumo forma, subkompensacija. PAL. Diabetinė angiopatija. Abiejų kojų lėtinė išemija, stadija IIB-III. Dešinės pėdos II piršto paviršinė opa. Diabetinė distalinė simetrinė sensomotorinė kojų polineuropatija. Gydymas: metforminu, cilostazoliu, klopido greliu, acetilsalicilo rūgštimi, atorvastatinu, pregabalinu, B grupės vitaminais. Atlikta AIC dex. > 50% stenozės PTA.

Ligonė G.V., 87 metų, skundėsi kojų pirštų skausmu, kojų tirpimu. Serga CD, KŠL, PV, implantuotas EKS. Objektiviai: AKS-120/70 mmHg, P-80 k/min. Neurologinis tyrimas: „kojinių“ tipo jutimo sutrikimas ir parestizijos kojose, sausgysliniai refleksai kojose susilpnėję s=d,

šaltos pėdos. Tyrimai: leuk.-6,39·10<sup>9</sup>/l, eritr.-4,07·10<sup>12</sup>/l, Hb-117 g/l, tromb.-171·10<sup>9</sup>/l, neutr.-60,2%, limf.-28,8%, mon.-10,2%, eoz.-0,5%, baz.-0,3%, nesubr.gran.-0,3%, SPA-112%, INR-0,96, fibrinog. - 4,67 g/l, šlapalas - 9,2 mmol/l, kreatinin.-85 μmol/l, gliuk.-5,9 mmol/l, HbA1C - 6,3%, bendr. cholest.-7,82 mmol/l, DTL- cholest.-1,79 mmol/l, MTL - cholest.-5,67 mmol/l, bendr.balt.-70,5 g/l, CRB-0,42 mg/l, K-4,46 mmol/l, Na-138 mmol/l. EKG: EKS veikla, ŠSD-70 k/min. Krūtinės ląstos rentgenografija: plaučiuose židinių, infiltracinių pakitimų nematyti. Vidaus organų echoskopija: periportinės fibrozės požymiai. Kraujagyslių chirurgas: blauzdose ryškus kapiliarų ir venų tinklas, silpni pulsai pėdose, kapiliarinė kraujotaka pėdose vangesnė, kairės blauzdos viršutiniame paviršiuje šašu dengta opelė, dešinės pėdos III piršto nuospauda. Doplerometrija: pėdų kraujotaka normali. Diagnozė: CD, 2 tipas, vidutinio sunkumo forma, subkompensacija. Diabetinė angiopatija. Diabetinė distalinė simetrinė sensomotorinė kojų polineuropatija. KŠL. Lėtinis PV. EKS implantavimas 2018 m. ŠN C stadija, NYHA III. Dislipidemija. Gydymas: metforminas, gliklazidas, pentoksifilinas, deksketoprofenas, pregabalinas, B grupės vitaminai, metoprololis, perindoprilis, rivaroksabanas, torazemidas, atorvastatinas.

Ligonis K. M., 71 metų, hospitalizuotas dėl pūliuojančios žaizdos kairėje pėdoje. Serga CD. Objektiviai: AKS-130/80 mmHg, P-76 k/min. Kojų kraujotaka kompensuota, pulsai pakinkliuose, pėdose pulsų nėra, paryškėjęs kapiliarų tinklas pėdose. Kairės pėdos pirštai amputuoti, pirštų pagrindų srityje matoma fistulė, iš kurios išsispaudžia pūliai. Dešinės pėdos II-IV pirštai amputuoti, operacinės žaizdos sugijusios. Neurologinis tyrimas: „kojinių“ tipo jutimo sutrikimas kojose, sausgysliniai refleksai kojose žemi s=d, pėdos šaltos, kairė pėda cianoziška, patinusi. Tyrimai: leuk.-8,62·10<sup>9</sup>/l, eritr.-3,39·10<sup>12</sup>/l, Hb-106 g/l, tromb.-231·10<sup>9</sup>/l, neutr.-82,8%, limf.-6,2%, mon.-10,1%, eoz.-0,6%, baz.-0,3%, nesubr.gran.-1,4%, K-4,89 mmol/l, Na-139 mmol/l, DATL-35,5s, SPA-115%, INR-0,95, fibrinog.-7,07 g/l, gliuk.-9,01 mmol/l, CRB-272,6 mg/l. Žaizdos pasėlis: labai gausiai išaugo *Staphylococcus aureus*, gausiai - *Finegoldia magna*. Krūtinės ląstos rentgenografija: plaučiuose židinių, infiltracinių pakitimų nematyti. Kairės pėdos rentgenografija: kairės pėdos pirštakauliai amputuoti, II padikaulio galvutėje destruktivinis židinytis, ties II padikauliu - minkštųjų audinių defektas. Angiografija: ATA sin. > 50% stenozė. Diagnozė: CD, 2 tipas, vidutinio sunkumo forma, subkompensacija. Diabetinė angiopatija. Diabetinė distalinė simetrinė sensomotorinė kojų polineuropatija. Diabetinė pėda. Kairės pėdos pūlinys. Būklė po kairės pėdos pirštų amputacijos. Obliteruojanti aterosklerozė, IV B stadija. Kairės priekinės blauzdos arterijos stenozė. Gydymas: insulinu detemiru, amoksicilinu

ir klavulano rūgštimi, klopidogreliu, acetilsalicilo rūgštimi, gabapentinu, deksketoprofenu, B grupės vitaminais. Atlikta kairės pėdos II-IV padikaulių rezekcija ir *ATA sin.* > 50% stenozės PTA.

### Literatūros apžvalga ir diskusija

Siekta nustatyti diabetinės neuropatijos ir periferinių arterijų ligos (PAL) klinikinius ir metabolinius rizikos veiksnius ligoniams, gydomiems diabetinės pėdos skyriuje. Tirti 304 CD sergantys ligoniai. Jie suskirstyti į keturias grupes: be patologijos (normali grupė), su neuropatija (neuropatinė grupė), su PAL (kraujagyslių grupė) ir su abiem patologijomis (mišri grupė). Išanalizuotos šios charakteristikos: amžius, lytis, diabeto tipas, trukmė, mikrovaskulinės ir makrovaskulinės komplikacijos, hipertenzija, rūkymo įpročiai, antiagregacija ir vidutinis HbA1C praėjusiais metais. Amžiaus, hipertenzijos ir KŠL dažnio rodmenys kraujagyslių ir mišrioje grupėse buvo žymiai didesni ( $p < 0,005$ ), nei normalioje grupėje ( $63 \pm 13$  ir  $65 \pm 10$  palyginus su  $55 \pm 14$ ; 69,2% ir 70,3% palyginus su 45,5%; 46,2% ir 39,2% palyginus su 23,8% atitinkamai). Retinopatijos, nefropatijos ir HbA1C dažnis buvo žymiai didesnis ( $p < 0,05$ ) neuropatinėje ir mišrioje grupėse, nei normalioje grupėje (62,5 % ir 66,2% palyginus su 32,7%; 45,3% ir 47,3% palyginus su 24,8%;  $8,1 \pm 1,6\%$  ir  $8,0 \pm 1,3\%$  palyginus su  $7,4 \pm 1,2\%$  atitinkamai). Tyrimas parodė, kad diabetinės neuropatijos vystymasis susijęs su blogesne medžiagų apykaitos kontrole ir kitų mikrovaskulinių komplikacijų buvimu. Amžius, hipertenzija ir KŠL yra PAL rizikos veiksniai [11]. Periferinės neuropatijos paplitimas priklauso nuo amžiaus, diabeto trukmės, gliukozės kontrolės [3]. Tirtas neuropatijos paplitimas 2 tipo CD sergantiems ligoniams ir jos ryšys su kitomis diabeto komplikacijomis. Mičigano neuropatijos klausimyno duomenimis, somatinės neuropatijos paplitimas vyrams buvo 2,2%, moterims - 5,5% ( $p < 0,001$ ), tuo tarpu klinikinio tyrimo metu somatinė neuropatija nustatyta 30,5% vyrų ir 30,8% moterų. Ligoniams, sergantiems somatine neuropatija, makro- ir mikrovaskulinės diabeto komplikacijos buvo žymiai dažnesnės. Logistinės regresijos analizė KMI, HbA1C ir KŽI numatė neuropatijos buvimą. Klinikiniu tyrimu nustatyta, kad somatinės neuropatijos paplitimas sergant 2 tipo CD yra apie 30%. Bloga medžiagų apykaitos kontrolė, per didelis kūno svoris ir periferinė arteriopatija yra nepriklausomi somatinės neuropatijos žymenys [12]. Šiaurės Anglijoje atlikta studija parodė, kad 42% 2 tipo CD sergančių ligonių stebėti klinikiniai neuropatijos požymiai. Intensyviai gydant ir optimaliai kontroliuojant glikemiją, neuropatijos dažnį galima sumažinti 50 procentų. Manoma, kad hiperglikemija yra pagrindinis etiologinis veiksnys vystantis diabetinei neuropatijai. Neuropatijos negalima diagnozuoti vien anamneze, reikalingas

kruopštus pėdų tyrimas dėl jutimo praradimo ir kraujotakos įvertinimas kiekvienam ligoniui kasmet. Periferinė neuropatija ir PKL yra pagrindiniai veiksniai, lemiantys pėdos opų atsiradimą. Be to, pėdos formos anomalijos ir *plantar callus* yra pėdos opos rizikos veiksniai [13]. Siekta įvertinti PKL paplitimą sergant 2 tipo CD. Neuroišeminės opos buvo 30% ligonių, neuropatinės opos – 70% ligonių. Neuroišeminės opos buvo paplitusios tarp vyrų (21/64 vyrai, palyginus su 9/36 moterimis). Nustatytas tvirtas rūkymo (20/30 ligonių), hipertenzijos (24/30 ligonių) ir ilgesnės CD trukmės (14 ir 8 metų) ryšys su neuroišeminėmis opomis. Net ir kitos CD komplikacijos, tokios kaip vainikinių arterijų liga (8/30 ligonių), insultas (4/30 ligonių), retinopatija (24/30 ligonių) ir nefropatija (15/30 ligonių) buvo labiau paplitusios ligoniams, sergantiems neuroišeminėmis opomis. PKL paplitimas yra 30 procentų. Neuropatinės opos yra du kartus dažnesnės už neuroišemines opas. Sergantiems hipertenzija vyrams, rūkantiems ir ilgiau sergantiems CD neuroišeminės opos atsiranda dažniausiai [8]. Siekta nustatyti mikro- ir makrovaskulinių komplikacijų paplitimą sergant 2 tipo CD Šiaurės Vakarų Indijoje ir jo sąsają su įvairiais rizikos veiksniais. Tirti 11157 asmenys, lankantys diabeto kliniką. Retinopatija diagnozuota 32,5%, nefropatija – 30,2%, DPN – 26,8%, PKL – 28% asmenų. Daugkartinė logistinė regresinė analizė parodė, kad amžius turėjo reikšmingą ryšį su retinopatija, DPN, KŠL ir PKL. Aukštesnis HbA1C padidino retinopatijos, neuropatijos ir nefropatijos riziką. Hipertenzija buvo susijusi su nefropatija ir KŠL. Nustatytas didelis kraujagyslinių komplikacijų paplitimas sergant 2 tipo CD Šiaurės Vakarų Indijoje [14].

Diabetinės neuropatijos patogenezė yra sudėtinga. Lėtinė hiperglikemija yra pagrindinis veiksnys, sukeliantis nervinių skaidulų pažeidimą. Didelis gliukozės kiekis stimuliuoja poliolio kelią, sukeliantį osmozinį stresą, ir padidina reaktyviųjų deguonies rūšių susidarymą. Jis vaidina svarbų vaidmenį, vystantis diabetinei angiopatijai [2]. Hiperglikemijos sukelta poliolio kelio hiperaktyvumas, susijęs su nervų sorbitolio kaupimu ir mioinozitolio išsekimu, gali turėti įtakos diabetinės neuropatijos genezei. Mikroangiopatija yra pagrindinė DPN priežastis. Yra daugybė įrodymų, siejančių endoneuriumo mikrovaskulinius pokyčius su periferinių nervų disfunkcija sergant CD. Šie struktūriniai pokyčiai lemia nenormalų difuzijos barjerą, sukeliantį endoneurinę hipoksiją. Endoneuriumo mikrovezikulinių funkcinių pokyčiai, pasižymintys sumažėjusiu kraujagyslių išsiplėtimu ir sustiprėjusia vazokonstrikcija, taip pat sustiprina endoneurinę hipoksiją. Nors DPN atveju sumažėja endoneurinio kraujo tėkmė, yra tam tikrų įrodymų, kad ankstyvoje ligos stadijoje kraujotaka gali pagreitėti. Esant DPN, pasireiškia kapiliarinė disfunkcija, dėl to sumažėja deguonies ir gliukozės

kiekis, kurį audinys gali įsisavinti esant tam tikrai kraujo tėkmei, t.y. audinys gali būti hipoksinis net esant normaliai ar pagreitėjusiai nervų kraujotakai. Atlikti tyrimai išryškino glaudų endoneuriumo mikroangiopatijos ir DPN ryšį [15-18]. Manoma, kad CD atveju metaboliniai ir hemodinaminiai veiksniai sąveikauja ir sukelia diabetinių kraujagyslių komplikacijų išsivystymą. Pažengusi glikacija yra svarbus diabetinių komplikacijų patogenezės kelias. Yra įrodymų, kad šio proceso inhibitorius aminoguanidinas silpnina įvairių diabetinių kraujagyslių komplikacijų vystymąsi. Eksperimentinių tyrimų rezultatai leido atlikti plataus masto klinikinius įvairių terapinių medžiagų tyrimus, kurios trukdo metaboliniams ir hemodinaminiais keliams, susijusiems su diabetinių komplikacijų progresavimu [1]. Patologiniai ir elektrofiziologiniai tyrimai rodo, kad simetrinei polineuropatijai būdingas mielinių ir nemielininių aksonų pažeidimas. Daugiažidininis aksoninės degeneracijos pobūdis ir jo ryšys su kraujagyslių liga rodo išeminę priežastį, susijusią su endoneurine mikrovaskuline cirkuliacija. Panašu, kad pagrindiniai biocheminiai pokyčiai yra glikozilintų galutinių produktų (GGP) gamyba esant lėtinei hiperglikemijai, kurie kaupiasi ant endotelio baltymų, sukeldami bazinės membranos sustorėjimą ir endotelio ląstelių pakitimus. Tai sukelia daugiažidininę kraujagyslių ligą, kurios savo ruožtu sumažina nervų kraujotaką, sukelia endoneurinę hipoksiją ir generuoja laisvuosius deguonies radikalus. Dėl to atsiranda daugiažidininis išeminių neuronų pažeidimų [19]. Analizuoti diabetinės angiopatijos patofiziologiniai mechanizmai. Ryšį tarp lėtinės hiperglikemijos ir kraujagyslių pažeidimo nustatė keturi nepriklausomi patogenezės keliai: padidėjęs poliolio kelio srautas, padidėjęs GGP susidarymas, baltymų kinazės C aktyvacija, padidėjęs heksozamino takų srautas. Šie, atrodo, nesusiję keliai turi pagrindinį bendrą poveikį: superoksido perprodukcija mitochondrijų elektronų transportavimo grandinėje. Mitochondrijų reaktyviosios deguonies rūšys iš dalies slopina glikolizinį fermentą gliceraldehidro-3-fosfato dehidrogenazę, kuri nukreipia padidėjusį substrato srautą nuo glikolizės iki gliukozės perteklinio naudojimo. Tai suteikia naują pagrindą tyrimams ir vaistų kūrimui. Akivaizdu, kad keli patofiziologiniai veiksniai veikia vienu metu. Smulkiųjų kraujagyslių liga vaidina svarbų vaidmenį diabetinės neuropatijos vystymosi. Mikroangiopatija ir įvairių medžiagų apykaitos pokyčiai dėl hiperglikemijos yra glaudžiai tarpusavyje susiję [20, 21]. Studijuotas angiopatijos ir neuropatijos vystymosi mechanizmo tarpusavyje ryšys ligoniams, sergantiems 2 tipo CD. Ligos genezėje svarbų vaidmenį atlieka skirtingi medžiagų apykaitos, imuniniai, hipoksiniai, genetiniai veiksniai, sukeliantys arterijų mikrocirkuliacijos ir periferinės nervų sistemos pažeidimą. Stambųjų ir smulkiųjų kraujagyslių pokyčiai susiję su diabetine neuropatija [22].

Naujausi duomenys patvirtina hipotezę, kad komplemento sistemos ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) superšeimos disreguliacija gali būti susijusi su diabetinių kraujagyslių komplikacijų atsiradimu. TRAIL perspektyvus žymuo tiesiogiai susijęs su diabetinės angiopatijos vystymusi. Diabetinės angiopatijos patogenezėje gali dalyvauti su TNF susijęs apoptozę sukeliantis tigandas ir osteoprotegerinas. Jau egzistuoja keli būdai, kaip specialiai manipuluoti komplemento ir TNF superšeimos sistemomis, tačiau vis dar neatskleidžiama, ar šie vaistai efektyvūs vėlyvųjų diabetinių komplikacijų gydymui [10].

Atliktas diabetinės pėdos kraujagyslių ir nervų pažeidimų morfologinis tyrimas. Sergant diabetine neuropatija, sutrikęs neurogeninis hemodinamikos reguliavimas gali prisidėti prie mikroangiopatijos vystymosi. Tyrimas atliktas su 25 ligonių grupe: 9 1 tipo CD ir 16 2 tipo CD sergančių ligonių. Visi ligoniai sirgo DPN, jiems buvo įvairaus laipsnio pėdų pažeidimas. Visais atvejais buvo reikalinga pėdų amputacija. Audinių fragmentai buvo panaudoti standartiniam histopatologiniam tyrimui. Histopatologinis tyrimas atskleidė odos pažeidimo lygį – opos, apimančios didelius plotus, hiperakantozę. Mikroskopiškai odoje nustatytas uždegiminis infiltratas. Stebima prakaito liaukų degeneracija, veninė stazė ir perivaskulnės kraujosruvos. Stambiose arteriolėse ir arterijose stebimas pluoštinis audinys, kalcio nuosėdos ant intimos, mediokalcinozė. Diabetinės pėdos morfologiniai pokyčiai apima epidermį, dermą ir raumenis [23].

Atnaujinti diabetinės angiopatijos diagnostikos metodai [24]. Raumenų kapiliarų bazinės membranos sustorėjimas (BMS) ir padidėjęs albumino ekskrecijos greitis (AEG) yra generalizuotos diabetinės mikroangiopatijos požymiai ir gali būti susiję su neuropatijos sunkumu. Tirta 19 ligonių, sergančių ilgesne nei dvylikos mėnesių neuropatija. Įvertinti neuropatijos sunkumo ir raumenų kapiliarų BMS, AEG, retinopatijos buvimo, amžiaus ir diabeto trukmės ryšiai. Dėvyni ligoniai sirgo retinopatija. Diabetu sergančių ligonių su retinopatija diabeto trukmė buvo žymiai ilgesnė (vidutinė trukmė - 22 metai; 3-42 metai) palyginus su ligoniais, kuriems nebuvo retinopatijos (6 metai, 1-20 metų;  $p < 0,05$ ). Sergančiųjų retinopatija raumenų kapiliarų BMS buvo reikšmingai didesnis (3,077A), ligonių be retinopatijos - 1,599A. Retinopatija sergančiųjų ligonių AEG buvo didesnis - vidutiniškai 88  $\mu\text{g}/\text{min.}$  (8 - 200  $\mu\text{g}/\text{min.}$ ), palyginus su ligoniais be retinopatijos - 8  $\mu\text{g}/\text{min.}$  (2 - 63  $\mu\text{g}/\text{min.}$ ,  $p < 0,05$ ). Esant retinopatijai, žymiai sunkesni neuropatijos požymiai 12 balų neurofiziologinėje skalėje ( $p < 0,05$ ). Studija parodė ryšį tarp retinopatijos ir neuropatijos sunkumo, tačiau tarp neuropatijos sunkumo ir AEG bei raumenų kapiliarų BMS ryšio nenustatyta. Sunki lėtinė periferinė neuropatija yra susijusi su mikroangiopatinėmis komplikacijomis [25]. Nustatytas

kraujotakos makrovaskulinės hiperemijos atsako (MHA) sumažėjimas diabetikams, sergantiems DPN. Ultragaršiniu dopleriu tirtas 51 CD sergantis ligonis. Sumažėjusio MHA dažnis esant somatinei neuropatijai buvo 69,7%, autonominei neuropatijai - 75,7% visų ligonių. Rezultatai rodo, kad diabetinių pėdų kraujotakos MHA yra sumažėjęs jau ankstyvoje DPN stadijoje, kai dar nėra periferinių kraujagyslių okliuzinės ligos [26]. CD yra susijęs su padidėjusiu PAL paplitimu ir medialine arterine kalcifikacija (MAK), galimai susijusia su diabetinės polineuropatijos paplitimu ir sunkumu. Tirta 260 diabetine polineuropatija sergančių ligonių ir 221 sveikų asmenų. Atliktos standartinės pėdų rentgenogramos. Tirtas MAK paplitimas, rizikos variantai, koreliacija su PAL ir įtaka distalinei sensomotorinei polineuropatijai. Iš 481 tiriamojo MAK nustatyta 66(13,7%): 55 iš 260(21,2%) ligonių, sergančių CD ir 11 iš 221(5,0%) sveikų asmenų ( $p < 0,001$ ). MAK buvo reikšmingai susijusi su distaline sensomotorine polineuropatija ( $p < 0,001$ ). Atliekant laipsnišką logistinę regresijos analizę, reikšmingi rizikos veiksniai, susiję su MAK, buvo amžius, vyriška lytis, CD ir retinopatija. Kojų MAK buvo beveik keturis kartus dažnesnė CD sergantiems ligoniams nei sveikiems asmenims. Kojų MAK, nors ir reikšmingai susijusi su distaline sensomotorine polineuropatija, nebuvo jos žymuo. Nebuvo įrodyta, kad MAK gali nulemti distalinės sensomotorinės polineuropatijos pablogėjimą, tačiau PAL gali pabloginti distalinę sensomotorinę polineuropatiją [27]. Arterinio nepakankamumo klinikinės manifestacijos ir kraujagyslių pažeidimo charakteristikos palygintos 68 ligoniams (54 vyrai, 14 moterų, amžiaus vidurkis  $64,5 \pm 1,1$  metų), sergantiems kojų arterijų ateroskleroze, įskaitant 40 ligonių, sergančių 2 tipo CD. Spalvinis dvigubas skenavimas atliktas kraujagyslių sienelių pažeidimui įvertinti. Kulkšnies kraujospūdis matuotas doplerio metodika, apskaičiuojant KŽI. Kojų arterijų aterosklerozė ligoniams, sergantiems CD, kliniškai pasireiškė kaip neuropatija. Protarpinis šlubumas labiau būdingas nesergantiems CD. Medialinės arterinės kalcinozės sunkumas ir kraujagyslių sienelių standumas buvo susijęs su CD trukme. CD sergančių ligonių KŽI buvo 1,5 - 2 kartus didesnis, palyginus su nesergančiųjų CD, kuriems yra kojų kraujagyslių okliuziniai ir neokliuziniai pokyčiai. Daugybinių aterosklerotinių plokštelių dažnis pilvo aortos, klubinėse ir pakinklio arterijose atliekant spalvinį dvigubą skenavimą sergančiųjų CD ir nesergančiųjų CD grupėse nesiskyrė [28]. Atliktas pėdų temperatūros palyginimas tarp diabetikų su neuropatinėmis, kraujagyslinėmis, neurovaskulinėmis komplikacijomis ir be jų. Tyrimui naudota infraraudonųjų spindulių termografija (IST), siekiant išanalizuoti CD sergančių ligonių su neuropatija, vaskulopatija, neurovaskulinėmis komplikacijomis ar be jų pėdų temperatūros

skirtumą, segmentuojant pėdos padą keturiose tyrimo srityse. 277 ligoniai, sergantys CD (138 vyrai ir 139 moterys), kurių vidutinis amžius  $63,41 \pm 17,69$  metų, KMI  $29,08 \pm 5,86$ , buvo suskirstyti į keturias grupes: 22(7,94%) su neuropatija, 32(11,55 %) su vaskulopatija, 83(29,96%) su neurovaskulopatija ir 140(50,54%) - be komplikacijų. Taigi, beveik pusei ligonių (49,46%) buvo tam tikros rūšies komplikacijų. Fotografiniai vaizdai atlikti naudojant infraraudonųjų spindulių kameros modelį FLIR E60bx<sup>®</sup>. Gauti duomenys analizuoti naudojant „IBM SPSS Statistics 22“ statistikos programą. Ligoniams su neuropatija, vaskulopatija ir neurovaskulopatija po pirmo padikaulio galvute, penktąją padikaulio galvute, abiejų kairiųjų ir dešiniųjų kojų didžiojo piršto padu buvo nustatyta žemesnė temperatūra. Nustatyta, kad IST naudinga, nustatant polinkį pažeidimams tam tikruose pėdos regione, o tai svarbu ankstyvam gydymui [29]. Lėtinės diabeto komplikacijos gali būti tiriamos nuotoliniu būdu, naudojant palydovą (DIABSAT telemedicina). Transporto priemonėje yra palydovinė antena ir medicininė įranga, skirta patikrinti akių, inkstų, kraujagyslių ir neuropatinius pažeidimus bei įvertinti diabetinės pėdos opos rizikos laipsnį. Duomenys įvedami į kompiuterį ir perduodami palydovu specialistų vertinimui. Tirti 1545 ligoniai. Vidutinis amžius - 70,7 metai, 55,8% vyrų. 93,4% ligonių diagnozuotas 2 tipo CD, vidutinė trukmė - 11,7 metų. 18,7% ligonių nustatyta diabetinė retinopatija, 31,9% - mikroalbuminurija, 17,2% - kojų arteriopatija, 28,3% - periferinė neuropatija, 28,2% - didelė pėdų opų rizika (II<sup>o</sup> - 20,6%, III<sup>o</sup> - 7,6%). Didelis patikrintų ligonių ir nustatytų komplikacijų skaičius patvirtina nuotolinio stebėjimo gyvybingumą ir tinkamumą [30].

Siekta nustatyti ryšį tarp PAL ir neuropatijos sergant 2 tipo CD. Tirta 80 CD sergančių ligonių (51 moteris ir 29 vyrai). Vidutinis amžius -  $53,9 \pm 9,6$  metai, vidutinis CD progresavimas -  $8 \pm 6,6$  metų, vidutinis gliukozės kiekis buvo  $283 \pm 110$  mg/ml. Neuropatija pasireiškė 65(81,2%) ligoniams. KŽI tirtas 19% ligonių, jiems nustatytas vidutinio sunkumo periferinių kraujagyslių nepakankamumas. Motorinių nervų laidumo greitis buvo sutrikęs 40% ligonių, H-reflekso nebuvo 70% ligonių. II<sup>o</sup> sensomotorinė neuropatija diagnozuota 70-80% ligonių, periferinių kraujagyslių nepakankamumas - 19% CD ligonių. Studijos duomenimis, diabetinė neuropatija pasireiškė prieš periferinių kraujagyslių pažeidimus [31]. Siekiant iširti diabetinės pėdos su neuropatija charakteristikas ir su ja susijusius veiksniai, apklausta 530 ambulatorinių ir stacionariųjų ligonių, turinčių pėdos problemų. 337 iš 500 ligonių (63,58%) sirgo neuropatija, 172(32,45%) - neuropatija, kombinuota su PAL. 193 iš 500 ligonių (36,42%) sirgo PAL. 77,7% ligonių opos atsirado dėl fizinių veiksmų. Ligonų, sergančių neuropatija, diabetinės pėdos trukmė buvo 3(1,60) mėnesiai, žymiai trumpesnė nei

diabetine pėda sergančių ligonių su PAL – 5(1,96) mėnesiai,  $p < 0,001$ . Diabetinės pėdos su neuropatija gijimas yra ankstesnis už diabetinės pėdos su PAL gijimą. Neuropatija ir PAL turi įtakos viena kitai ir pablogina diabetinės pėdos būklę [32]. Tirtas hipertenzijos, dislipidemijos, nutukimo, makro- ir mikroangiopatijos dažnis 2 tipo CD sergantiems ligoniams, turintiems ir neturintiems odos žymos. Tirti 99(40 moterų ir 59 vyrai) ligoniai, sergantys 2 tipo CD. Visiems matuotas AKS, nustatytas KMI, HbA1C, atlikta lipidograma, nustatyta makroangiopatija (PAL, cerebravaskulinė liga, KŠL), mikroangiopatija (neuropatija, nefropatija, retinopatija) ir odos žymos. Amžius, HbA1C ir KMI buvo atitinkamai  $65,0 \pm 14,2$  metai,  $8,1 \pm 2,0\%$  ir  $30,5 \pm 6,4 \text{ kg/m}^2$ . Odos žymų dažnis - 53,5%, dislipidemija - 68,7%, hipertenzija - 69,7%, nutukimas - 39,4%, makroangiopatija - 61,6% (PAL - 12,1%, cerebravaskulinė liga - 16,2%, KŠL - 49,5%), mikroangiopatija - 63,6% (neuropatija - 21,2%, nefropatija - 38,4%, retinopatija - 38,4%). Didesnis KMI ir nutukimo dažnis nustatytas ligoniams, turintiems odos žymą. Amžius, lytis, HbA1C, dislipidemija, hipertenzija, makroangiopatija ir mikroangiopatija nesiskyrė ligoniams, turintiems ir neturintiems odos žymos. Sergant CD, odos žymos buvimas yra susijęs tik su nutukimu [33]. Tirti 225 ligoniai. Siekta įvertinti diabetikų neuropatinį skausmą ir PAL, palyginti šias ligas su laiko tarpu nuo diagnozės pradžios, nustatant 1 ir 2 tipo diabetą. Buvo nustatomas KŽI ir naudotas DN4 klausimynas. Didesnis neuropatinio skausmo dažnis vyresniems nei 60 metų asmenims parodė KŽI  $> 1,3$ . Neuropatinis skausmas buvo susijęs su pakitusiu KŽI 144(64,2%) ligoniams. Statistiškai reikšmingas skirtumas gautas ligoniams, sergantiems 2 tipo CD, kuriems nuo ligos pradžios praėjo daugiau nei 10 metų (69 ligoniams - su pakitusiu KŽI ir 25 - su normaliu KŽI). KŽI buvo pakitęs ( $< 0,9$ ) 33% 1 tipo CD sergančiųjų ir 67% 2 tipo CD sergančiųjų. KŽI nustatymas 1 ir 2 tipo CD sergantiems ligoniams yra svarbus net tuo atveju, kai nėra simptomų. Ilgesnė nei 10 metų CD trukmė, neatsižvelgiant į neuropatinio skausmo ar išemijos požymių buvimą, pakeitė KŽI [34].

DPN skirstoma į simetrinę ir asimetrinę formas. Simetrinė forma dažniausiai yra jutiminė ar autonominė, o asimetrinė forma gali būti jutiminė, motorinė ir mišri. Distalinė simetrinė polineuropatija yra dažniausiai pasitaikantis DPN tipas [2, 19]. Visiems mūsų tirtiems ligoniams buvo diabetinė distalinė simetrinė sensomotorinė polineuropatija. Apie 70% ligonių, sergančių ilgos trukmės diabetu, kenčia nuo periferinės sensorinės neuropatijos (PSN). Šie ligoniai neatkreipia dėmesio į protarpinio šlubumo simptomus. Ligoniai, sergantys tyliąja išemija, bus priskirti I Fontaine stadijai, o ne II ar III stadijai arba išemija apskritai nebus diagnozuota. Visiems CD sergantiems ligoniams turi būti

tikrinama kojų kraujotaka. Svarbus KŽI nustatymas [35, 36]. Mūsų tirtam ligoniui N.P. nustatytas KŽI dex.-0,37, KŽI sin.-0,5. Diagnozuota PAL, abiejų kojų lėtinė išemija, stadija IIB-III. Įvertintos PSN ir kitų su diabetu susijusių komplikacijų sąsajos. 2 tipo CD sergančių asmenų grupėje tirti 156 asmenys ( $61,7 \pm 7,2$  metų, diabeto trukmė -  $7,0 \pm 5,7$  metų), naudoti klausimynai, atlikti klinikinis, kraujo ir šlapimo tyrimai, analizuota medicininė dokumentacija. PSN paplitimas priklausė nuo retinopatijos sunkumo (50% dažnis esant vidutinio sunkumo retinopatijai ir 100% - sunkios ar proliferacinės retinopatijos atveju,  $p = 0,02$ ). Retinopatija sergančių asmenų vibracijos suvokimo slenkstis buvo didesnis ( $25,6 \pm 8,9 \text{ V}$  palyginus su  $20,5 \pm 8,9 \text{ V}$ ;  $p = 0,007$ ). PSN buvo dažnesnė ligoniams su nefropatija ir tiems, kuriems buvo aukštesnės vibracijos suvokimo ribos. Ligoniams su PSN be retinopatijos, PAL paplitimas buvo dvigubai didesnis (52%), palyginus su ligoniais, kuriems buvo PSN ir retinopatija (19%,  $p = 0,05$ ). Asmenims tik su PSN, PAL tikimybė buvo tris kartus didesnė (52%) nei asmenims, kuriems PSN nebuvo (16%,  $p = 0,001$ ). Atliekant multivariacinę analizę nustatyta, kad PSN buvo nepriklausomai susijusi su PAL, amžiumi, vyriška lytimi, DTL cholesterolio kiekiu ir su IGF1 susietu proteinu, bet ne su diabeto trukme ar HbA1C. 2 tipo CD populiacijoje PSN yra susijusi su mikrovaskuline ir makrovaskuline patologija [37]. Siekta iširti ligonių, sergančių diabetinėmis pėdų opomis, lėtines kraujagyslines diabetines komplikacijas ir įvertinti diabetinių pėdų opų ryšį su šiomis komplikacijomis. Tirta 180 30-70 metų 2 tipo CD sergančių ligonių, kuriems buvo diabetinės pėdų opos. Diabetinės pėdos opos buvo vertintos naudojant Teksaso universiteto diabetinių žaizdų klasifikavimo sistemą. Visiems ligoniams buvo nustatomas HbA1C, MTL-C, kreatinino koncentracija serume ir šlapimo albumino-kreatinino santykis. Apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFG). Visiems atlikta akių dugno apžiūra. Diabetinės nefropatijos ir diabetinės retinopatijos paplitimas tarp tiriamosios grupės asmenų buvo atitinkamai 86,1% ir 90%. 86,7% ligonių buvo neuropatinės, 11,1% - išeminės ir 2,2% neuroišeminės diabetinės pėdos opos. DPN ir PAL kaip diabetinės pėdos opų rizikos veiksnių paplitimas tiriamojoje grupėje buvo atitinkamai 82 ir 20 procentų. Lėtinės diabetinės kraujagyslinės komplikacijos yra dažnos 2 tipo CD sergantiems ligoniams, kuriems yra diabetinės pėdų opos. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp šių komplikacijų ir DPN bei PAL [38].

Jei PAL ir DPN nediagnozuotos, pėdoje gali atsirasti opų. Kadangi šios patologijos yra panašios, gydytojams svarbu mokėti jas atskirti. Yra naujų PAL gydymo būdų, siekiant pagerinti kraujotaką. DPN gydymas paprastai yra paliatyvus, tačiau gali pagerinti ligonio gyvenimo kokybę [39, 40]. Diabetinių pėdų opos turi būti gydomos tinkamai

jas įvertinus. Pateikta nauja keturių lygių diabetinių pėdų opų Kobe klasifikacija: I tipas - vyrauja DPN, II tipas - vyrauja PAL, III - vyrauja infekcija, IV tipas - DPN, PAL, infekcija [41]. Diabetinė pėda apima giliųjų pėdos audinių infekciją, išopėjimą ar destruktiją, susijusią su neuropatija ar PAL [42]. PAL, DPN ir imunopatijos derinys sukelia tokių patologijų kaskadą kaip išemija, tendinopatija, atrofija, edema, deformacija, neuropatinė osteoartropatija, opos ir infekcija. Susilpnėjęs ar išnykęs pulsas, pėdos blyškumas ją pakėlus, pėdos paraudimas nuleidus koją, vangus pirštų kapiliarų užpildymas ir nagų sustorėjimas, pirštų plaukų nebuvimas yra pėdos sutrikusios arterinės perfuzijos požymiai. Kai išemija prisideda prie opų ir infekcijos diabetinėje pėdoje, jos sunkumą sudėtinga nustatyti. Standartinis klinikinis trofinių pokyčių vertinimas yra ribotas užkrėstoje pėdoje su edema ir eritema. Apčiuopiamas pulsas neatmeta galūnių išemijos grėsmės. Šiems ligoniams turi būti atliekami papildomi neinvaziniai kraujagyslių tyrimai. Diabetinės pėdos gydymas dažnai yra sudėtinga klinikinė problema. Kai yra infekcijos požymių, būtina atlikti tinkamą drenažą ir skirti antibiotikų terapiją. Kitas žingsnis – atskirti neuropatines opas nuo išeminės opos. Ligoniai dažnai yra besimptomiai dėl neuropatijos ir neveiklumo. Prasidėjus opai, reikia nedelsiant skirti gydymą. Jei užkrėstą pėdą reikia amputuoti, svarbu stebėti opą kasdien. Sunaikinus infekciją, turėtų pasireikšti greitai gijimo požymiai. Jei žaizdos greitai negyja, būtina atlikti arteriografiją. Ankstyvas pėdos sepsio nustatymas ir agresyvus chirurginis drenažas, po kurio atliekama revaskuliarizacija, yra labai svarbūs, norint išsaugoti galūnę [43, 44]. Mūsų tirtam ligoniui K.M. buvo diabetinė pėda, kairės pėdos pūlinys. Atlikta kairės pėdos II-IV padikaulių rezekcija, *ATA sin.* > 50% stenozės PTA, skirti antibiotikai. Kairės pėdos amputacijos pavyko išvengti. Yra trys pagrindiniai diabetinės pėdos opų valdymo metodai: opos pašalinimas, antibiotikai ir revaskuliarizacija. Gydytojų informuotumas apie diabetu sergančių ligonių pėdų problemas, klinikiniai tyrimai ir paraklininiai įvertinimas, reguliarus pėdų tyrimas, ligonių mokymas, paprastos higienos praktikos ir tinkamos avalynės nešiojimas kartu su greitu nesunkių traumų gydymu gali sumažinti opų atsiradimą 50 procentų [6]. Atlikta perspektyvi 50 diabetinės pėdos opos atvejų stebėjimo studija. Ji atskleidė, kad diabetinės pėdos opos nėra retos komplikacijos. Tirti 41 - 50 metų ligoniai, vidutinis amžius –  $55 \pm 15$  metų, vyrų ir moterų santykis 1,4:1. Studija parodė, kad diabetinės pėdos opos buvo labiau paplitusios žemos socialinės ir ekonominės grupės ligoniams, tarp rūkalių, tarp blogai kontroliuojamos glikemijos ligonių ir ilgą laiką sergančių diabetu. 92% ligonių sirgo DPN, 22% buvo pėdų deformacijos, 70% – kojų kraujagyslių nepakankamumas. 68% ligonių pasireiškė ankstyva diabetinė komplikacija,

todėl tinkamai gydant, šioms ligoniams galūnę galima išsaugoti [45]. Pateikta standartizuota „Buerger“ fizinių pratimų programa ir iširtas jos veiksmingumas, mažinant periferinę neurovaskulopatiją 2 tipo CD sergantiems ligoniams, kuriems yra didelė rizika susirgti diabetinės pėdos opomis. Šioje studijoje dalyvavo 31 iš 66(47%) tiriamųjų. Buergerio pratimai kartu su sveikatą stiprinančia programa žymiai pagerino KŽI, sveikatą skatinantį elgesį, Mičigano neuropatijos atrankos testo duomenis, sumažino diskomforto simptomus kojose [46].

Skiriamas dėmesys diabeto komplikacijų prevencijai. Diabetinė arteriopatija, apimanti endotelio disfunkciją, uždegimą, hiperkoaguliaciją, kraujotakos pokyčius ir trombocitų anomalijas, prisideda prie ankstyvos makrovaskulinių įvykių raidos. Dabartiniu metu stengiamasi nustatyti intervencijas, kurios gali užkirsti kelią CD komplikacijoms arba jas sustabdyti. Griežta gliukozės ir kraujospūdžio kontrolė pagerina sergančiųjų CD kraujagyslių būklę. Naudinga vartoti priešuždegiminius vaistus ir mažinti mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) kiekį. Atsiradęs su pratimas apie MTL-C svarbą ir priešuždegiminį statinų poveikį suteikė naujų algoritmų pirminei makrovaskulinės ligos prevencijai. Įrodyta, kad antitrombocitiniai vaistai veiksmingi antrinei širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai. Būtų idealu, jeigu būtų veikiami visi rizikos veiksniai, o kiekvienas sergantis CD asmuo turėtų puikią glikemijos kontrolę, žemą ar normalų AKS ir žemą MTL lygį bei vartotų AKFI kartu su statinu, aspirinu, klopidoogreliu. Tokiu būdu galėtų būti sustabdyta kylanti makrovaskulinių ligų epidemija. Mikrovaskulinė liga, priešingai, yra hiperglikemijos pasekmė. Sumažinus glikolizinto hemoglobino kiekį 1%, mikrovaskulinės komplikacijos sumažėtų 22-35 procentais. AKS kontrolė yra gyvybiškai svarbi, o AKFI ir ARB vartojimas norint sulėtinti nefropatijos progresavimą turėtų smarkiai sumažinti aklumo, dializės ir amputacijų dažnį [47]. Prevencinės strategijos sumažina galimą riziką susirgti diabetinėmis pėdų opomis, pėdų infekcija, *Charcot* pėda ir padeda išvengti amputacijos. Reikėtų atsižvelgti į penkis pagrindinius prevencijos punktus: reguliarią pėdų ir avalynės apžiūrą, didelės rizikos ligonių nustatymą, ligonio ir šeimos švietimą, tinkamą avalynę ir nepūlinės patologijos gydymą. Naudojant *Semmes -Weinstein* testą, kiekvienam ligoniui gali būti priskirta viena iš keturių rizikos kategorijų, kuri padėtų valdyti procesą. Pėdų priežiūros programos turi būti teikiamos didelės rizikos ligonių kategorijoms. Veiksmingas ligonių švietimas gali sumažinti pėdų opų ir amputacijų dažnį daugiau kaip 50 procentų [13, 48, 49].

Svarbi ankstyva 2 tipo CD sergančiųjų periferinės neuropatijos ir angiopatijos diagnostika ir gydymas, siekiant išvengti diabetinės pėdos opų, infekcijos ir galūnės amputacijos.

### Išvados

1. Periferinė neuropatija ir angiopatija yra diabetinės pėdos opų rizikos veiksniai.

2. Visiems diabetu sergantiems ligoniams turi būti tikrinama kojų kraujotaka. Svarbus kulkšnies - žasto indekso nustatymas.

3. Yra trys pagrindiniai diabetinės pėdos opų valdymo metodai: opos pašalinimas, antibiotikoterapija ir revaskuliarizacija.

4. Diabetinės pėdos priežiūros principai: gliukozės ir hemoglobino HbA1C kontrolė, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių valdymas, rūkymo nutraukimas, infekcijos kontrolė. Didelės rizikos pacientai turėtų dalyvauti pėdų priežiūros programoje.

5. Anksti diagnozavus diabetinę periferinę neuropatiją ir angiopatiją bei paskyrus gydymą, galima išvengti pėdos opų ir amputacijos. Tinkamas standartinių gydymo strategijų laikymasis ir tarpdisciplininis bendradarbiavimas gali sumažinti amputacijų dažnį.

### Literatūra

- Cooper ME, Gilbert RE, Jerums G. Diabetic vascular complications. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24(9-10): 770-5. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1997.tb02130.x>
- Chudzik W, Kaczorowska B, Przybyla M, Chudzik B, Galka M. Diabetic neuropathy. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22(127): 66-9.
- Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *Curr Diab Rep* 2019; 27; 19(10): 86. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1212-8>
- Karrer S. Diabetic foot syndrome. *Hautarzt* 2011; 62(7): 493-503. <https://doi.org/10.1007/s00105-010-2112-7>
- Lobman R. Neuropathy and diabetic foot ulcers. *Internist (Berl)* 2015; 56(5): 503-12. <https://doi.org/10.1007/s00108-014-3630-7>
- Fard AS, Esmaelzadeh M, Larijani B. Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. *Int J Clin Pract* 2007;61(11): 1931-8. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01534.x>
- Simms M. Surgical treatment of the neuroischemic foot. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009; 50(3): 293-311.
- Bajaj S, Mahajan A, Grover S, Mahajan V, Goyal P, Gupta VK. Peripheral vascular disease in patients with diabetic foot ulcers - an emerging trend: a prospective study from North India. *J Assoc Physicians India* 2017; 65(5): 14-17.
- Boulton AJ. The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(1): 2-5. [https://doi.org/10.1002/1520-7560\(200009/10\)16:1+<::AID-DMRR105>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1520-7560(200009/10)16:1+<::AID-DMRR105>3.0.CO;2-N)
- Flyvbjerg A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(2): 94-101. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.266>
- Borge VM, Morena LH, Dufourny IC, Martinez AF, Pallardo Sánchez LF. Diabetic foot and risk factors. *An Med Interna* 2007; 24(6): 263-6.
- Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, Cacciatori V, Brangani C, Pichiri I et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: the Verona diabetic foot screening program. *J Diabetes Complications* 2015; 29(8): 1066-70. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.06.014>
- Boulton AJ. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputations. *Diabet Med* 1998; 15(4): 557-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)10969136\(1998120\)15:4+<S57::AID-DIA741>3.3.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)10969136(1998120)15:4+<S57::AID-DIA741>3.3.CO;2-4)
- Agrawal RP, Ola V, Bishnoi P, Gothwal S, Sirohi P, Agrawal R. Prevalence of micro - and macrovascular complications and their risk factors in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2014; 62(6): 504-8.
- Tesfaye S, Malik R, Ward JD. Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1994; 37(9): 847-54. <https://doi.org/10.1007/BF00400938>
- Samuelsson K, Press R. Microangiopathy - a potential contributing factor to idiopathic polyneuropathy: a mini review. *Front Neurol* 2018; 12; 9:43. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00043>
- Kuiper JP. Symptomatology and diagnosis of the diabetic foot. *Phlebologie* 1988; 41(1): 3-11.
- Fang F, Wang J, Wang YF, Peng YD. Microangiopathy I diabetic polyneuropathy revisited. *Rur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(19): 6456-6462.
- Horovitz SH. Diabetic neuropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 296:78-85. <https://doi.org/10.1097/00003086-199311000-00015>
- Hammes HP. Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. *J Diabetes Complications* 2003; 17(2): 16-9. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(02\)00275-1](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(02)00275-1)
- Otero-Siliceo E, Ruano-Calderón LA. Diabetic neuropathy: vascular disease? *Rev Neurol* 2003; 1-15; 37(7): 658-61. <https://doi.org/10.33588/rn.3707.2002486>
- Saltykov BB, Zinov'eva OE. Interconnection of the angiopathy and neuropathy development mechanism at patients with type 2 pancreatic diabetes. *Arkh Patol* 2012; 74(3): 26-9.
- Popescu RM, Cotutiu C, Graur M, Căruntu ID. Vascular and nerve lesions of the diabetic foot - a morphological study. *Rom J Morphol Embryol* 2010; 51(3): 483-8.
- Bosevski M. Diabetic angiopathy. *Angiol Sosud Khir* 2011; 17(4): 14-23.
- Jennings PE, Nightingale S, Lawson N, Williamson JR, Barnett AH. Impact of microangiopathy on symptomatic peripheral neuropathy. *Diabetes Res* 1990; 13(2): 51-4.
- Vogelberg KH, Mayer P, König M. Decrease of macrovascular hyperemic response of blood flow in diabetics with arterial neuropathy. *Klin Wochenschr* 1990; 19; 68(12): 588-93. <https://doi.org/10.1007/BF01660955>
- Moon JS, Clark V, Beabout JW, Swee RG, Dyck PJ. A controlled study of medial arterial calcification of legs: implications for diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2011; 68(10): 1290-4. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.211>
- Nosenko EM, Sidorenko BA, Koshkin VM, Dadova LV, Gracheva OA, Koshkina IV et al. Clinical manifestations and



- characteristics of vascular led involvement in atherosclerosis of lower extremities in patients with type 2 diabetes. *Kardiologia* 2003; 43(3): 36-42.
29. Picardo AA, Martinez EE, Martin BG. Comparison of thermal foot maps between diabetic patients with neuropathic, vascular, neurovascular and no complications. *Curr Diabetes Rev* 2019; 15(6): 503-509.  
<https://doi.org/10.2174/1573399815666190206160711>
  30. Turmin MC, Bonnans SS, Chauchard MC, Deglise P, Journot C, Lapeyre Y et al. DIABSAT telemedicine itinerant screening of chronic complications of diabetes using a satellite. *Telemed J E Health* 2017; 23(5): 397-403.  
<https://doi.org/10.1089/tmj.2016.0185>
  31. Guerrero RM, Vásquez C, Millán SI, Hernández BT, Iloyos RC. Association between neuropathy and peripheral vascular insufficiency in patients with diabetes mellitus type 2. *Rev Invest Clin* 2011; 63(6): 621-9.
  32. Lin S, Lin C, Wang A, Zhao S, Yan L, Wang P et al. A multicenter survey on the diabetic foot and its neuropathy in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 15; 87(18): 1241-4.
  33. Koyuncu BU, Karaca M, Sari F, Sari R. Is skin associated with diabetic macro - and microangiopathy? *J Nati Med Assoc* 2018; 110(6): 574-578.  
<https://doi.org/10.1016/j.jnma.2018.03.003>
  34. Viswanathan V, Thomas N, Tandon N, Asirvatham A, Rajasekar S, Ramachandran A et al. Profile of diabetic foot complications and its associated complications - a multicentric study from India. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 933-6.
  35. Head J. Painful diabetic neuropathy - providing the best patient service. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19(1): 22-8.  
<https://doi.org/10.1002/dmrr.358>
  36. Dreyer M. Peripheral artery disease and disorders of microcirculation in patients with diabetes mellitus. *Internist (Berl)* 2011; 52(5): 533-8.  
<https://doi.org/10.1007/s00108-010-2734-y>
  37. Kärvestedt L, Mårtensson E, Grill V, Elofsson S, Wendt G, Hamsten A et al. Peripheral sensory neuropathy associates with micro - or macroangiopathy: results from a population - based study of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care* 2009; 32(2): 317-22.  
<https://doi.org/10.2337/dc08-1250>
  38. Megallaa MH, Ismail AA, Zeitoun MH, Khalifa MS. Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(2): 1287-1292.  
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.048>
  39. Harley JR. Preventing diabetic foot disease. *Nurse Pract* 1993; 18(10): 37-8, 41-4.  
<https://doi.org/10.1097/00006205-199310000-00007>
  40. Bonham PA. Assessment and management of patients with venous, arterial and diabetic/neuropathic lower extremity wounds. *AACN Clin Issues* 2003; 14(4): 442-56.  
<https://doi.org/10.1097/00044067-200311000-00005>
  41. Terashi H, Kitano I, Tsuji Y. Total management of diabetic foot ulcerations - Kobe classification as a new classification of diabetic foot wounds. *Case Reports. Keio J Med* 2011; 60(1): 17-21.  
<https://doi.org/10.2302/kjm.60.17>
  42. Lowe S, Kajoumi M. Diabetic, neuropathic, arteriopathic foot and dressing choice. *Praxis (Bern 1994)* 2012; 14; 101(23): 1489-95.  
<https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001110>
  43. Morrison WB, Ledermann NP. Work-up of the diabetic foot. *Radiol Clin North Am* 2002; 40(5): 1171-92.  
[https://doi.org/10.1016/S0033-8389\(02\)00036-2](https://doi.org/10.1016/S0033-8389(02)00036-2)
  44. Sumpio BE, Lee T, Blume PA. Vascular evaluation and arterial reconstruction of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 2003; 20(4): 689-708.  
[https://doi.org/10.1016/S0891-8422\(03\)00088-0](https://doi.org/10.1016/S0891-8422(03)00088-0)
  45. Quddus MA, Uddin MJ. Evaluation of foot ulcers in diabetic patients. *Mymensingh Med J* 2013; 22(3): 527-32.
  46. Chang CF, Cheng CC, Hwang SL, Chen MY. Effects of buerger exercise combined health - promoting program on peripheral neurovasculopathy among community residents at high risk for diabetic foot ulceration. *Worldviews Evid Based Nurs* 2015; 12(3): 145-53.  
<https://doi.org/10.1111/wvn.12091>
  47. Vinik A, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes. *Am J Manag Care* 2003; 9(3): 63-80.
  48. Martini J. Diabetic foot: detection and prevention. *Rev Med Interne* 2008; 29(2): 260-3.  
[https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(08\)73954-7](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(08)73954-7)
  49. Pinzur MS. Diabetic peripheral neuropathy. *Foot Ankle Clin* 2011; 16(2): 345-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.fcl.2011.01.002>

## PERIPHERAL NEUROPATHY AND ANGIOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

L. Kimševaitė

Keywords: diabetes, peripheral neuropathy, angiopathy, diabetic foot.

### Summary

The article analyses the complications of diabetes - diabetic peripheral neuropathy and diabetic angiopathy. Peripheral neuropathy and angiopathy are the risk factors for diabetic foot ulcers. The blood flow in the legs should be checked in all diabetic patients, the determination of the ankle-brachial index is important. Ulcer removal, antibiotic therapy, and revascularization are key techniques for managing diabetic foot ulcers. Glucose and hemoglobin HbA1C control, cardiovascular risk management, smoking cessation, and infection control are the principles of diabetic foot care. High-risk patients should participate in a foot care programme. Early diagnosis of peripheral neuropathy and angiopathy and prescribed treatment can prevent foot ulcers and amputation. Clinical cases of diabetic peripheral neuropathy and angiopathy have been presented. The latest scientific literature on peripheral neuropathy and angiopathy in type 2 diabetes has been reviewed.

Correspondence to: [liudmila.kimsevaite@gmail.com](mailto:liudmila.kimsevaite@gmail.com)  
Gauta 2021-09-02

**Straipsnio spausdinimą remia farmacijos kompanija**  
**UAB Teva Baltics**  
**Molėtų pl. 5, LT-08409 Vilnius,**  
**tel. +370 5 2360561**