

PICIORUL DIABETIC

1. Introducere.

Sintagma "picior diabetic" definește un spectru variat de afecțiuni ale picioarelor la pacienții cu diabet zaharat (care implică practic toate structurile anatomice și biomecanica piciorului), care pot să ducă la distrucții tisulare care să impună efectuarea de amputații ale membrilor inferioare.

Nefiind un diagnostic propriu-zis (se diagnostichează, de fapt, fiecare element component atunci când este prezent, ex. polineuropatia diabetică, arteriopatia cronică obliterantă, ulcerația piciorului), piciorul diabetic este, în primul rând, un concept, un instrument de lucru, menit să atragă atenția asupra necesității unei abordări integrate a cauzelor și managementului uneia dintre cele mai frecvente (încă), costisitoare și invalidante complicații ale diabetului zaharat, amputațiile de membre inferioare.

Intr-un articol publicat în New England Journal of Medicine în 1943 (cit de 1), E.P. Joslin - unul dintre pionierii diabetologiei moderne - cita investigația făcută de H. Morrison pe perioada 1895-1913 ("era preinsulinică"), în care s-a constatat că mortalitatea pacienților cu diabet prin gangrena diabetică a fost de 23% și că aceasta ajunsese la un moment dat la 50% în spitalele din Boston. În 1933 ("era post insulinică", însă înainte de descoperirea antibioticelor) Joslin însuși studiază 261 de decese la pacienți cu diabet și constată că 14,1% s-au produs prin prin gangrenă și 13% prin cetoacidoză. În primele decenii ale secolului XX, practic toată problematica picioarelor la pacienții cu diabet era tratată în manuale sub titlul "gangrena diabetică". Într-un important tratat de chirurgie publicat în Anglia în 1923, Nitch C.A.R. (cit de 2) descria piciorul diabetic ca "gangrena senilă produsă de arterioscleroză". Un deceniu mai târziu se recunoaște rolul neuropatiei diabetice în producerea leziunilor picioarelor, și astfel în anii '30-'40 se conturează tabloul a două mari categorii de probleme ale picioarelor la pacienții cu diabet și anume: gangrena "uscată", fie la nivelul degetelor, fie mai extinsă, foarte dureroasă și caracteristică vârstnicilor (care se putea produce însă și în absența diabetului!) și infecțiile grave, rapid evolutive care complicau ulcerațiile plantare ("mal perforant du pied"), mai ales la nivelul extremităților distale ale metatarsienelor și care erau, în mod caracteristic, nedureroase și care afectau diabeticii tineri. Atitudinea terapeutică era adaptată acestor două "categorii", însemnând temporizare și antialgice în cazul gangrenei uscate (uneori până la producerea „autoamputației”) și inciziile profunde pentru drenaj, care se vindeau foarte încet, în ce-a de

a doua situație. De cele mai multe ori însă soluția pentru ambele situații era amputația înaltă.

Un progres remarcabil l-a reprezentat efectuarea în 1941 a primei rezecții "în rază" (amputația unui deget și a articulației metatarso-falangiene infectate respective, fără a se ține cont de criterii anatomice foarte precise, sub forma unei felii de tort) la un pacient tânăr la King's College Hospital. Această tehnică s-a aplicat la insistențele unui "nechirurg", RD Lawrence - cel care avea să devină primul președinte al British Diabetes Association – iar evoluția favorabilă a cazului a surprins chiar și echipa operatorie, inegurându-se astfel strategia intervențiilor chirurgicale menite să conserve maximum posibil din funcțiile piciorului (deși "clasice", amputațiile sub nivelul gleznei, transmetatarsian și dezarticulația gleznei își păstrează indicațiile).

Deceniile următoare au fost marcate de introducerea și diversificarea antibioterapiei, introducerea și perfecționarea tehnicilor de explorare angiologică invazivă și non-invazivă (inclusiv a microcirculației), de perfecționarea tehnicilor de explorare a biomecanicii piciorului (măsurarea presiunilor plantare) și mai ales de contribuțiile majore la înțelegerea mecanismelor de producere și a strategiei de prevenire a ulcerărilor picioarelor.

În 1989 Grupul de lucru al Federației Internaționale de Diabet (IDF)-Regiunea Europa, reunit la St. Vincente (Italia), a stabilit ca unul dintre obiectivele majore pentru diabetologia europeană, inclusiv pentru factorii de decizie politică din țările participante (tabelul 1), să fie și reducerea cu 50% a frecvenței amputațiilor efectuate pentru gangrenă diabetică, făcând și recomandări pentru atingerea acestui obiectiv în următorii cinci ani (3).

Tabelul 1. Obiectivele Declarației de la St. Vincent.

- Elaborarea, inițierea și evaluarea unor programe comprehensive pentru descoperirea și controlul diabetului și a complicațiilor lui, având ca și componente majore auto-îngrijirea și sprijinul comunității.
- Creșterea preocupării în rândul populației și a profesioniștilor din domeniul îngrijirii sănătății pentru oportunitățile actuale și nevoile viitoare privind prevenirea diabetului și a complicațiilor lui.
- Organizarea instruirii în managementul și îngrijirea diabetului a persoanelor cu diabet de toate vârstele, a familiilor lor, a prietenilor, a colegilor de muncă și a echipelor de îngrijire a sănătății.
- Asigurarea îngrijirii copiilor cu diabet de către persoane și echipe specializate atât în managementul diabetului cât și al

copilului, precum și asigurarea suportului social, economic și emoțional pentru familiile lor.

- Întărirea centrelor de excelență în îngrijirea diabetului, educație și cercetare existente și crearea unor centre noi acolo unde este necesar și există potențial.
- Promovarea independenței și a echității pentru toate persoanele cu diabet, copii, adolescenți, angajați profesional și vârstnici.
- Îndepărtarea oricăror discriminări pentru a asigura deplina integrare în societate a cetățenilor cu diabet.
- Implementarea unor măsuri efective pentru prevenirea complicațiilor costisitoare :
 - Reducerea cazurilor noi de orbire datorate diabetului cu o treime sau mai mult.
 - Reducerea cu cel puțin o treime numărului de persoane care ajung la insuficiență renală avansată.
 - *Reducerea la jumătate a frecvenței amputațiilor pentru gangrenă diabetică.*
 - Reducerea morbidității și a mortalității prin cardiopatie ischemică la pacienții cu diabet prin programe viguroase de reducere a factorilor de risc.
 - Reducere riscurilor gravidității și a nașterilor la femeile cu diabet pentru ca ele să fie cât mai apropiate de cele ale femeilor fără diabet.
- Stabilirea unor sisteme de monitorizare și control, prin folosirea tehnologie informatice moderne, pentru a asigura controlul calității îngrijirii diabetului și a procedurilor tehnice și de laborator folosite în diagnosticul, tratamentul și auto-îngrijirea diabetului.
- Promovarea colaborării la nivel european și internațional prin programe de cercetare și dezvoltare în diabet prin agențiile regionale și naționale ale OMS și prin parteneriate active între organizațiile pacienților cu diabet.
- Adoptarea unor măsuri urgente, în spiritul strategiei OMS de sănătate pentru toți, pentru a asigura conlucrarea între OMS și IDF- Regiunea Europa în inițierea, accelerarea și facilitarea implementării acestor recomandări.

Cu toate acestea, dinamica epidemiologică a ulcerărilor și amputațiilor la pacienții cu diabet zaharat a continuat să fie îngrijorătoare.

Prevalența generală a ulcerărilor se situează între 4 și 10% , cu o incidență anuală de 1.0-4.1% ceea ce înseamnă că riscul unui pacient cu

diabet de a face o ulceratie pe durata vietii este de 15-25% (4). La ora actuala, riscul unui pacient cu diabet zaharat de a face o ulceratie sau a necesita o amputatie a devenit mai mare decat acel de a-si pierde vederea sau a ajunge in stadiul de insuficienta renala cronică. Într-un studiu transversal efectuat în mai multe Centre de Diabet din țara noastră am constatat o prevalență a ulceratiilor picioarelor de 3,2% la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și de 3,8% la pacienții cu diabet zaharat tip 2 (5). În ceea ce privește incidența și prevalența amputațiilor, deși aparent acestea ar putea fi ușor de evaluat, s-a constatat că există importante diferențe în modul în care se calculează (6). În unele statistici raportarea incidenței se face la 10^5 din populația generală, iar în altele la 10^3 din populația la risc (cu diabet). Atunci când prevalența diabetului într-o comunitate nu este bine documentată raportarea incidenței amputațiilor la populația generală este recomandată. În schimb atunci când în anumite comunități se adoptă programe sistematice de depistare a diabetului este de așteptat ca incidența amputațiilor atribuite diabetului să crească. În unele evaluări s-a luat în considerare numai primul episod de amputație la un pacient, iar în altele și episoadele repetitive. O evaluare completă ar trebui să includă însă și rezecția chirurgicală a unor fragmente de os (în 15-27% dintre episoadele de ulceratii se practică excizia unor fragmente de os) și chiar și cazurile în care se produce auto-amputația. De asemenea, încă nu există o atitudine unitară nici în ceea ce privește sursa pentru culegerea informațiilor (ex. registre ale sălilor de operație, evidențe ale serviciilor de protezare, evidențe ale centrelor de diabet). Nu în ultimul rând incidența și prevalența amputațiilor nu este determinată numai de evoluția naturală a procesului patologic ci și de alți factori (4). Astfel, există importante influențe atribuibile etnicității, dar care sunt greu de separat de cele datorate accesibilității diferite la serviciile medicale sau condițiilor socio-economice. Amputațiilor majore se efectuează atunci când viabilitatea unei părți a membrului inferior este compromisă definitiv și viața pacientului este pusă în pericol. Ele reprezintă de fapt un eșec în fața unei boli care nu poate fi alfel tratată. În schimb amputațiile minore au ca și scop limitarea procesului patologic și menținerea unei funcționalități rezonabile a membrului inferior. Din acest motiv statisticile care redau incidența globală a amputațiilor nu oferă neapărat informații asupra calității îngrijirii. S-a constatat că reducerea numărului amputațiilor majore poate fi însoțită de creșterea incidenței amputațiilor minore (7). O incidență mare a amputațiilor majore ar putea fi atribuită unei prevalențe crescute a diabetului, accesibilității reduse și resurselor limitate ale serviciilor medicale, dar și unei atitudini mai "agresive" a echipei de îngrijire. Pe de altă parte, o incidență mai scăzută a amputațiilor poate reflecta o prevalență mai mică a diabetului și managementul corect al acestuia și al ulceratiilor picioarelor, dar și o

atitudine excesiv de conservatoare a echipei de îngrijire, care este, de multe ori, în detrimentul calității vieții pacientului. Toate acestea pot să explice, cel puțin în parte, diferențele de patru până la opt ori între cifrele de incidență a amputațiilor în aceeași țară, sau chiar de 20 de ori atunci când se compară țări diferite. (8,9,10). Astfel, incidența globală a amputațiilor se situează între 2,8 și 43,9 per 10^5 în populația generală și între 0,46 și 13,7 per 10^3 la pacienții cu diabet diagnosticat (4,6), iar proporția amputațiilor atribuite diabetului din totalul amputațiilor netraumatice se situează între 40 și 80%, ceea ce înseamnă o frecvență de 10-30 de ori mai mare decât la populația generală (4). În SUA s-a constatat o creștere continuă a numărului de amputații de la 36000 în 1980 la 54000 în 1990 și la 92000 în 1998 (10). Ceea ce este și mai îngrijorător este faptul că mortalitatea pacienților cu diabet amputați este de 13-40% în primul an după amputație, de 35-65% după trei ani și de 39-80% după cinci ani, adică mai mare decât ce datorată majorității cancerelor (Reiber GE, cit de 4).

Probabil că nu este lipsit de importanță și faptul că în 1999 Cochrane Diabetes Group facând o inventariere sistematică, a identificat 6661 de studii clinice publicate până la acea dată, privind managementul diabetului, dintre care 2348 au fost randomizate și controlate. Dintre studiile randomizate 19% priveau hipertensiunea și dislipidemiile, 10% nefropatia, 9% controlul glicemic, 9% retinopatia și doar 3% piciorul diabetic (11).

Cu toate acestea, în ultimele două decenii mai multe centre au comunicat rezultatele aplicării unor programe sistematice de screening și prevenție pentru factorii de risc și de management al ulcerațiilor, aplicate de către echipe multi-disciplinare, care au dus la reducerea cu 49-85% a ratei amputațiilor (10, 12, 13).

Creștere semnificativă a preocupării pentru problemele piciorului diabetic este argumentată și de :

- Desfășurarea în 1991 a primului Simpozion Internațional “ Piciorul Diabetic “ (Noordwijkerhout, Olanda), edițiile ulterioare desfășurându-se odata la patru ani (ultima ediție, în 2003, a reunit peste 700 de specialiști).
- Constituirea în 1998 a Grupului de Lucru pentru Piciorul Diabetic al Asociației Europene pentru Studiul Diabetului.
- Lansarea în 1999 a Consensului Internațional privind Piciorul Diabetic, elaborat de către un grup de lucru sub auspiciile IDF-Regiunea Europa (a fost tradus și în limba română în 2003).
- Declararea de către IDF a anului 2005 ca “ anul piciorului diabetic “, urmând ca Ziua Mondială a Diabetului (14 nov) să se desfășoare sub sloganul “ Puneți piciorul pe primul loc - Preveniți amputațiile ! “ (anexa 1).

2. Etiopatogeneza leziunilor picioarelor la pacienții cu diabet zaharat.

Cunoașterea cauzelor și a mecanismelor care concură la creșterea riscului pentru leziuni ale picioarelor și apoi la producerea acestora, la pacienții cu diabet, este indispensabilă pentru aplicarea eficientă a măsurilor de prevenire și tratament. Ceea ce a constituit progresul, poate, cel mai important în abordarea acestei complicații a diabetului în ultimii ani, este tocmai recunoașterea faptului că pe lângă așa zisele „cauze clasice” cum sunt arteriopatia, neuropatia și infecția, un rol la fel de important în producerea leziunilor și evoluția lor rapidă spre necesitate unor amputații majore, îl au și factori aparent minori ca și traumele habituale produse de încălțăminte, micozele cutanate și ale unghiilor, limitarea mobilității articulare, gradul de activitate al pacientului și chiar disfuncționalitățile din sistemul de asistență medicală. De asemenea, la fel de important este și faptul că în marea majoritate a cazurilor ulcerația nu este rezultatul acțiunii unui singur factor ci al coexistenței mai multora, dintre care unii par „nemedicali” (ex. un pantof nou, tăierea unghiilor). Este evident derutant, atât pentru pacient dar și pentru medici, faptul că o ulcerație se poate produce fără o cauză aparentă (de unde și denumirea istorică „mal perforant du pied”) și că pacientul poate umbla în continuare cu o astfel de leziune și să solicite relativ târziu consultul.

O sistematizare rațională a factorilor etiologici este aceea care îi împarte în : factori predispozanți, factori precipitanți și factori care întârzie vindecarea (1), urmând să fie abordat apoi modul în care aceștia interacționează (calea spre ulcerație).

A. Factori predispozanți:

Factori care reduc rezistența țesuturilor la agresiune

- Macroangiopatia
- Microangiopatia
- Neuropatia autonomă

Factori care cresc probabilitatea agresiunii

- Neuropatia motorie
- Neuropatia senzitivă
- Reducerea mobilității articulare
- Alte complicații ale diabetului zaharat

B. Factori precipitanți

- Leziunile tegumentare
- Traumatismele

C. Factori de perpetuare

- Cicatrizarea întârziată
- Infecția

- Intârzierea diagnosticului și tratamentului (atribuibilă pacientului și/sau sistemului de asistență medicală).

2.1. Factorii etio-patogenetici

A. Factorii predispozanți.

1. Factori care reduc rezistența țesuturilor la agresiune.

1.1. Arteriopatia cronică obliterantă aterosclerotică a membrelor inferioare.

Arteriopatia cronică obliterantă aterosclerotică a membrelor inferioare (ACO) este cea mai formă de interesare vasculară periferică la pacienții cu diabet zaharat și constă în reducerea progresivă a fluxului sanguin în arterele membrelor inferioare datorită îngustării progresive a lumenului acestora produsă de plăci aterosclerotice. Aterogeneza are același aspect histopatologic și aceiași factori de risc ca și la populația nediabetică însă ceea ce este caracteristic pentru procesul aterogenetic la pacienții cu diabet este debutul mai precoce, evoluția mai accelerată, și interesarea mai frecventă a arterelor gambei. Cifrele de incidență și prevalență a ACO depind de criteriile de diagnostic folosite. Incidența claudicației intermitente, ajustată după vârstă, la o mie de pacienți cu diabet, este de 12,6 la bărbați și de 8,4 la femei (12), iar prevalența, estimată prin absența pulsului la cel puțin una dintre arterele membrelor inferioare, este de 15%, după 10 ani de evoluție a diabetului și de 45% după 20 de ani (13). De asemenea, în studiul Framingham comparându-se incidența ACO și a cardiopatiei ischemice la populația cu și fără diabet zaharat, s-a constatat un risc relativ mai mare pentru ACO decât pentru cardiopatie ischemică la persoanele cu diabet, ceea ce face din ACO o localizare mai specifică diabetului a aterosclerozei decât cardiopatia ischemică (12). O caracteristică a interesării arteriale periferice la pacienții cu diabet zaharat este și frecvența crescută a calcifierii mediei arterelor mari și mijlocii (medioscleroza, boala Mönckeberg). Deși nu are consecințe directe asupra fluxului sanguin (14), medioscleroza duce la rigidizarea arterelor și la o presiune sistolică, la acest nivel, fals crescută. De asemenea, este caracteristică diabetului și asocierea microangiopatiei (vezi paragraful). Ceea ce este important de subliniat este că microangiopatia nu trebuie acceptată niciodată ca și cauză primară pentru o ulceratie și nici ca un motiv pentru a contraindica reconstrucția arterială (15). Singurul determinant al perfuziei periferice este calibrul arterelor mari și mijlocii

În evoluția sa naturală, ACO are un lung stadiu subclinic, asimptomatic devenind apoi manifestă clinic, inițial la efort, atunci când este nevoie de un flux sanguin crescut, apoi și în repaus și în cele din urmă poate genera

necroza ischemică a țesuturilor (gangrena) cu necesitatea amputației. Această evoluție stadială nu este o regulă, în special la pacienții cu diabet zaharat, la care, datorită unor condiții specifice (neuropatia), ulcerațiile picioarelor sau necroza extinsă, pot să fie prima manifestare a bolii. De asemenea, evoluția progresivă nu este o fatalitate. În studii prospective s-a constatat că mai puțin de 2% dintre pacienții cu ACO au avut nevoie de o amputație majoră (12) și că doar la 25% dintre pacienții cu claudicație intermitentă (în populația generală) evoluția este progresivă (16). ACO nu este nici singura și nici cea mai importantă cauză de producere a ulcerațiilor la pacienții cu diabet zaharat însă este factorul de prognostic cel mai important pentru vindecarea acestora.

Chiar dacă ACO are mecanisme fiziopatologice comune la pacienții cu și fără diabet zaharat, există câteva caracteristici relativ specifice primului grup, cu implicații importante în diagnostic și tratament:

Asocierea neuropatiei

Influența asocierii neuropatiei diabetice asupra manifestărilor clinice ale ACO (ex. absența claudicației intermitente pînă în faze avansate de obstucție arterială) a fost demult observată. În ultimii ani însă s-a constatat și implicarea neuropatiei diabetice în patogeneza ACO. Aceasta se produce prin pierderea controlului neural asupra funcțiilor celulelor musculare netede din media arterelor, creșterea sintezei proteinelor care leagă calciul, alterarea capacității de dilatare compensatorie a arterelor (remodelare vasculară modificată) și modificare eficienței circulației colaterale (17).

Inflamația

Este unanim acceptat la ora actuală faptul că inflamația este atât un marker de risc cât și, probabil, un factor de risc pentru boala aterotrombotică, inclusiv pentru ACO (18). S-a constatat o asociere direct proporțională între frecvența ACO și concentrația plasmatică a proteinei C reactive (PCR) atât la pacienții cu cât și la cei fără diabet (19). Mai mult decât un marker al prezenței bolii, nivelul ridicat al PCR poate fi, de asemenea, implicat în producerea și exacerbarea ACO. S-a constatat faptul că PCR se leagă de receptori ai celulelor endotelile și induce apoptoza acestora și este prezentă alături de moleculele oxidate de LDL în plăcile aterosclerotice. De asemenea, PCR stimulează producția endotelială de factori tisulari procoagulanți, molecule de adeziune leucocitare și substanțe chemotactice care inhibă sintetaza oxidului nitric (NO) la nivelul celulelor endoteliale, având ca rezultat anomalii în reglarea tonusului vascular. În sfârșit, PCR poate crește producția locală de compuși care afectează fibrinoliza cum este activatorul inhibitorului plasminogenului (PAI)-1 (20).

Disfuncția endotelială.

Celulele endoteliale modulează relația între elementele celulare ale sângelui și peretele vascular, participând la menținerea echilibrului normal dintre tromboză și fibrinoliză, și jucând un rol major și în interacțiunile dintre leucocite și peretele vascular.

La majoritatea pacienților cu diabet, inclusiv cei cu ACO, s-au costatat anomalii ale funcției endoteliale și reglării vasculare (21). Mediatorii disfuncției endoteliale în diabet sunt numeroși, dar o cale finală comună importantă este afectarea biodisponibilității NO. NO este un stimul puternic pentru vasodilatație și limitează inflamația prin modularea interacțiunii leucocite-perete vascular. De asemenea, NO inhibă migrarea și proliferarea celulelor musculare netede vasculare (CMNV) și limitează activarea trombocitelor. În consecință, pierderea homeostazei normale a NO poate induce la o cascadă de evenimente la nivelul peretelui arterial, conducând la ateroscleroză și complicațiile sale ulterioare.

Mai multe mecanisme contribuie la alterarea homeostazei NO, cum sunt hiperglicemia, insulinorezistența și producția crescută de acizi grași liberi (AGL). Hiperglicemia blochează funcția de NO-sintetazei endoteliale și stimulează producția de specii reactive de oxigen, ceea ce alterează vasodilatația indusă de endoteliu. Acest stres oxidativ este amplificat deoarece, în celulele endoteliale, transportul glucozei nu este limitat de hiperglicemie. La acestea se adaugă și insulinorezistența care modifică homeostazia NO prin eliberarea în exces a AGL (22). AGL pot avea și alte numeroase efecte negative asupra homeostazei vasculare normale, prin activarea proteinkinazei C (PKC), inhibarea fosfatidilinositol (PI)-3 kinazei (un antagonist al NO) și producția de specii reactive de oxigen. Disfuncția endotelială împreună cu activarea receptorilor produșilor finali de glicare avansată (RAGE) accenuează starea inflamatorie locală a peretelui vascular, mediată în parte de producția crescută a unor factori transcripție, ca factorul nuclear kB (NF-kB) și proteina activatoare 1. Creșterea locală a acestor factori proinflamatori, împreună cu deficitul de NO normale induce chemotaxia leucocitelor, aderarea, transmigrația și transformarea lor în celule spumoase. Acest ultim proces este în continuare augmentat prin stres oxidativ local crescut (23).

Diabetul și celulele musculare netede vasculare.

Prezența diabetului este, de asemenea, asociată cu anomalii semnificative ale funcției CMNV. Diabetul stimulează activitatea proaterogenă a CMNV prin mecanisme similare celor care induc disfuncția endotelială, incluzând reducerea activității PI-3 kinazei, creșterea locală ale stresului oxidativ și creșterea activității PKC, RAGE și NF-kB. Acestea induc de asemenea apoptoza CMNV și reducere în același timp a sintezei de novo a compușilor stabilizatori ai plăcii, cum ar fi colagenul. Astfel,

evenimentele menționate mai sus accelerează ateroscleroza și sunt, de asemenea, asociate cu instabilitatea plăcilor și precipitarea evenimentelor clinice (20).

Diabetul și trombocitele.

Plachetele joacă un rol major în conexiunea dintre funcția vasculară și tromboză. Anomaliile în funcția plachetelor pot favoriza nu numai progresia aterosclerozei dar și stabilitatea plăcilor aterosclerotice. La fel ca în celulele endoteliale, preluarea plachetară a glucozei este nemodificată de hiperglicemie și aceasta are ca consecință un stres oxidativ crescut. În consecință, agregarea plachetară este crescută la pacienții cu diabet. Se produce de asemenea creșterea expresiei la suprafața plachetelor a receptorilor de glicoproteici Ib și IIb/IIIa, care prin rolul lor în aderare și agregare, sunt implicați în starea protrombotică (20).

Diabetul, coagularea și hemoreologia.

Diabetul induce o stare de hipercoagulare (20). El este asociat cu producția crescută de factor tisular al coagulării de către celulele endoteliale și CNMV, cât și cu concentrațiile plasmatice crescute de factorului VII. Hiperglicemia este, de asemenea, asociată cu o concentrație scăzută de antitrombină și proteină C, funcție fibrinolică alterată și producție în exces de PAI-1.

În sfârșit, la pacienții cu diabet s-au constatat și anomalii hemoreologice cum ar fi o creștere a vîscozității sanguine și a fibrinogenului.

Vîscozitatea și fibrinogenemia crescute sunt ambele invers corelate cu indicele de presiune gambă-braț.

1.2. Microangiopatia.

Microangiopatia este o manifestare precoce și relativ caracteristică a diabetului zaharat, cu distribuție generalizată, afectînd practic toate vasele capilare ale organismului, dar mai ales retina și rinichiul (retinopatia și nefropatia), dar regăsindu-se și la nivelul inimii, membrelor, în vase vasorum, vase nervorum și patul capilar unghial. A existat o perioadă în care suferința microvasculară la diabetici, inclusiv la nivelul picioarelor, a fost înțeleasă ca o "microangiopatie ocluzivă". Studii microscopice ulterioare au infirmat această ipoteză, singura modificare morfologică confirmată fiind îngroșarea membranei bazale în capilarele musculare (Sipperstein M.D., Ungar R.H. și col., J. Clin. Invest. 1968).

Progresele în tehnicile de măsurare a presiunilor și fluxului la nivelul microcirculației au condus la elaborarea așa numitei " ipoteze hemodinamice" a patogenezei microangiopatiei (24) .Această ipoteză este susținută atât de constatarea creșterii precoce a presiunii capilare în patul unghial la pacienții cu diabet zaharat tip 1, precum și de faptul că aceasta se corelează pozitiv cu gradul de echilibru glicemic . Raymang și col. (cit. de 24) au observat, de asemenea, reducerea răspunsului hiperemic produs de traumatisme sau caldură, la pacienții cu diabet, modificare corelată de asemenea pozitiv cu durata diabetului și cu prezența altor complicații cronice. Au fost constatate de asemenea, corelații pozitive între deprimarea hiperemiei reactive și grosimea membranei bazale, fapt care argumentează în plus ipoteza hemodinamică a patogenezei microangiopatiei.

În diabetul zaharat tip 2 s-a constatat însă că dacă presiunile capilare în patul unghial sunt normale, deprimarea hiperemiei maxime este evidentă și prezentă încă de la debutul diabetului. La acești pacienți s-a speculat posibilă corelație între rezistența arteriolară crescută (care ar putea explica și prevalența mai mare a hipertensiunii arteriale) și insulinorezistența caracteristică lor.

Având în vedere cele două componente importante ale microcirculației piciorului, respectiv circulația de termoreglare, care se face prin shunturile arteriovenoase, mai abundente la nivelul pulpei degetelor și circulația capilară nutritivă, s-a formulat ipoteza conform căreia creșterea circulației prin shunturile arteriovenoase, datorită pierderii tonusului simpatic, "fură" din circulația nutritivă. Este însă demonstrată creșterea fluxului prin shunturile arteriovenoase la cei cu neuropatie în ortostatism datorită dispariției răspunsului fiziologic, vasoconstrictor, simpatic mediat. La aceasta se adaugă și faptul că răspunsul neurogenic al microcirculației la injurii externe este, de asemenea, modificat datorită neuropatiei (25).

Se poate afirma, ca o concluzie, faptul că chiar dacă prezența microangiopatiei singură este insuficientă pentru producerea unei leziuni a picioarelor, modul uniform în care este influențată de factori etiopatogenetici majori ca arteriopatia și neuropatia (dispariția capacității de autoreglare și deprimarea hiperemiei maxime), o transformă într-o "cale finală comună" prin care aceștia acționează.

1.3. Neuropatia autonomă.

Chiar dacă forma cea mai frecventă de manifestare a neuropatiei diabetice la nivelul picioarelor este polineuropatia periferică simetrică senzitivă - motorie, în ceea ce privește riscul pentru ulcerații și amputații

este importantă particularitatea conferită de faptul că alături de cointeresarea somatică, se produce o precoce (uneori concomitentă) interesare a componentei vegetative .

Neuropatia diabetică vegetativă poate produce uneori manifestări clinice foarte evidente (ex. diareea diabetica, disfuncția erectilă), însă alteori manifestările ei sunt mult mai greu de diagnosticat clinic (ex. disfuncțiile esofagiene, întârzierea evacuării stomacului, vezica neurogena), iar explorarea instrumentală a sistemului nervos vegetativ pune probleme de accesibilitate, reproductibilitate, specificitate și sensibilitate .

Interrelația dintre interesarea somatică și cea vegetativă, din punct de vedere al piciorului diabetic, este demonstrată și de un studiu (26) în care au fost comparate trei grupuri de pacienți cu diabet, unul fără neuropatie detectabilă clinic, unul cu neuropatie cu durere și unul cu neuropatie fără durere însă cu ulcere prezente sau în antecedente. S-a constatat o disfuncție uniformă a fibrelor somatice mici (pentru sensibilitatea termică) și neuniformă a fibrelor somatice mari (pentru sensibilitatea vibratorie), cu conservarea activității simpatice, la cei cu neuropatie dureroasă și o uniformă și severă disfuncție a fibrelor nervoase somatice mari și mici (groase și subțiri), împreună cu evidente disfuncții vegetative la cei cu neuropatii nedureroase și ulcerații prezente sau în antecedente.

Prezența neuropatiei vegetative la nivelul picioarelor produce :

- reducerea secreției sudorale până la anhidroză;
- modificări ale vasomotricității locale
- deschiderea shunt-urilor arteriovenoase;
- calcifieri ale mediei arterelor.

Modificările de circulație periferică produse de neuropatia vegetativă sunt, în cea mai mare parte, responsabile și de suferința osteo-articulară denumită osteoartropatia diabetică neuropată Charcot (27, 28). În

patogeneza acesteia intervine creșterea fluxului sanguin osos (" pareza " vasculară și deschiderea shuntt-urilor arterio-venoase) cu rarefierea consecutivă a matricei osoase. În aceste condiții se produc fracturi și subluxații tarso-metatarso - falangiene, chiar și la traume minore. Această manifestare chiar dacă relativ rară, pune grele probleme de diagnostic diferențial cu osteomielite. Osteoartropatia neuropată pot produce sau accentua deformari ale piciorului care la rândul lor accentuează dezechilibrele de presiune la nivelul plantei.

Hiposudorazia, până la anhidroza, împreună cu punctele de presiune exagerată, nefiziologică, generează hipercheratoza și calusurile, semne clinice foarte sugestive pentru piciorul diabetic neuropat.

2. Factori care cresc probabilitatea agresiunii

2.1. Neuropatia diabetică periferică senzitivă și motorie.

Pentru practica clinică neuropatia diabetică periferică este definită prin prezența simptomelor și/sau a semnelor de disfuncție a nervilor periferici la pacienții cu diabet zaharat, după excluderea altor cauze (29). Manifestarea clinică cea mai comună a neuropatiei diabetice este polineuropatia diabetică periferică simetrică senzitivo-motorie, care este prezentă la mai mult de 50% dintre pacienții cu o vechime a diabetului mai mare de 15 ani (28,30). Polineuropatia periferică produce o creștere de 8-18 ori a riscului pentru ulcerații și de 2-15 ori a riscului pentru amputații (28). Aceasta se caracterizează prin distribuția distală și simetrică a manifestărilor, interesarea inițială a membrilor inferioare dar apoi și a celor superioare (" în ciorapi și mâini ") și prin compromiterea precoce a sensibilității (superficiale și/sau profunde).

Paresteziile sunt simptome precoce dar durerea, cu caractere diferite (surdă, lancinantă, tenace, nocturnă, alodinia, s.a.), se asociază apoi frecvent, fiind uneori o adevărată cauză de invaliditate. Dacă durerea

produsă de polineuropatia diabetică simetrică senzitivo - motorie este generatoare de disconfort pentru bolnav și este un motiv frecvent de solicitare a consultului medical, din punct de vedere al piciorului diabetic, tocmai dispariția în evoluție a sensibilității protective (superficială, profundă, algice și termice) este factorul care crește probabilitatea leziunilor produse de traume minore. Pe acest fapt se bazează și clasificarea simptomelor neuropatiei diabetice în pozitive (hiperestezia, paresteziile, durerea) și negative (amorțeala, senzația de « deget mort »). Totuși, alterarea diferitelor tipuri de sensibilitate se asociază neuniform cu prezența ulcerărilor. Astfel, s-a observat o corelație mai strânsă între pragul de percepție tactilă și prezența ulcerărilor și mai puțin evidentă în ceea ce privește pragul de sensibilitate vibratorie și pragul de percepție termică (26).

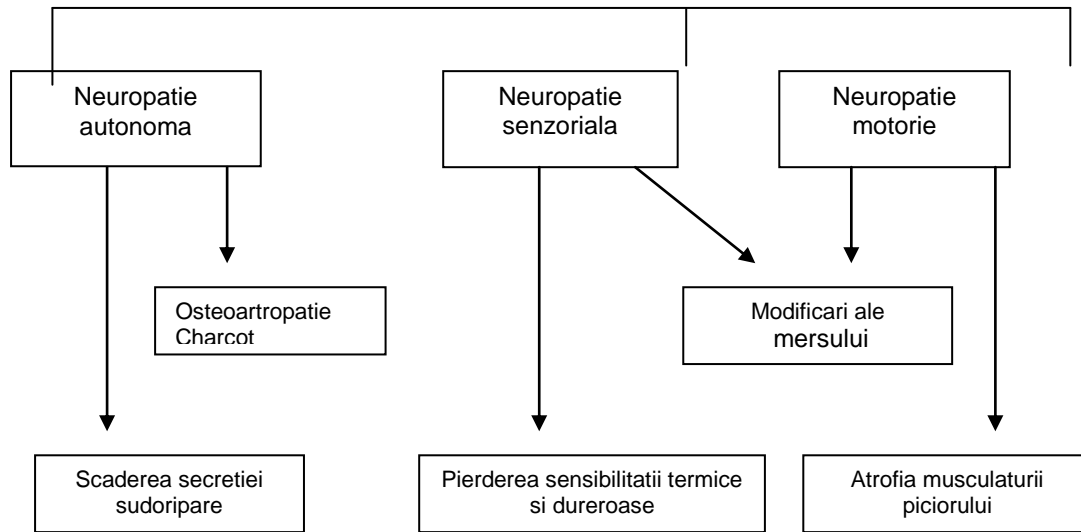
Prin afectarea fibrelor senzitive se produce o pierdere progresivă inițial a sensibilității profunde, vibratorii, apoi a sensibilității pentru durere, ducând în fazele avansate la o anestezie practic completă a piciorului. Aceasta îl face foarte vulnerabil la orice agresiune mecanică, chimică sau fizică externă. De altfel, menirea sensibilității pentru durere este aceea de a permite corpului să-și utilizeze la maximum capacitățile dar fără consecințe negative (31).

Pierderea progresivă și neuniformă a sensibilității pentru stimulii externi explică de ce se pot constata ulcerările la pacienții cu diabet la care o examinare neurologică grosieră a sensibilității superficiale poate duce la impresia greșită că aceasta este păstrată încă. O examinare sistematică constată întotdeauna prezența, chiar pe teritorii mai restrânse a hipoesteziei sau reducerea vitezei cu care pacientul percepe stimulul. Un echilibru foarte delicat al sensibilității protejează piciorul de consecințe negative chiar în condițiile unor solicitări neobișnuite. În studii de termografie ale plantelor la alergatori s-a constatat că după o anumită

distanță de alergare apar pe plante așa zisele " zone fierbinți ". Dacă se continuă alergarea subiectul își modifică mersul tocmai pentru a cruța aceste zone sensibile, solicitând zone până atunci cruțate. Intr-un calcul făcut de Brand W.P. (32), plecând de la presupunerea că se calcă cu piciorul gol pe o piatră cu suprafața de $0,6 \text{ cm}^2$, greutatea exercitată pe punctul respectiv al plantei poate ajunge la aprox. 116 kg/cm^2 pentru un individ de 70 kg , ceea ce în lipsa reacției adecvate poate duce la lezarea piciorului. De aici și recomandarea imperativă pentru pacienții cu diabet de a nu umbla desculți și de a-și scutura întotdeauna pantoful înainte de a-l încălța.

Interesarea componentei motorii a sistemului nervos periferic produce la nivelul picioarelor atrofia musculaturii mici (lombricali și interosoși) și modificări ale raportului de forță între mușchii flexori și extensori, expunând o parte mai mare din plantă stress-ului mecanic sau generând puncte de presiune exagerată, nefiziologică. De asemenea, dezechilibrul dintre acțiunea mușchilor extensori și flexori generează deformări ale picioarelor cum sunt degetele « în ciocan », « în gheară », piciorul hiperexcavat și halucele valg. Coexistența pierderii sensibilității cu deformările picioarelor și zonele de presiune exagerată reprezintă ce mai frecventă cauză de producere a ulcerărilor (2).

Figura 2.1. Consecințele neuropatiei somatice și autonome asupra picioarelor



2.2. Reducerea mobilității articulare.

La pacienții cu diabet se produce o scădere progresivă a elasticității țesuturilor care conțin colagen, datorată în primul rând procesului de glicare a acestuia (33). Manifestarea clinică cea mai frecventă a acestei modificări o reprezintă limitarea mobilității articulațiilor, datorită îngroșării pielii și a structurilor periarticulare, ceea ce produce o deformare în flexie a mâinilor denumită cheiroartropatie și care are se recunoaște prin așa zisul „semn al rugăciunii” (imposibilitatea pacientului de a-și alinia perfect mâinile, datorită flexiei permanente a unuia sau a mai multor degete) (foto 1.). S-a demonstrat faptul că scăderea elasticității pielii se produce prin glicarea keratinei și este strâns corelată cu echilibrul glicemic (28). În funcție de numărul degetelor afectate (apreciată de către medic cu palmele pacientului așezate pe o suprafață palnă) s-a făcut o clasificare stadială, stadiul 0 însemnând că toată palma și degetele sunt în contact cu suprafața, stadiul 1 reprezentând afectarea unui dege (de obicei degetul V), stadiul 2, interesarea a două sau mai multe degete la ambele mâini și stadiul 3, interesarea tuturor degetelor și a articulațiilor radio-carpene (Grgic și col cit de 34). S-a constatat faptul

că prezența semnului „rugăciunii” se asociază cu o creștere de trei ori a riscului pentru ulcerații (Boulton AJM și col, cit de 28).

Limitarea mobilității articulare se produce la aprox 30% dintre pacienții cu diabet, frecvența ei crescând odată cu reșterea duratei diabetului și este destul de frecvent trecută cu vederea datorită faptului că handicapul produs este aparent minor. În 1985 Campbell RR și col și apoi în 1988 Delbridge L și col au observat asocierea dintre limitarea mobilității articulare și riscul crescut pentru ulcerații ale picioarelor, datorită creșterii presiunilor la nivelul plantei. Limitarea mobilității articulației tibio-tarsiene și a articulației metatarso-falangiene a halucelui, produce diminuarea capacității piciorului de a absorbi șocul produs în timpul mersului și s-a constatat că această limitare este proporțională cu limitarea mobilității articulare la nivelul mâinilor, ceea ce pledează pentru o interesare generală a articulațiilor (35). Limitarea mobilității articulației tibio-tarsiene produce o deformare permanentă, în flexie, a piciorului, așa zisul picior equin, ceea ce generează presiuni anormale la nivelul antepiciorului. S-a încercat corectarea acestei creșteri a presiunilor la nivelul antepiciorului, datorată limitării mișcării de flexie, prin lungirea chirurgicală a tendonului lui Achile, fără rezultate convingătoare (36, 37). Este de remarcat faptul că creșterea presiunilor plantare și deformările picioarelor nu sunt condiții suficiente pentru creșterea riscului pentru ulcerații, așa cum s-a constatat atunci când au fost comparate un grup de pacienți cu diabet cu un grup de pacienți cu poliartrită reumatidă (28). Frecvența neuropatiei a fost semnificativ mai mare la primul grup.

Limitarea mobilității articulațiilor tibio-tarsiană și metatarso-falangiană a halucelui pot fi evaluate cantitativ prin goniometrie (sunt considerate patologice reducerea dorsiflexiei piciorului sub 0° și a dorsiflexiei primei articulații metatarso-falangiene sub 50°) (38) însă metoda este mai puțin

standardizată, iar examenul clinic (semnul „rugăciunii”) este de cele mai multe ori suficient pentru screening.

Măsurarea presiunii statice și dinamice la nivelul plantei a adus progrese importante în înțelegerea biomecanicii picioarului și a patogenezei ulcerărilor. În mai multe studii s-a constatat faptul că există o strânsă corelație între zonele de presiune plantară crescută și localizarea ulcerărilor (39). La nivelul plantei acționează forța generată de presiunea verticală (spre deosebire de fața dorsală a piciorului unde acționează mai ales forța de frecare) și aceasta devine nocivă atunci când este crescută și se exercită repetitiv pe o zonă restrânsă și cu sensibilitatea protectivă pierdută. Dispozitivele de măsurare a presiunii plantare (pedobarografia) au evoluat mult într-un interval relativ scurt, de la cele simple, semicantitative (Harris mat, o peliculă care se impregnează cu cerneală în funcție de presiunea exercitată pe ea) (foto 2), până la aparate sofisticate care utilizează numeroși senzori (care pot fi plasați și în încălțăminte) și care generează informații care sunt prelucrate prin programe speciale care oferă o „hartă” precisă a presiunilor plantare în condiții statice și în timpul mersului (Novell EMED force-plate gait analysis system). Se consideră că au o bună valoare predictivă pentru ulcerării forțele de peste 87 N/cm^2 (38) sau presiunile de peste 10 kg/cm^2 (28).

2.3. Alte complicații ale diabetului zaharat și asociații morbide.

Prezența altor complicații ale diabetului zaharat poate de asemenea să acționeze ca și factori care să crească probabilitatea agresiunilor, mai ales atunci când sensibilitatea protectivă a picioarelor este pierdută. Astfel, s-a constatat o asociere semnificativă între severitatea riscului pentru ulcerării și severitatea retinopatiei sau a scăderii acuității vizuale (40, 41). Este evident faptul că scăderea acuității vizuale crează serioase probleme de auto-îngrijire a picioarelor. Prezența proteinuriei crește riscul pentru ulcerării de 1,3-4,3 ori, iar pacienții cu diabet dializați sunt considerați ca

având un risc foarte mare pentru ulceratii/amputatii (28). Cardiopatia ischemică s-a asociat de asemenea cu creșterea de 4,6 ori a riscului pentru amputatii, într-unul dintre studii (42), iar accidentele vasculare cerebrale sau asociat cu o creștere de 2,7 ori a riscului pentru amputatii (43).

Problemele ortopedice, artroza genunchilor, a șoldului și a coloanei vertebrale sun considerate de asemenea ca și factorii de risc pentru ulceratii (3).

Nu în ultimul rând, factori psiho-sociali cum sunt atitudinea negativistă, izolarea socială, veniturile scăzute și vârsta înaintată, pot produce creșterea riscului pentru ulceratii și amputatii (44).

B. Factorii precipitanți.

Ulceratiile picioarelor la pacienții cu diabet zaharat nu se produc spontan ci sunt consecința acțiunii unor factori precipitanți, cum sunt leziunile tegumentare, produse de cele mai multe ori de o încălțăminte nepotrivită sau de suprasolicitarea prelungită a unei zone insensibile, și a unor traumatisme accidentale.

Mersul obișnuit produce un stress de mică intensitate însă repetitiv la nivelul plantelor. PW Brand a emis ipoteza conform căreia în condițiile sensibilității păstrate acest stress repetitiv produce minime modificări inflamatorii, care percepute subconștient de către individ duc la modificarea mersului. Ele și-a argumentat ipoteza prin constatarea faptului că un alergător se modifică pe parcursul efortului distribuția zonelor plantare cu temperatură crescută (zone mai intens solicitate), atribuind aceasta modificării subconștiente a modului de alergare (32). La piciorul normal temperatura cutanată la nivelul plantei este distribuită sub formă de fluture, cu valorile cele mai mari medio-plantar, de $25,7-27,2 \pm 2,1$ °C (45). În cazul stress-ului repetitiv temperatura crește, mai ales la nivelul extremității distale a metatarsienelor și acest fapt s-a corelat cu incidența ulceratiilor într-un studiu prospectiv (46). Este de menționat

Însă faptul că interpretarea modificărilor de temperatură la nivelul piciorului la pacienții cu diabet trebuie făcută cu precauție, având în vedere faptul că shunt-urile arterio-venoase deschise la cei cu neuropatie autonomă produc creșterea fluxului sanguin cutanat. Pacienții cu neuropatie dureroasă au o temperatură cutanată cu 2-7 grade mai mare decât cei fără (28).

Agresiunile accidentale care produc soluții de continuitate la nivelul tegumentelor picioarelor pot fi dintre cele mai variate, mecanice, fizice sau chimice. Tăierea incorectă a unghiilor, îndepărtarea prea insistentă a unor zone de hipercheratoză sau bățături (așa zisa « chirurgie de baie »), traumatismele produse prin umblatul desculți (în casă sau pe plajă !) sau la corpuri străine în pantofi, reprezintă gama de traumatisme mecanice. Agresiunile fizice sunt reprezentate cel mai frecvent de încercările de încălzire a picioarelor cu apă prea caldă, perne electrice sau chiar pusul picioarelor pe sobă (!). Dintre agresiunile chimice sunt de menționat în primul rând soluțiile keratolitice (Clavusin).

Folosind ca și criteriu modul în care acționează factorii precipitanți, ulcerările au fost clasificate și în intrinseci (produse de traumele habituale, inaparente) și extrinseci (produse de traumatismele evidente) (2).

C. Factorii de perpetuare.

1. Cicatrizarea întârziată.

Cicatrizarea este unul dintre mecanismele importante de apărare ale organismului, fiind un proces complex care implică participarea a numeroase celule, proteine, factori chemotactici, factori de creștere, proteinaze și factori angiogenetici. Cicatrizarea normală presupune coordonarea mai multor evenimente celulare și biochimice într-o manieră predictibilă. Anumiți factori fizio-patologici și metabolici pot altera acest parcurs, rezultând întârzierea cicatrizării și leziuni cronice (47).

Cicatrizarea normală se produce prin intenție primară sau secundară. Exemplul « clasic » de cicatrizare primară îl oferă inciziile chirurgicale, la care pierderile de țesut sunt minime, iar sutura se face imediat. Acest proces parcurge mai multe etape : hemostaza, inflamația, migrarea celulară și vindecarea straturilor profunde și epitelizarea. În unele cazuri se produce proliferarea excesivă a țesutului conjunctiv, rezultând cicatrici inestetice (keloide). În cicatrizarea secundară marginile plăgii rămân deschise și etapele care se succedă sunt hemostaza și formarea țesutului de »granulație«, infiltrarea cu macrofage, formarea țesutului de granulație și apoi contracția plăgii și epitelizarea.

În cicatrizarea fiziologică, primul eveniment care se produce după o leziune este hemostaza, mediată de activarea trombocitelor. Este interesant de remarcat faptul că în lipsa hemoragiei, participarea trombocitelor la procesul de cicatrizare nu este absolut necesară (48). După câteva ore se inițiază faza inflamatorie, care durează 5-7 zile și implică participarea neutrofilelor, a macrofagelor și a limfocitelor. Urmează apoi faza de proliferare (fibroplazia) care durează aprox 3-4 săptămâni și în care se restabilește integritatea vaselor și se înlocuiește țesutul distrus, prin angiogeneză, formarea matricei conjunctive și epitelizare, cu participarea fibroblastelor și a keratinocitelor. Procesul se încheie cu faza de remodelare (contractie), care poate dura până la doi ani și pe parcursul căreia are loc sinteza de colagen, distrucția unei părți din acesta de către colagenaze și regresia procesului inflamator.

În tabelul 2.1 sunt redată celule care participă la procesul de cicatrizare.

Tabelul 2.1. Celulele care participă la procesul de cicatrizare și funcțiile lor(27).

Tipul de celule	Activitatea biologică	Factorii de creștere
Trombocite	Inițiază hemostaza, inițiază procesul de cicatrizare	PDGF, TGF- β , bFGF, EGF, IGF-1
Neutrofilele	Îndepărtează țesutul distrus, bacteriile și corpii străini, secretă elastaze și collagenaze (MMP-8)	IL-1, PDGF
Mastocitele	Induc proliferarea fibroblastelor	TNF- α
Macrofagele	Îndepărtează țesutul distrus, bacteriile și corpii străini, secretă factori chemotactici și mitogeni pentru fibroblaste	PDGF, EGF, TGF- β , IL-1, TGF- α , HB-EGF
Fibroblastele	Sintetizează matricea extracelulară, participă la faza de contracție (miofibroblaste)	TGF β , PDGF, KGF
Keratinocitele	Inițiază epitelizarea	IL-1, KAF, TGF- α , TGF- β , VEGF
Celule endoteliale	Inițiază angiogeneza	bFGF, PDGF, IGF-1

PDGF-factorul de creștere trombocitar, TGF- β -factorul transformator de creștere β , bFGF-factorul de creștere a fibroblastelor bazic, EGF-factorul de creștere epidermal, IGF-1-factorul de creștere insulin-like 1, MMP-8-metaloproteinaza 8, IL-1-interleukina 1, TNF- α -factorul de necroză tumorală α , HB-EGF- factorul de creștere epidermal cre leagă heparina, KGF- factorul de creștere al keratinocitelor, KAF- factorul de creștere autocrin derivat din keratinocite, VEGF- factorul de creștere vasculară endotelial.

Alterarea proceselor de cicatrizare la pacienții cu diabet a fost demult observată. Și în experimente animale s-a constatat faptul că hiperglicemia și/sau lipsa insulinei modifică fazele procesului de cicatrizare. Răspunsul inflamator, proliferarea fibroblastelor și sinteza de colagen sunt alterate de hiperglicemie și chiar după producerea cicatrizării, forța de contracție este redusă (47,48). Susceptibilitatea crescută la infecție a leziunilor la pacienții cu diabet dezechilibrat, hiperosmolaritatea, deshidratarea și acidoza metabolică, pot contribui de asemenea la întârzierea procesului de cicatrizare. La acestea se pot adăuga hipoxia tisulară produsă de arteriopatia cronică obliterantă, tulburările metabolice caracteristice insuficienței renale și deficiturile nutriționale, vitaminice sau în microelemente. Nu în ultimul rând, în studii pe animale s-a constatat faptul că faza inflamatorie este coordonată de două proteine, p53, proapoptotică și bcl-2, antiapoptotică, al căror echilibru dinamic este alterat de către hiperglicemie (49). De asemenea s-a constatat faptul că acțiunea factorilor de creștere este modificată de glicarea acestora sau de « blocarea » acestora în matricea extracelulară, iar fluidele din ulcerele cronice conțin cantități crescute de metaloproteinaze (50).

2. Infecția

Infecțiile picioarelor sunt una dintre cele mai frecvente complicații ale diabetului, fiind responsabile de mai multe zile de spitalizare decât

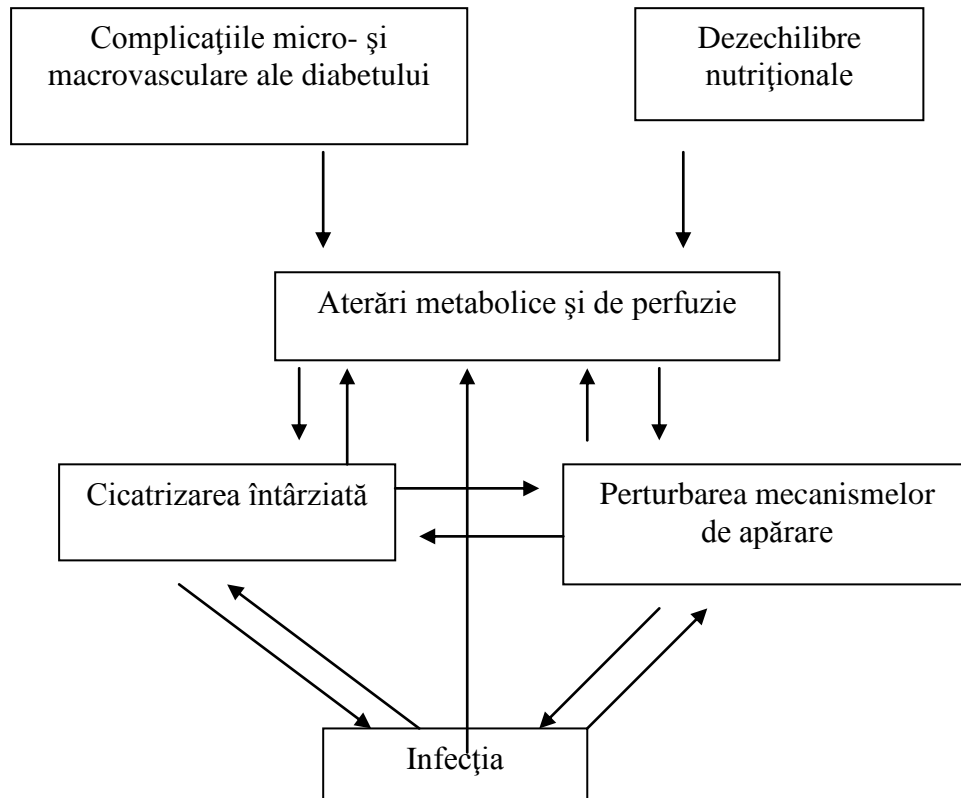
oricare altă complicație a diabetului și fiind cauza imediată cea mai frecventă a amputațiilor (51). În marea majoritate a cazurilor, infecția este o consecință a ulcerăției și nu o cauză a acesteia, acționând deci ca un factor de perpetuare/agravare. Pentru înțelegerea corectă a implicațiilor acestui factor este necesară distincția între colonizare și infecție. Colonizarea reprezintă prezența microorganismelor la nivelul unei leziuni, care se pot chiar multiplica, dar fără simptome sau semne de infecție. Aceste microorganisme reprezintă flora saprofită compusă mai ales din stafilococi coagulazo-negativi, specii de *Corynebacterium*, enterococi și funghi (51). Prezența lor nu este nocivă și ar putea să aibă un rol protector împotriva infecțiilor cu germeni patogeni și deci nu necesită eradicare.

Infecția implică prezența unor microorganisme care se multiplică activ, invadează țesuturile și generează un răspuns din partea organismului gazdă. Infecția trebuie definită pe criterii clinice care înseamnă prezența semnelor și simptomelor de inflamație, adică tumefierea/îndurarea, eritemul, căldura locală, secrețiile purulente și durerea (50). Intensitatea acestor manifestări este mai mare în infecțiile acute și mai atenuată în cele cronice și atunci când este prezentă ischemia și ea depinde și de profunzimea invaziei bacteriene și într-o oarecare măsură și de bacteriile implicate. Se consideră ca superficiale infecțiile care nu depășesc fascia (limitându-se la tegument și țesutul subcutanat) și profunde cele care depășesc fascia, interesând mușchi, tendoane, articulații și oase. Este de menționat că infecțiile profunde se distribuie pe compartimentele anatomice ale piciorului și prin creșterea presiunii intracompartimentale pot genera ischemie, realizând astfel un adevărat cerc vicios.

Faptul că între colonizare și infecție este un continuum face ca definirea infecției pe criterii cantitative să fie relativă. Se consideră că prezența a mai mult de 10^5 bacterii formatoare de colonii/g de țesut produce

perturbarea procesului de vindecare (50,51). În fig 2.2 sunt redată interrelațiile dintre infecție și întârzierea cicatrizării.

Fig 2.2. Interrelațiile dintre infecție și întârzierea cicatrizării.



Speciile microbiene cel mai frecvent identificate în infecțiile ulcerărilor picioarelor la pacienții cu diabet sunt stafilococul aureu (cel mai frecvent și probabil cel mai agresiv), streptococi β -hemolitici și anaerobi cum sunt Bacteroides și Peptostreptococi (mai ales în infecțiile profunde, însoțite de ischemie) (50).

3. Întârzierea diagnosticului și tratamentului.

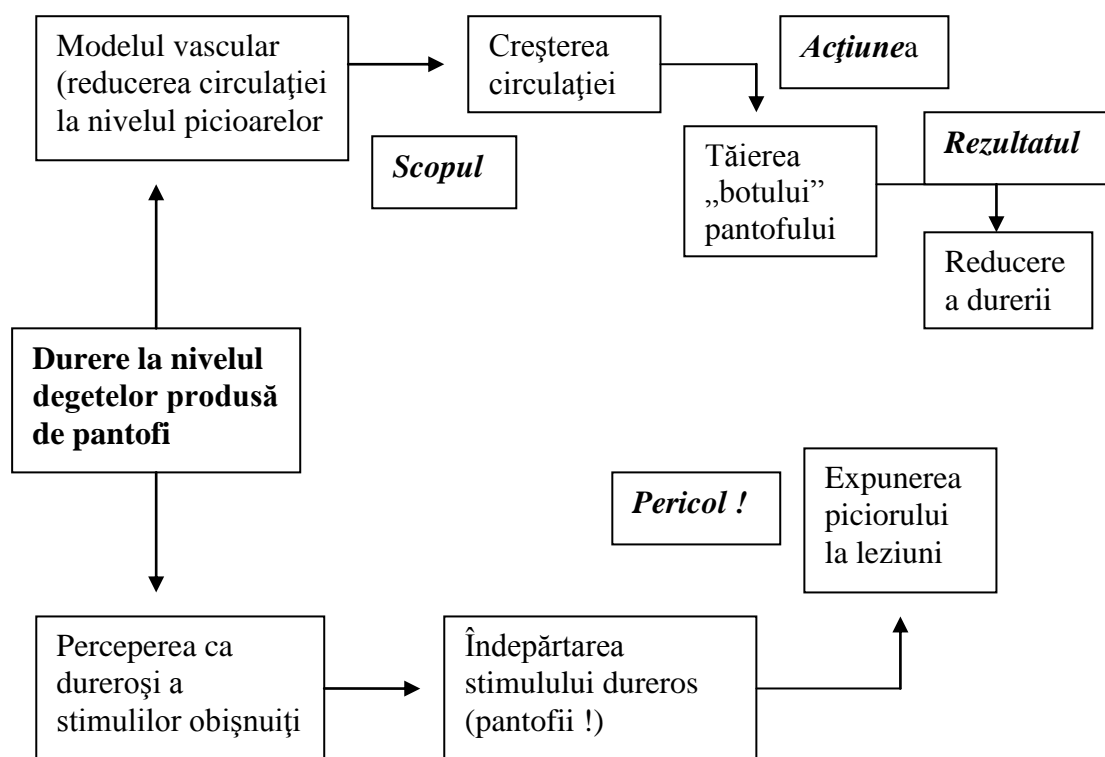
Includerea acestui factor în etio-patogeneza ulcerărilor ar putea să pară nefirească însă există câteva argumente obiective pentru aceasta.

Așa cum am menționat și mai sus, atât medicul cât și pacientul sunt adeseori descumpăniți în fața unor leziuni evidente ale picioarelor, complet indolore și care evoluează de mai mult timp fără a fi observate. Nu rareori pacientul constată prezența ulcerăției abia în momentul în care observă faptul că ciorapul sau pantoful s-au “murdărit” cu sânge. Au fost

descrise în literatură numeroase situații în care pacienții au avut în pantofi, și au continuat să umble fără să-și dea seama, diverse obiecte (lingură de pantofi, mici jucării, pioane etc.) (1).

Pierderea sensibilității protective nu este o “vină” care trebuie atribuită pacientului ci trebuie descoperită cât mai precoce de către medic, iar pacientul trebuie avertizat asupra riscurilor pe care le generează acest fapt și educat pentru prevenirea lor. Din păcate nici o intervenție terapeutică, cel puțin până la ora actuală, nu modifică istoria naturală a polineuropatiei diabetice, respectiv degradarea progresivă a funcției nervilor periferici. Din acest motiv ameliorarea simptomelor de polineuropatie poate să însemne progresia spre pierderea sensibilității protective (2). Sensibilitatea superficială și sensibilitatea la durere sunt mecanisme de apărare fundamentale care se dezvoltă înaintea funcției auditive și a vederii. Durerea continuă să fie principala cauză pentru care se solicită consultul medicilor, iar formarea acestora este centrată pe identificarea cauzelor și tratamentul durerii. Din păcate unii medici continuă să-și certe pacienții pentru întârzierea cu care solicită consultul medical în cazul unei ulcerații, adăugând un motiv de stress în plus pentru un individ marcat de nenumărate temeri. În figura 2.3 sunt redată două moduri de a înțelege manifestările neuropatiei diabetice și de a lua decizii de către pacienți, bazate pe modelul “bunului simț” (44).

Fig. 2.3. Percepția de către pacient a manifestărilor polineuropatiei diabetice.



Motive importante de întârziere a diagnosticului și tratamentului în leziunile piciorului diabetic pot proveni și din modul de organizare a sistemului de asistență medicală. În sistemele „tradiționale” (de fapt insuficient modernizate, cum este și sistemul nostru) se face o separare rigidă și intens birocratică între specialitățile (și secțiile) medicale și cele chirurgicale. Acest fapt este complet nepotrivit pentru asistența unei patologii foarte diverse și dinamice cum este cea a piciorului diabetic care necesită o colaborare strânsă și continuă între diabetologi/interniști și chirurghi (la care participă și neurologi, infecționiști, ortopezi). Un cabinet de „picior diabetic” (care este absolut necesar cel puțin pentru centrele terțiare de diabet) trebuie să includă în structura lui de personal atât un diabetolog cât și un chirurg, ceea ce în sistemul nostru de organizare este aproape imposibil (!?). De asemenea,

multe dintre intervențiile pe care le necesită ulcerările picioarelor (debridări, incizii de drenaj și chiar extirparea unor fragmene osoase sau amputații de degete) pot fi efectuate și în secțiile de diabet (sau de medicină internă, evident în condiții adecvate) și să nu necesite transferul în secții chirurgicale, ceea ce presupune discontinuitate în observație. Debridarea unei ulcerări sau chiar incizia unei colecții purulente, trebuie să intre și în competența unui medic de familie (și „punctate” ca atare), pentru că făcute la timp, aceste intervenții pot fi salvatoare pentru picior sau scutesc pacientul de drumuri și așteptări inutile.

Din păcate, în unele sisteme de asistență medicală (printre care și al nostru) lipsesc complet categorii de profesioniști importante în asistența piciorului diabetic, cum sunt chiropodiștii (podiatri) și asistentele specializate, ceea ce este un real handicap pentru orice program care are ca și scop reducerea amputațiilor la persoanele cu diabet.

Într-o cercetare efectuată pe 279 de amputații netraumatice consecutive, dintre care 93 la pacienți cu diabet pe o perioadă de cinci ani (1991-1995), într-o clinică universitară de chirurgie în Cluj, am constatat că peste 27% dintre pacienți fuseseră trimiși pentru internare de către dispensare medicale sau policlinici și doar 15% au fost transferați din alte secții (în condițiile în care la 56% nu era menționată unitatea care a trimis pacientul !). La doar 46,4% era menționat pe foaia de observație „urgență”. (52).

Faptul că există în continuare probleme în abordarea problemelor picioarelor la pacienții cu diabet, chiar și în sisteme de asistență medicală evaluate, este demonstrat de un studiu recent (53) în care a fost urmărită evoluția multi-anuală a ratei de vindecare a ulcerărilor în 38 de state din SUA și s-a constatat faptul că aceasta, deși are tendința spre ameliorare, nu s-a modificat semnificativ pe parcursul ultimilor 10 ani. A crescut

semnificativ doar rata de vindecare a ulcerățiilor cu prognostic bun (cu o suprafață sub 2 cm² și cu o vechime sub 2 luni).

2.2 Calea spre ulcerăție.

Dacă implicarea neuropatiei periferice, a arteriopatiei cronice obliterante și a infecției a fost și este unanim acceptată, tot la fel de evidentă a devenit și constatarea conform căreia fiecare în parte, dintre acești factori, nu poate juca rolul de "factor suficient", motiv pentru care s-a dovedit foarte utilă preluarea conceptului introdus în 1986 de către Rothman în epidemiologie (cit. de 2), acela de "cauze concomitente". Conform acestui concept, cauzele mai sus enumerate sunt necesare, însă pentru producerea ulcerăției este absolut necesară prezența a cel puțin două dintre ele și că, de asemenea, este de cele mai multe ori necesară și implicarea factorilor așa zisi „minori” (traumatismele habituale, deformările picioarelor). Acest concept are consecințe practice de mare valoare, prima fiind aceea că pune într-o altă lumină elemente până acum subestimate ca deformările picioarelor și "traumele minore" și, în al doilea rând, faptul că face logică aserțiunea conform căreia eliminarea uneia dintre cauze poate opri evoluția spre ulcerăție.

Acest concept este susținut de argumente factive, cum este studiul lui Pecoraro și col. (54) în care urmărindu-se prospectiv evoluția unui grup de subiecți s-a constatat coexistența în tabloul etiopatogenetic, la același pacient, a neuropatiei, a traumelor minore la nivelul piciorului apariția ulcerățiilor, cicatrizarea lor întârziată și evoluția apoi spre necroză (gangrenă) ceea ce a impus amputația. Eliminarea însă a oricărui dintre acești factori (ex. traumele minore) poate întrerupe acest lanț patogenetic. Este de remarcat și faptul că în studiul mai sus citat a fost, pentru prima dată, făcută constatarea conform căreia 84% dintre amputații sunt precedate de ulcerății. De asemenea, s-a constatat faptul că chiar dacă ischemia periferică este o cauză componentă a drumului spre amputație în 46% din cazuri, ea este cauză suficientă doar în 5% din cazuri.

În 1999 a fost publicat un studiu asemănător (55) în care s-a urmărit frecvența și coexistența factorilor anatomici, fizio-patologici și de mediu implicați în apariția de ulcerății, la pacienți cu diabet zaharat fără ulcerății în antecedente, urmăriți la Manchester (Anglia) și la Seattle (SUA). În tabelul 2.2 este redată frecvența cauzelor componente pentru ulcerății în cele două centre.

Tabelul 2.2. Frecvența cauzelor componente pentru ulcerații (55).

Cauza componentă	Manchester (n = 92)	Seattle (n = 56)	Combinat (n = 146)
- neuropatia periferică	74	85	78
- calusuri	28	33	30
- deformări	53	80	63
- circulație cutanată alterată [#]	-	5,6	-
- ischemie periferică	39	30	35
- infecție	1,0	2,0	1,0
- edem	29	44	37
- traume minore	100	39	77
Cauze suficiente:			
- traume minore	9,9	-	-
- edem	-	1,8	-

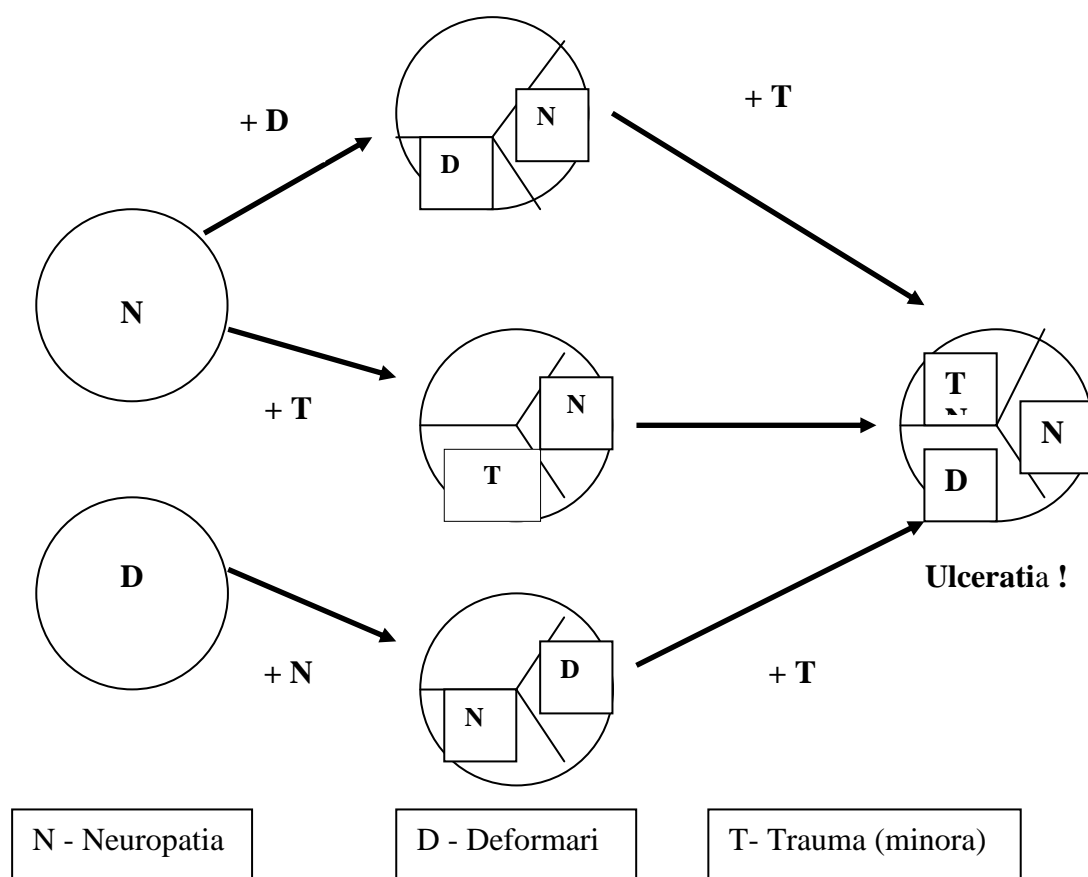
[#] evaluată prin măsurarea TcPO₂ numai la Seattle.

Așa cum reiese și din acest studiu, neuropatia periferică este cea mai frecventă cauză componentă în calea spre ulcerații, iar infecția este prezentă doar în 1% din situații, însă ea este o cauză componentă în 59% dintre amputații (55).

Este de remarcat și faptul că abordarea integrativă, având ca suport conceptul "cauzelor concomitente" constituie și o evidentă argumentație pentru rolul abordării în echipă a acestei patologii complexe. Numai înțelegerea corectă a acestui concept "împinge disputa" din terenul orgoliilor înspre cel al spiritului de echipă.

Ilustrarea grafică a căii spre ulcerație, utilizând raționamentul etio-patogenetic de mai sus ar putea fi mai sugestivă (fig. 2.4)

Fig 2.4. Calea spre ulcerație.



Un alt mod de a ilustra conceptul cauzelor concomitente ia în considerare așa ziii **factori structurali**, care influențează presiunea „de vârf” la nivelul plantei (epifizele distale ale metatarsienelor proeminente, migrarea anterioară a țesutului subcutanat plantar, prăbușirea boltei plantare), **factorii funcționali**, care influențează durata contactului plantei cu solul (capacitatea aerobică, dureri articulare, debilitatea generală, forța în membrele inferioare), **factorii care țin de încălțăminte**, și **factorii care țin de stilul de viață** (sedentar sau activ) (39). Modul în care se asociază acești factori (ex. deformări ale picioarelor evidente, împreună creșterea îndelungată a presiunii plantare se poate asocia cu o încălțăminte potrivită sau nu sau cu un stil de viață sedentar sau activ, ceea ce va genera un risc mai mic sau mai mare pentru ulcerării). Reprezentarea grafică a fiecărui factor pe un sistem de coordonate poate oferi și o apreciere semicantitativă a contribuției fiecăruia la augumentarea riscului.

3. Screening-ul și diagnosticul factorilor de risc pentru ulceratii și/sau amputatii.

3.1 Motivația screening-ului.

Screening-ul (din păcate nu s-a găsit în limba română un cuvânt echivalent, unanim acceptat) a marcat profund medicina ultimelor decenii, transformând-o dintr-o activitate oferită „la solicitare”, deci relativ pasivă, într-o activitate evident activă care intervine direct și în viața indivizilor sănătoși (sau aparent sănătoși). De asemenea, la cei cu boli constituite, screening-ul înseamnă depistarea activă a unor indicatori de evoluție și prognostic, în faza subclinică, care acționează ca și factori de risc. De altfel conceptul „factorilor de risc” (factori care se asociază statistic cu o anumită evoluție) s-a dezvoltat practic în paralel cu cel de screening. În 1957 US Commission on Chronic Illness a definit screening-ul ca “Identificarea prezumptivă a unei afecțiuni sau anomalii nerecunoscute (asimptomatice), printr-un test sau o examinare, care pot fi efectuate rapid. Screening-ul separa astfel persoane aparent sănătoase care probabil au afecțiunea sau anomalia, de cele care nu o au”. În 1968 Wilson JMG și Jungner G au enumerat următoarele condiții necesare pentru un program de screening :

- Caracteristicile afecțiunii :
 - problema importantă de sănătate (prevalența, severitatea, cost);
 - istorie naturală cunoscută;
 - evoluție preclinică identificabilă;
 - abordare terapeutică eficientă, sigură și acceptabilă pentru pacienți în faza preclinică;
- Caracteristicile testului :
 - sigur și acceptabil pentru pacienți;
 - variație intra- și inter-individuală minime;
 - sensibilitate, specificitate, valoare predictivă bune;

- cost acceptabil (în comparație cu costurile tratamentului afecțiunii în faza clinică)
- aplicare continuă.

Pentru a ilustra importanța doar a uneia dintre caracteristicile testelor de screening în diabet și anume costurile (din pacate, unul dintre cele mai importante), sunt redate mai jos costurile comparative (în USD) ale tratamentului complicațiilor gata instalate și cele ale screening-ului (56).

- Fotocoagularea laser - 948, handicapul prin cecitate – 14296 (cost/an), oftalmoscopia - 62.
- Episod de amputații/infecții/ulceratii ale membrelor inferioare - 31225, screening pentru neuropatie - 124.
- Transplant renal (costuri/an) - 46207, evaluarea pentru proteinurie (inclusiv puncția-biopsie renală) – 1080.

Deși problema costurilor asistenței medicale pentru pacienții cu diabet este stânjenitoare pentru unii dintre colegii noștri (și pe drept cuvânt dacă ținem cont de faptul că ea este în conflict cu unele deziderate deontologice ale profesiei noastre), ea a devenit o temă majoră în ultimele decenii, din mai multe motive:

- Creșterea generală a costurilor asistenței medicale. Creșterile de costuri în acest sector au fost mai rapide decât în oricare altul (57);
- Limitarea resurselor financiare alocate acestui sector în cadrul politicilor bugetare naționale;
- Creșterea generală a speranței de viață;
- Creșterea epidemică a diabetului zaharat și a complicațiilor lui;
- Dezvoltarea unor metode noi de screening și tratament și necesitatea ca eficiența lor să fie evaluată;
- Diversificarea problemelor de accesibilitate a pacienților cu diabet la serviciile de îngrijire;
- Necesitatea evaluării costurilor îngrijirii cu scopul luării deciziilor privind politica de alocare a resurselor.

Valoarea predictivă, pozitivă sau negativă, a testelor folosite în screening are o importanță majoră în luarea deciziilor. Aceasta se evaluează cu ajutorul unor parametri cantitativi, cum sunt sensibilitatea testului (adică capacitatea acestuia de a identifica pe cei care au anomalia/boala) și specificitatea testului (capacitatea testului de a exclude pe cei care nu au anomalia/boala). Cu alte cuvinte aplicarea testului (acesta putând fi

anamneza, o manevră de examen obiectiv sau o examinare de laborator) va împărți indivizii examinați în adevărat-pozitivi și fals-pozitivi, respectiv în adevărat-negativi și fals-negativi. Având în vedere faptul că parametrii de mai sus pot genera rezultate false, influențate de prevalența anomaliei/bolii, valoarea lor predictivă poate fi ameliorată pe baza teremei lui Bayes, care ia în considerare și probabilitatea pretest (asimilată cu prevalența anomaliei/bolii). Pentru a exemplifica cele de mai sus în tabelul 3.1 sunt redată caracteristicile predictive ale unor teste simple de screening pentru neuropatia diabetică efectuate la un număr de 478 de subiecți, în condiții standardizate (58).

Tabelul 3.1. Caracteristicile predictive ale unor teste simple de screening pentru neuropatia diabetică.

Testul	Probabilitatea pentru un test anormal ^{&}	Specificitatea (%)	Probabilitatea pentru un test normal [Ⓜ]	Sensibilitatea (%)
PPV (metoda sau/sau)	26,6	99	0,51	53
Monofilamentul	10,2	96	0,34	77
Testul înțepăturii	9,2	97	0,50	59
PPV (metoda cantitativă)	18,5	98	0,33	80

[&] $la \geq 5$ încercări din 8 nu simte; [Ⓜ] $la \leq 1$ din 8 încercări nu simte.

PPV – pragul de percepție a vibrațiilor.

Este de menționat faptul că testele de mai sus sunt teste așa zise “psihofizice”, adică percepția pacientului este influențată și de starea lui psihică și de factori fizici, ambientali. Din această cauză standardizarea lor poate ridica probleme. Nu în ultimul rând trebuie luați în considerare și coeficienții de variație intra- și inter-observator.

3.2. Screening-ul și diagnosticul neuropatiei diabetice periferice.

Deși recunoscută de mai mult de două secole (John Rollo 1778) și clasificată încă de la sfârșitul secolului trecut, neuropatia diabetică continuă să fie o provocare atât pentru diabetologi cât și pentru neurologi, atât din punct de vedere al diagnosticului cât și al tratamentului. Cifrele de prevalență a neuropatiei oscilează între 10% (folosind criteriile clinice) și 80% (dacă se iau în considerare numai modificările electromiografice). În studiul EURODIAB 25% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 înrolați a dezvoltat simptome de neuropatie după o perioadă de observație de 7 ani (59). Nu este de mirare, în aceste condiții, faptul că definiția cea mai frecvent folosită este cea eminentă descriptivă și a fost adoptată prin consens la conferința asupra acestui subiect de la San Antonio (SUA) din 1989 : " neuropatia diabetică este o dezordine neurologică, clinică sau subclinică, care se manifestă la pacienții diabetici, în absența altor cauze de neuropatie și care se caracterizează prin manifestări la nivelul componentei somatice și/sau a componentei vegetative a sistemului nervos periferic " (29).

Având în vedere cele de mai sus, probabil că nu este numai o pedanteria propunerea de a se vorbi despre " neuropatii diabetice " și nu despre " neuropatia diabetică ", respectiv că despre un complex de situații cu tablouri clinice diferite și probabil cu o etiopatogeneză diversă .

Deși având o etiopatogeneză complexă și nu într-un totuț elucidată, tabloul clinic al neuropatiei diabetice ar putea părea monoton. El însumează, de fapt, tulburări de sensibilitate superficială și profundă, tulburări motorii și diverse manifestări vegetative.

Pentru neuropatia periferică, distribuția distală și simetrică a manifestărilor, interesarea inițială a membrilor inferioare dar apoi și a celor superioare (" în ciorapi și mânuși "), compromiterea precoce a sensibilității (superficiale și/sau profunde) precum și interesarea

practic constantă a sistemului vegetativ, sunt manifestările cele mai des întâlnite (60).

Pacienții își descriu simptomele în moduri foarte diferite și cu o evidentă notă subiectivă (înțepături, furnicături, durere surdă, lancinantă, tenace, de șoc electric, superficială, profundă ș.a.) și ca având o intensitate de asemenea variată, de la ușoară, interesând un deget sau două, la foarte intensă, invalidantă, generatoare de depresie și chiar suicid. Exacerbarea nocturnă a simptomatologiei constituie, de asemenea, o caracteristică importantă a neuropatiei diabetice senzitive, însă nu trebuie niciodată excluse ab initio alte etiologii posibile, chiar la un pacient cu diabet (alcoolul, efecte secundare ale unor medicamente, hipovitaminoze, neoplaziile, etc). De asemenea, tabloul clinic poate să fie acut (neuropatia acută dureroasă, cu o simptomatologie foarte intensă, dar din fericire rară și cu o evoluție autolimitată în timp) sau, cel mai frecvent, cronic, ondulant.

Dacă durerea produsă de polineuropatia diabetică este generatoare de disconfort pentru bolnav și este un motiv frecvent de solicitare a consultului medical, din punct de vedere al piciorului diabetic, tocmai absența sau dispariția în evoluție a sensibilității algice este cauza leziunilor produse de traume minore. Aceasta caracteristică este motivul pentru care, cu ocazia unei reuniuni al unui comitet de profil al Departamentului pentru Sănătate al SUA în 1980 s-a subliniat faptul că medicilor le revine sarcina descoperirii leziunilor precoce și s-a emis bine cunoscuta, de atunci, recomandare pentru medici " scoateți pantofii pacientului " ca principala măsură în profilaxia amputațiilor. Paul Brand (32) remarcă o ciudată tendință a medicilor de a-și considera pacienții stupizi, pentru că este greu de crezut că o persoană inteligentă continuă să umble cu un picior infectat și cu un ulcer deschis. Din păcate, în cazul

pierderii sensibilității algice pacientul își pierde chiar și identitatea părții insensibile.

O situație particulară este cea a piciorului "dureros-nedureros" la care, pe lângă durerile și paresteziile acuzate de pacient, se constată o profundă deprimare a sensibilității pentru durere și a celei proprioceptive la examenul obiectiv (61).

Acestea sunt argumentele pentru care evaluarea obiectivă a sensibilității superficiale și profunde (tactilă, vibratorie, termică, mio-artrokinetică) este indispensabilă în screening-ul și diagnosticul neuropatiei diabetice și al riscului pentru ulcerații/amputații.

Deși incorectă din punct de vedere semantic, recomandarea de a clasifica simptomele neuropatiei diabetice în *pozitive* (hiperestezia, paresteziile, durerea) și *negative* (amorțeala, senzația de "deget mort") poate avea o valoare practică.

În practica medicală dispunem de modalități bine cunoscute de examinare a sistemului nervos periferic, cum sunt: mobilizarea degetelor pentru evaluarea sensibilității mio-artrokinetice, înțeparea superficială cu un ac (de unică folosință!) pentru algorecepție, diapazonul pentru sensibilitatea profundă, vibratorie, tamponul de vată pentru sensibilitatea tactilă, eprubetele cu apă caldă și rece pentru evaluarea sensibilității termice. Cu toate acestea, standardizarea și deci sensibilitatea și specificitatea lor nu sunt încă cele optime (vezi mai sus). Mai mult, chiar și interpretarea lor poate fi discutată. Astfel, unii autori (32) recomandă ca la aprecierea sensibilității tactile să se dea o mai mare importanță vitezei și preciziei cu care bolnavul indică locul atingerii decât simplei afirmații că a perceput sau nu atingerea. Această recomandare se bazează pe supoziția conform căreia, în evoluție, se produce o diminuare progresivă a numărului de fibre nervoase funcționale, ceea ce produce o modificare inițial calitativă și nu cantitativă a sensibilității. Pe de altă parte însă, alți autori

recomandă, cel puțin pentru testarea sensibilității cu monofilamentul, metoda “alegerii forțate” (forced choice) prin care pacientului i se cere doar să răspundă cu da sau nu la aplicarea stimulului (62).

În ceea ce privește explorarea electrofiziologică, reproductibilitatea, specificitatea și sensibilitatea sunt mult îmbunătățite, însă accesibilitatea ei pentru practica curentă rămâne limitată (63). De asemenea, nu întotdeauna tehnica cea mai reproductibilă și cu sensibilitatea și specificitatea cele mai bune (ex. evaluarea electromiografică a vitezelor de conducere este foarte sensibilă dar cu o reproductibilitate mai mică decât evaluarea unde F care are, însă, o sensibilitate mai mică). Utilitatea eventuală a explorării electrofiziologice ar putea fi sistematizată astfel (62):

- La nivel populational
 - scop speculativ (epidemiologie, patogeneză);
 - scop experimental (trialuri terapeutice);
- La nivel individual
 - scop diagnostic (confirmare, stadializare);
 - scop prognostic (profilaxie);

Prin “Consensul” de la San Antonio s-a recomandat ca atât pentru screening-ul cât și pentru diagnosticul neuropatiei diabetice să poată fi folosite: examenul clinic (anamneza și examenul obiectiv), testele de explorare semicantitativă a sensibilității, testele de evaluare electrofiziologică și testele de evaluare a funcției vegetative. Anamneza va detecta *simptome neuropatice* (pe baza cărora se poate calcula așa numitul *neuropathy symptom score, NSS*), iar examenul obiectiv, *deficitele neuropatice* (cu care se calculează *neuropathy disability score, NDS*). (64).

În ultimii ani au fost propuse mai multe “scoruri” pentru neuropatia diabetică și modalități de calculare, interpretare și validare a lor, însă în

lipsa unor evidențe indubitabile, aceste propuneri au fost adoptate prin consens.

Mai jos este redat chestionarul pentru simptome recomandat de Grupul pentru Studiul Neuropatiei Diabetice al Societății Italiane de Diabetologie (65):

Chestionarul a fost elaborat ținând cont de experiența anterioară și de dorința de a-l face cât mai operativ. Cuprinde 10 întrebări dintre care 5 sunt adresate neuropatiei somatice, iar 5 neuropatiei vegetative. Primele două întrebări evidențiază simptome pozitive iar următoarele două investighează deficitul de sensibilitate. Întrebarea 5 evaluează tulburările motorii. Chestionarul a fost elaborat cu intenția de a nu fi influențat de gradul de instruire al pacienților.

1. Ați avut vreodată arsuri, înțepături, dureri sau crampe la nivelul picioarelor sau mâinilor ?
2. Aveți senzația ca umblați pe un strat de gumă sau vată sau că nu simțiți neregularitățile drumului pe care umblați ?
3. Se întâmplă să nu simțiți atunci când vă tăiați sau vă zgâriați ?
4. Ați avut vreodată senzația de slăbiciune la nivelul pulpelor atunci când urcați sau coborâți scările?
5. Ați avut vreodată senzația de amețală sau de învârtire a corpului când vă sculați din pat ?
6. Aveți dificultăți în raporturile sexuale ?
7. Aveți dificultăți la începutul urinării sau s-a întâmplat să pierdeți involuntar urina ?
8. Se întâmplă să aveți diaree, mai ales noaptea ?
9. S-a întâmplat să transpirați abundent fără să transpirați la nivelul picioarelor ?

Răspunsurile posibile sunt "niciodată", "uneori" sau "adeseori" și sunt notate cu 0, 1 și 2 puncte. Punctajul necesar pentru diagnosticul neuropatie este ≥ 4 , însă acesta nu a fost întru-totul validat (65).

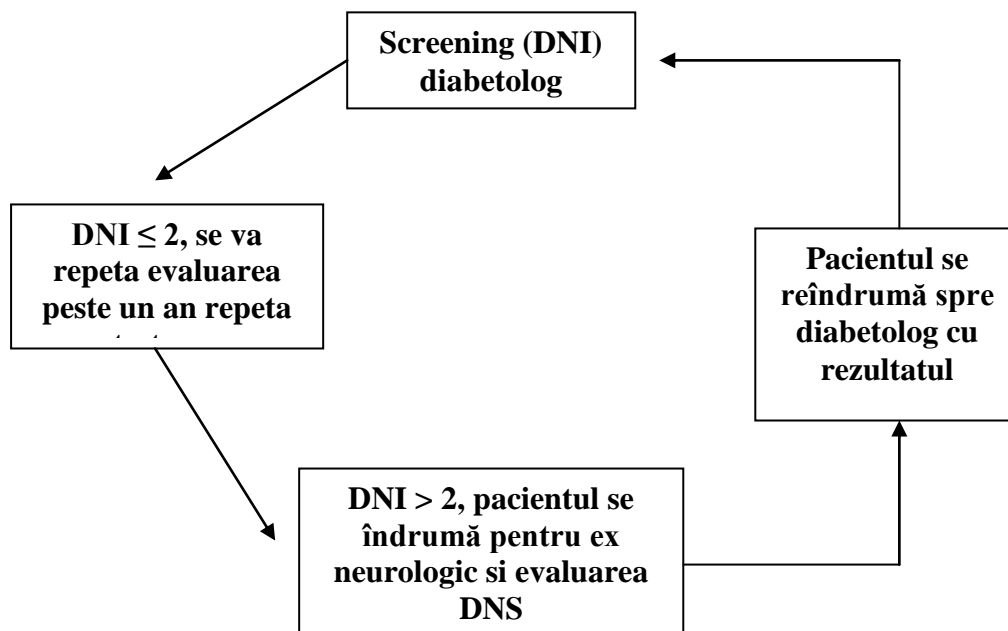
Celui care aplică sau interpretează chestionarul i se recomandă să țină cont de eventuale alte cauze ale simptomelor decât diabetul zaharat. Același grup de lucru, în colaborare cu Joslin Diabetes Center și cu Juvenile Diabetes Foundation International, au propus ca instrument de screening și diagnostic așa zisul « neuropathy circles ». Acesta presupune mai multe etape. În prima, medicul diabetolog (sau medicul de familie) calculează « diabetic neuropathy index » (DNI) prin inspecția picioarelor, evaluarea reflexului achilian și măsurarea pragului de percepție a vibrațiilor cu ajutorul diapazonului calibrat la nivelul vârfului halucelui, bilateral. La inspecție se acordă câte un punct dacă sunt prezente oricare dintre următoarele: deformări ale picioarelor, pielea uscată, infecții. De asemenea se acordă un punct dacă sunt prezente ulcerări. Se acordă un punct dacă reflexul achilian este absent sau dacă este prezent numai cu « amplificare ». De asemenea se acordă un punct dacă pacientul nu simte deloc vibrațiile diapazonului și 0,5 puncte dacă examinatorul mai simte vibrații pe dosul mâinii timp de mai mult de 10 sec din momentul în care pacientul nu mai simte. Deci punctajul maxim (bilateral) este de 8 puncte. Dacă punctajul constatat este ≥ 2 pacientul se îndrumă spre specialistul neurolog care va efectua un examen neurologic detaliat și va calcula „diabetic neuropathy score” (DNS). Se măsoară sensibilitatea vibratorie la nivelul articulației metatarso-falangiene a halucelui cu diapazonul calibrat și se notează cu 2 puncte absența percepției vibrațiilor, cu 1 puncte perceperea de către examinador a vibrațiilor încă cel puțin 10 sec după ce pacientul nu le mai percepe și cu 0 sensibilitatea normală. Se face apoi testarea cu monofilamentul de 10g pe fața dorsală a halucelui, făcându-se zece aplicări (printre care trei trebuie

să fie „false”). Dacă primele trei aplicări nu sunt percepute se consideră că sensibilitatea vibratorie este pierdută și se notează cu două puncte. Dacă pacientul face mai mul de trei erori de percepție (fals pozitive sau fals negative), sensibilitatea este redusă și se notează cu un punct. Următoarea etapă constă în evaluarea sensibilității algice prin aplicarea de tre ori a unui ac (de unică folosință !) tot pe fața dorsală a halucelui. Se notează cu două puncte absența sensibilității algice și cu 0 prezența ei. Pentru examinarea forței musculare se fac trei manevre: abducția degetelor, extensia halucelui și dorsi-flexia piciorului. Dacă pacientul nu poate face aceste mișcări activ se consideră forța ca absentă și se notează cu 3 puncte. Se consideră ca deficit sever efectuarea mișcărilor contra-gravitațional dar nu dacă se opune rezistență, 2 puncte. Deficitul este ușor/moderat atunci când forța pacientului este prezentă dar este insuficientă pentru a o învinge pe cea opusă de examinator și se notează cu 1 punct. Nu se acordă nici un punct atunci când forța este normală. Examenul obiectiv se încheie cu evaluarea reflexelor osteo-tendinoase bicipital, tricipital, rotulian și achilian. Se notează cu 2 puncte absența oricărui reflex, cu 1 punct prezența lor numai cu „amplificare” și cu 0 puncte reflexe normale. Toate examinările de mai sus se fac bilateral. Punctajul total poate fi deci între 0 și 46 de puncte. Examenul neurologic implică și efectuarea explorării electrofiziologice, pe baza căruia se face clasificarea neuropatiei în funcție de gravitate:

- Clasa 0 (neuropatie absentă) – cel mult un nerv cu funcție modificată;
- Clasa 1 (neuropatie ușoară) – 2 nervi cu funcție modificată;
- Clasa 2 (neuropatie moderată) – 3 sau 4 nervi cu funcție modificată;
- Clasa 3 (neuropatie severă) – 5 nervi cu funcție modificată.

În fig 3.1 este redat protocolul de screening, diagnostic și urmărire a neuropatiei diabetice, recomandat de grupul de lucru mai sus menționat.

Fig 3.1. Protocolul de screening, diagnostic și urmărire a neuropatiei diabetice.



Un alt protocol de screening pentru neuropatia diabetică este așa numitul Michigan Neuropathy Screening Instrument, care presupune de asemenea un chestionar pentru simptome (completat de pacient) și un examen obiectiv țintit (69). Chestionarul pentru simptome cuprinde 15 întrebări:

1. Picioarele d-voastră sunt amorțite?
2. Ați avut vreodată arsuri la nivelul picioarelor?
3. Sunt picioarele d-voastră prea sensibile la atingere?
4. Aveți crampe musculare la nivelul picioarelor?
5. Ați avut vreodată înțepături la nivelul picioarelor?
6. Vă deranjează atingerea hainelor de pat la nivelul picioarelor?
7. Când intrați în baie sau la duș puteți să spuneți dacă apa este caldă sau rece?
8. Ați avut vreodată o rană la nivelul picioarelor?
9. V-a spus vreodată medicul că aveți neuropatie diabetică?
10. Vă simțiți obosit aproape tot timpul?
11. Simptomele d-voastră se accentuează noaptea?
12. Vă dor picioarele când umblați?
13. Vă simțiți picioarele când umblați?
14. Este pielea de la nivelul picioarelor d-voastră atât de uscată încât se produc crăpături?
15. Ați avut vreodată o amputație?

Fiecare răspuns cu „Da” se punctează cu 1 punct, cu excepția întrebărilor 7 și 13, la care la răspunsul „Nu” se acordă 1 punct. Întrebarea 4 investighează tulburările de circulație la nivelul membrelor inferioare, iar întrebarea 10 este o evaluare a stării generalew de astenie și nu se iau în calcul, astfel încât punctajul maxim este de 13.

Într-un studiu multicentric, multinațional (70) a fost validat așa numitul „neuropathy disability score in patiens with diabetes mellitus” (tabelul 3.2.)

Examinarea	Scorul
PPV (cu diapazonul de 128 Hz aplicat pe vârful degetului mare)	
- Normal (percepe prezența sau absența vibrațiilor).	0
- Anormal	1
Temperatura (pe fața dorsală a piciorului se aplică diapazonul după ce a fost introdus într-un pahar cu apă caldă sau rece).	
- Normal (percepe cald/rece).	0
- Anormal.	1
Testul înțepăturii (pe fața dorsală a halucelui, imediat lângă unghie, cu un ac steril).	
- Normal (simte înțepătura).	0
- Anormal.	1
Reflexul achilian.	
- Prezent	0
- Prezent cu amplificare	1
- Absent	2
Totalul (pentru un picior)	0 - 5

Un scor mai mare de 6 (pentru ambele picioare) se consideră ca fiind predictiv pentru ulceratii. Riscul anual pentru ulceratii a foste de 1,1% la un scor mai mic de 6 și de 6,3% pentru un scor mai mare sau egal cu 6.

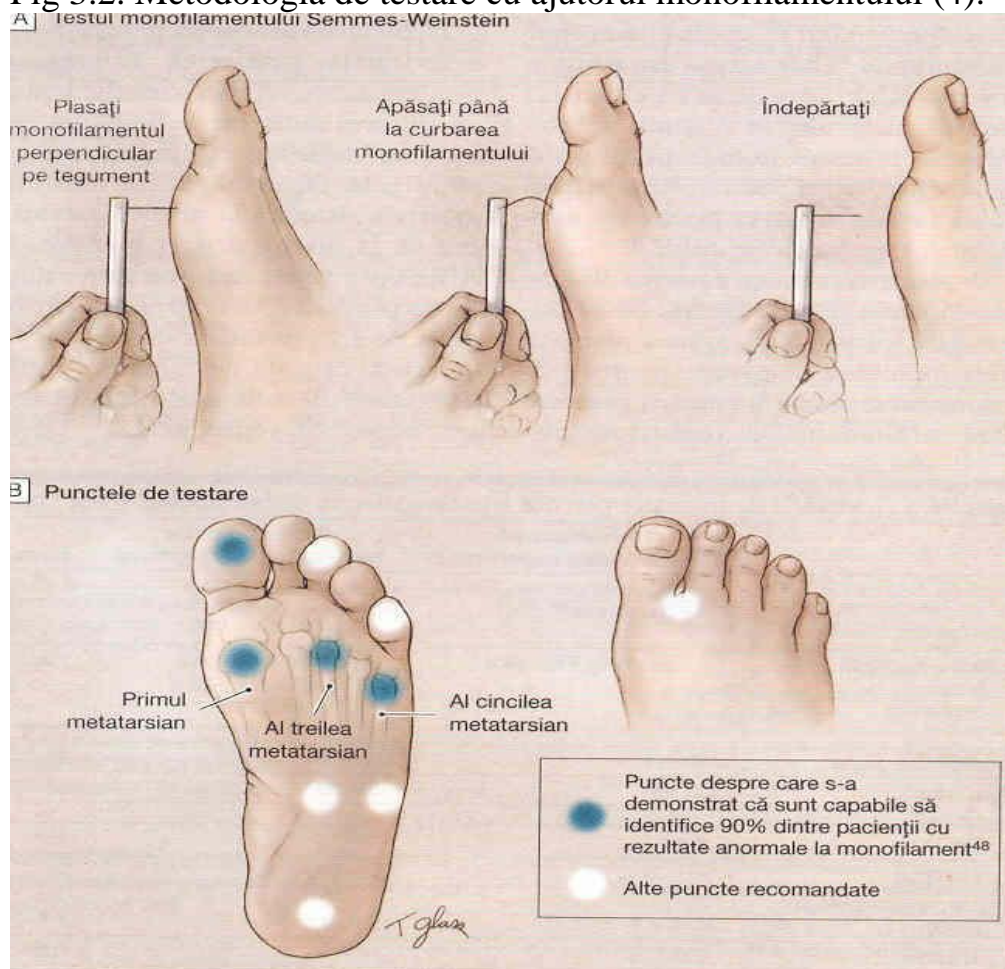
- Pentru evaluarea pragului de percepție a vibrațiilor instrumentul cel mai frecvent folosit (cel puțin în țara noastră) este diapazonul Rydel-Seiffer, (produs de catre Boehringer Mannheim GmbH) (foto 3). Diapazonul este marcat cu Do 128, ceea ce înseamna că, fără atenuatoare, emite tonul Do (de jos) la o frecvență de 128 Hz.

Atenuatoarele scad frecvența diapazonului la 64 Hz (o octavă mai jos). Acestea sunt marcate pe una dintre fețe cu un triunghi de culoare închisă și o scală gradată de la 2 la 8. Prin punerea în vibrație a diapazonului, mișcarea atenuatoarelor produce un fenomen optic prin care triunghiul "se transformă" în două triunghiuri mai deschise la culoare, care se suprapun parțial. Zona de suprapunere are aceeași formă, de triunghi, iar vârful acestuia are o înălțime crescândă și se citește pe scală nivelul la care ajunge acest vârf în momentul în care pacientul nu mai simte vibrațiile. Baza diapazonului se aplică pe proeminente osoase, maleolele, articulația interfalangiană pe fața dorsală a halucelui sau pe vârful halucelui. Conform recomandărilor producătorului sunt considerate normale valorile între 6/8 și 8/8 pentru indivizii sub 60 de ani și între 4/8 și 8/8 pentru cei peste 60 de ani. Evaluarea semicantitativă (vezi mai sus) se face urmărind durata percepției vibrațiilor de către examinator (pe fața dorsală a mâinii). Pragul de percepție a vibrațiilor poate fi evaluat și cu ajutorul dispozitivului numit biotesiometru (BioMedical Instruments Co., Newbury, Ohio) (foto 4). Acest instrument, relativ simplu de manevrat și fiabil, permite o evaluare mai exactă a PPV, prin producerea de vibrații cu ciclul de 120 Hz la nivelul unui mic piston din plastic cu diametrul de 1,3 cm care se aplică în aceleași puncte ca și diapazonul. Accesibilitate metodei este mai redusă, iar raportul cost/beneficiu este discutabil. Metoda a fost validată însă în mai multe studii care au demonstrat faptul că un prag de percepție a vibrațiilor de peste 25V are o sensibilitate de 83% și o specificitate de 63% în predicția ulcerărilor (66, 67).

- Monofilamentele Semmes-Weinstein (Josephine Semmes și Sidney Weinstein au patentat metoda în anii '50) au devenit, datorită simplității metodei, validării în mai multe studii și a costului redus, metoda instrumentală cel mai frecvent folosită în screening-ul riscului pentru ulcerări ale picioarelor la pacienții cu diabet (foto 5). Acestea constau într-un filament de nylon, cu un diametru calibrat și fixat pe un mâner, care se aplică pe diverse zone ale piciorului și pentru deformarea (curbarea) lui este necesară o anumită (și constantă) forță de aplicare. Se folosesc monofilamente de diametre diferite, marcate cu diverse cifre, care reprezintă logaritmul în baza 10 al forței de aplicare (în mg)X10. Cu cât această cifră este mai mare cu atât filamentul este mai rigid (ex cel de 4,17 necesită 1g forță, cel de 5.07 necesită 10 g pentru deformare, iar cel de 6,10 75 g pentru deformare). Se recomandă

ca același monofilament să nu se utilizeze la mai mult de 10 pacienți consecutivi după care să fie lăsat în "repaus" 24 de ore (68). Monofilamentul nu se aplică pe zone cu hiperkeratoze. Deși surprinzător de simplă, metoda a demonstrat o foarte bună reproductibilitate în mai multe studii (62, 69). Monofilamentul s-a dovedit a fi suficient, ca unică metodă de identificare a "pierderii sensibilității protective" (69). Aceasta a fost definită ca acel grad de pierdere a sensibilității care permite producerea unei leziuni tegumentare fără ca pacientul să o resimtă ca dureroasă (71). Neperceperea atingerii cu monofilamentul aplicat pâna la curbare timp de aprox. o secundă poate fi interpretată ca pierdere a sensibilității protective în acea zonă. Sensibilitatea metodei este de 66-91%, iar specificitatea ei de 34-86% (72,73). Deși se recomandă testarea în 8-10 puncte, s-a constatat că evaluarea a numai 4 puncte (pe fața plantară a halucelui și extremitatea distală a metatarsienelor 1, 3 și 5) are o sensibilitate la fel de bună (fig 3.2).

Fig 3.2. Metodologia de testare cu ajutorul monofilamentului (4).



Folosirea însă a unor metodologii diferite de testare poate produce variația prevalenței neuropatiei severe între 3,4 și 29,3% (74) Se

consideră ca patologică neperceperea atingerii în cel puțin un punct din cele patru (62). Prin metoda “da-nu” i se cere pacientului să spună “da” ori de câte ori simte aplicarea monofilamentului, iar prin metoda “alegerii forțate” (forced choice) i se cere să recunoască aplicarea din două posibilități, una “adevărată” și una “falsă” (75).

Ceea ce este important de remarcat este că această metodă s-a dovedit a putea fi aplicată și de aparținătorii ai pacientului, în mediul lui familial, ceea ce o face și mai accesibilă și îi conferă și o valoare educativă (pacientul și aparținătorii lui pot conduta direct pierderea sensibilității) (28).

- Dispozitivul numit "Steaua pentru neuropatie" este de asemenea un instrument simplu pentru evaluarea cantitativă a sensibilității. Producătorii (Wyeth-Ayerst International Inc.) au denumit acest instrument și "Discriminator Circumferențial Tactil" (Tactile Circumferential Discriminator). Instrumentul (foto 6) constă dintr-un disc de aluminiu cu un diametru de 6,25 cm și o grosime de 1,9 mm. pe acest disc sunt fixați radial 8 cilindri numerotați de la 0 la 7. Fiecare cilindru are o lungime de 1,7 cm, iar diametrul lor crește progresiv de la 12,5 mm la 40 mm. Principiul metodei se bazează pe "fiziologia și psihofizica senzorială" și permite aprecierea capacității unui individ de a discrimina senzorial doi stimuli de circumferințe diferite. Algoritmul recomandat pentru testare are ca scop stabilirea capacității de a discrimina cea mai mică diferență între circumferințe, la aplicări repetate atât în sens crescător cât și descrescător a cilindrilor. Evaluarea se face la subiectul în decubit dorsal, în poziție relaxată, cu ochii închiși, iar aplicările se fac pe fața dorsală a articulației interfalangiene proximale a halucelui și indexului, bilateral. Se aplică inițial cilindrul cel mai subțire și se compară cu cilindrul 0. Dacă subiectul recunoaște diferența, aplicarea se repetă de trei ori și dacă recunoaște de fiecare dată diferența, sensibilitatea este considerată normală, însă dacă subiectul face o greșală se trece la cilindrul următor, repetând de asemenea, de trei ori aplicările. Limita de discriminare a individului este definită de numărul cilindrilor cel mai subțire corect identificat la toate aplicările (minimum 6), cu cel puțin două erori la cilindrul inferior. Producătorii menționează o durată medie de 5 min pentru fiecare punct examinat). Rezultatele se interpretează conform tabelului 3.2, recomandat de producători :
Tabelul 3.2 Interpretarea rezultatelor la testul cu “steaua pentru neuropatie”.

Locul de aplicare	Clasificare	Numărul cilindrilor
-------------------	-------------	---------------------

		18-50 ani	51-75 ani
index	normal neuropatie minora neuropatie moderata neuropatie severa	1,2 3,4 5,6 7 > 7	1-3 4,5 6,7 > 7
haluce	normal neuropatie minora neuropatie moderata neuropatie severa	1-3 4,5 6,7 > 7	1-4 5,6 7 > 7

În tabelul 3.3 sunt redate caracteristicile și performanțele testelor de mai sus în screening-ul riscului pentru ulceratii la pacienții cu diabet (62).

Tabelul 3.3 Caracteristicile și performanțele testelor de evaluare a sensibilității în screening-ul riscului pentru ulceratii la pacienții cu diabet (62).

	Monofilamentul	Biotesiometrul	Diapazonul
Test pozitiv dacă:	≥ un punct insensibil	PPV >25 V	pacientul nu percepe vibrațiile, iar examinatorul da.
Sensibilitate %	66-91	83-86	55-61
Specificitate %	34-86	57-63	59-72
Valoare predictivă %			
- pozitivă	18-39	20-32	16
- negativă	94-95	95-97	93
Caracteristici :	ieftin, accesibil, validat	costisitor, mai puțin accesibil	ieftin, rapid, accesibil, valoare predictivă mai mică decât a monofilamentului

Pentru nomenclatura și stadializarea neuropatiei diabetice în condiții de ambulator, Grupul pentru Studiul Neuropatiei al EASD a făcut următoarea recomandare (76):

Stadiul	Criterii de diagnostic
Stadiul 0/1 fără neuropatie clinică	- lipsa semnelor și simptomelor

însoțită uneori de hiperhidroza compensatorie în jumătatea superioară a corpului (77). Deprimarea sudorației la nivelul picioarelor (evaluată prin măsurarea rezistenței electrice a tegumentelor) s-a dovedit a fi strâns asociată cu prezența ulcerărilor (78). Pielea uscată este terenul de apariție a fisurilor care sunt, la rândul lor, punctul de intrare pentru germeni. Aceasta se adaugă la pierderea efectului de barieră antimicrobiană a transpirației.

Neuropatia autonomă periferică poate explica și unul dintre semnele clinice constatate la picioarele unor pacienți cu diabet și anume distensia venelor superficiale, chiar și în clinostatism. Acestea s-ar datora trecerii "scurt-circuitate" a a sângelui din teritoriul arteriolelor în cel venos, ipoteză susținută de constatarea unei desaturări reduse în oxigen a sângelui venos provenit de la nivelul piciorului (78).

În orice caz, disfuncția autonomă periferică poate explica apariția ulcerărilor la pacienții cu circulația periferică intactă, fără deformări ale picioarelor și cu minimă neuropatie somatică (77).

Neuropatia diabetică autonomă este implicată și în patogeneza a două tablouri clinice relativ caracteristice piciorului diabetic și anume, depunerea de calciu în media arterelor membrelor inferioare și osteoartropatia diabetică.

Diagnosticul osteoartropatiei Charcot se face în primul rând pe criterii clinice. Tumefierea unilaterală a piciorului, roșeață, creșterea temperaturii locale, distrucțiile osteo-articulare și semnele de neuropatie periferică, la un pacient cu diabet și fără leziuni tegumentare, sunt criterii suficiente pentru diagnostic (80). La 75% dintre pacienți poate fi prezentă și durerea cu o intensitate variabilă. Problema cea mai dificilă de diagnostic o pune faptul că la unii pacienți debutul osteoartropatiei este prin ulcerății, ceea ce impune diagnosticul diferențial cu osteomielita. Radiografia standard, creșterea numărului de leucocite și a VSH sunt nespecifice, având un aport limitat în diagnosticul diferențial. Examinările cu o specificitate mai mare cum sunt biopsia osoasă, scintigrafia osoasă cu tehniciu sau cu indiu, scintigrafia osoasă cu leucocite marcate și rezonanța magnetică nucleară au o accesibilitate redusă (80,81). Dozarea fosfatazei alcaline (fracțiunea specifică oaselor), ca marker al procesului de formare a osului sau a deoxipiridinolinei, care este un indicator al procesului de resorbție osoasă, ar putea oferi informații utile atât pentru diagnostic cât și pentru tratament (81).

Clasificarea osteoartropatiei se face pe criterii evolutive și anatomice. Clasificarea pe criterii evolutive a fost propusă de Eichenholtz în 1966 și include faza de dezvoltare (acută) (foto 7) și fazele de coalescență și de reconstrucție (cronice). În fazele de coalescență și de reconstrucție se produce proliferarea calusului, consolidarea fracturilor și apoi anchiloze și deformări ale piciorului. Clasificarea anatomică Sanders-Frykberg

(1991) descrie cinci tipuri de localizări în funcție de articulațiile și oasele interesate:

- I. Interfalangiene și metatarso-falangiene
- II. Tarso-metatarsiene
- III. Naviculo-cuneiforme, talo-naviculare și calcaneo-cuboid
- IV. Tibiotarsiană
- V. Calcaneană

La 22 de pacienți consecutivi cu osteoartropatie, 90% dintre ulcerații au fost localizate medio-plantar comparativ cu 25 fără osteoartropatie la care 52% dintre ulcerații au fost localizate la extremitatea distală a primului metatarsian și doar 4% medio-plantar (81).

Un instrument de screening, relativ recent introdus în practică, pentru disfuncția sudorală este așa numitul Neuropad^R (miro Verbrandstoffe GmbH Germania). Acesta este un plastru impregnat cu soluție de clorură de cobalt, care își schimbă culoarea în funcție de starea de hidratare a zonei de tegument pe care este aplicat. Se scot pantofii și ciorapii pacientului, se așteaptă aproximativ 5 min (în condiții de confort termic) după care se aplică plastrul și se așteaptă încă 10 min și apoi se evaluează rezultatul conform fig 3.3.

Fig 3.3, Interpretarea rezultatelor testului cu Neuropad^R.



Normal

Anormal

Probabil anormal

În ambele situații când testul este anormal este necesară evaluarea detaliată a celorlalți factori de risc.

Într-un studiu pe care l-am efectuat la 20 de pacienți cu ulcerații neuropate în antecedente (82) am constatat următoarele valori de sensibilitate, specificitate și valoare predictivă pozitivă și negativă pentru testele folosite (tabelul 3.4.)

Tabelul 3.4. Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă pozitivă (VPP) și negativă (VPN) a Neuropad^R comparativ cu alte teste de screening.

Testul	Sensibilitatea %	Specificitatea %	VPP %	VPN %
Diapazonul	80	40	60	80
Biotesiometrul	70	80	77,8	72,7
Monofilamentul	80	100	100	83,3
Neuropad ^R	80	50	61,5	71,4

Ceea ce este important este că acest test poate fi autoadministrat de către pacient și se recomandă a fi efectuat cel puțin odată la 6 luni.

3.3. Screeningul și diagnosticul arteriopatiei cronice obliterante a membrelor inferioare.

Asocierea frecventă a neuropatiei periferice, caracteristicile topografice ale obstrucției arteriale (localizarea frecvent infrapopliteală) precum și coexistența frecvent a mediocalcinozei, conferă screening-ului și diagnosticului arteriopatiei cronice obliterante (ACO) la pacienții cu diabet, mai multe particularități.

Simptomul cel mai caracteristic al obstrucției arteriale cronice și progresive a membrelor inferioare este *claudicația intermitentă*. Rose G l-a definit ca o durere în gambă care apare la mers și dispare într-un interval de cel mult 10 minute de la oprirea efortului (83). O primă particularitate a ACO la pacienții cu diabet este că la doi din trei pacienți claudicația este absentă chiar dacă obstrucțiile sunt semnificative hemodinamic (84). Acesta este motivul pentru care „clasicul” chestionar Rose are o sensibilitate scăzută și deci utilitatea lui clinică și epidemiologică, la pacienții cu diabet, este minimă (85). În general sensibilitatea claudicației ca și criteriu de screening și diagnostic este de aprox 22%, iar specificitatea de 96%. Într-un studiu în care au fost evaluați 687 pacienți cu diabet (5), și s-a utilizat ca și criteriu de diagnostic un indice gambă / braț < 0.50, sensibilitatea și specificitatea

claudicației au fost de 50%, respectiv 87.5%. În același studiu, un alt simptom, senzația de picior rece, a avut o sensibilitate de 52.5% și o specificitate de 53.8% .

Claudicația intermitentă poate rămâne relativ stabilă de-a lungul anilor în ceea ce privește distanța de mers fără durere (indicele de claudicație), dar poate avea și o tendință progresivă. Stabilizarea simptomatică se poate datora dezvoltării circulației colaterale, adaptării metabolice a mușchiului ischemic printr-o creștere a conținutului în a enzime aerobice și a densității capilarelor, sau automodificarea mersului pacientului pentru a favoriza grupurile de mușchi nonischemice (86). Toate aceste mecanisme de adaptare sunt mai puțin eficiente la pacienții cu diabet decât la subiecții non-diabetici.

Durerea ischemică de repaus este rezultatul unui flux sanguin neadecvat chiar și în lipsa oricărui efort. Aceasta este o durere persistentă sau recurentă, în special noaptea, care se atenuază numai prin coborârea picioarelor din pat și se amplifică la ridicarea lor, la căldură sau la cel mai mic efort fizic. Persistența durerii de repaus care necesită analgezice regulat timp de mai mult de două săptămâni și / sau prezența ulcerației sau gangrenei, ambele asociate cu o presiune sistolică în gambă mai mică de 50 mm Hg și / sau o presiune sistolică la nivelul halucelui mai mică de 30 mm Hg, sunt criteriile de diagnostic ale ischemiei critice cronice propuse prin Documentul de Consens European (87). Criteriile se bazează pe presupunerea că nu există diferențe între pacienții diabetici și non-diabetici în ceea ce privește ischemia critică. Totuși, studiile la pacienții cu diabet sugerează faptul că aceste niveluri de presiune nu sunt întotdeauna foarte corecte (85). Polineuropatia diabetică poate masca ischemia critică, ceea ce înseamnă că pacienții cu diabet pot tolera o presiune sistolică mai mică de 50 mm Hg fără simptome (88).

Clasificarea stadială a ACO, cea mai utilizată de-a lungul timpului este clasificarea Leriche- Fountaine (1954), bazată pe simptome și care include patru stadii:

- Stadiul I : ACO asimptomatică;
- Stadiul II : claudicație intermitentă (cu subdiviziunile IIa și IIb, însemnând claudicație ușoară sau severă în funcție de distanța de mers fără durere mai lungă sau mai scurtă);
- Stadiul III : durere ischemică de repaus;
- Stadiul IV : ulcerație sau gangrenă.

Utilitatea acestei clasificări la pacienții cu diabet poate fi limitată datorită motivelor menționate anterior (85).

În sfârșit, nu trebuie uitat faptul că durerea în membrele inferioare este o problemă de diagnostic diferențial și că alte cauze (de ex. claudicția venoasă, durerea neuropată, bolile osteoarticulare) trebuie excluse.

Inspekția membrelor inferioare, palparea pulsului și auscultația sunt metodele de bază ale examenului clinic. Chiar dacă informațiile pe care le oferă aceste metode are o valoare limitată în termenii sensibilității, specificității și a valorii predictive la pacienții cu diabet, simplitatea și accesibilitatea lor sunt avantaje semnificative.

Atrofia musculară, pilozitatea redusă, unghiile hipertrofiate și cu creștere încetinită și pielea subțire și uscată sunt semne care pot fi întâlnite în mod obișnuit, chiar și la pacienții cu claudicație moderată.

Principala metodă de examen obiectiv în ACO este palparea pulsurilor. Localizările comune unde se face palparea pulsurilor sunt partea dorsală a piciorului pentru a. dorsală a piciorului (pedioasă), regiunea posterioară maleolei interne pentru a. tibială posterioară, regiunea poplitee și triunghiul Scarpa pentru a. poplitee și femurală comună. Pulsurile pot fi gradate ca absente, diminuate și normale. Temperatura camerei,

antrenamentul examinatorului, variațiile biologice și prezența sau nu a edemelor sunt factori determinanți importanți ai sensibilității/specificității metodei și sunt explicația coeficientului destul de mare de variație inter-observator. Auscultarea de sufluri împreună cu pulsul diminuat sau absent la arterele distale crește semnificativ probabilitatea diagnosticului. Dacă pulsurile dispar și suflurile se accentuează după un scurt exercițiu informația este și mai valoroasă.

Sensibilitatea și specificitatea palpării pulsului au fost de 67% și 69% atunci când standardul folosit a fost măsurarea presiunilor prin metoda Doppler după un exercițiu pe banda rulantă (89). Sensibilitatea și specificitatea absenței pulsurilor periferice pentru un indice gambă/braț sub 0.5, a fost de 65.2% și respectiv 78.3% la o serie de 687 pacienți cu diabet (90). În același studiu, un timp de umplere venoasă > 20 sec (evaluat prin procedura Ratschow) a identificat numai 4.9% dintre cei cu indice gambă/braț < 0.5, dar a exclus 97.4% dintre cei cu indice mai mare. Sensibilitatea/specificitatea altor semne în acest grup de pacienți au fost de 47.8% / 71% pentru pilozitate redusă pe membrele inferioare, 50% / 69.7% pentru piele atrofică și 65.2% / 47% pentru piele rece.

Recomandarea Comitetului Transatlantic de Consens (86) este că „palparea pulsului trebuie corelată cu distanța la care apare claudicația și cu localizarea durerii, deoarece acestea, de obicei, sunt un indiciu pentru localizarea și severitatea leziunii (leziunilor) arteriale responsabile. Auscultarea suflurilor poate oferi informații utile”. Palparea unui puls popliteal normal dar fără pulsuri la nivelul picioarelor în asociere cu claudicația moderată indică boala oclusivă infrapopliteală destul de frecvent la pacienții cu diabet tip 2.

Nu este un fapt neobișnuit ca o leziune a piciorului (ulcerație sau gangrenă) să fie primul semn clinic al ACO la pacienții cu diabet. Prin urmare, analiza corectă a caracteristicilor leziunii piciorului este

obligatorie. Leziunile pur ischemice ale piciorului sunt rar întâlnite la pacienții cu diabet și din motive practice, leziunile sunt clasificate în neuro-ischemice și neuropate (91). Ulcerațiile neuro-ischemice sunt în mod obișnuit, mai mici, dureroase (Intensitatea durerii depinde de gradul neuropatiei coexistente), cu margini regulate, localizate pe degetul mare, pe suprafețele laterale ale piciorului (foto 8) sau pe călcâi (vezi Tabel 3.5)

Tabel 3.5. Caracteristici ale leziunilor piciorului neuro-ischemice și neuropatice

Caracteristică	Neuro-ischemică	Neuropată
Localizare	Suprafața laterală a piciorului, degetul mare, călcâi	Planta anterioară (metatars, puncte de mare presiune)
Piele înconjurătoare	Subțire, atrofică	Hiperkeratotică
Pulsuri	Reduse / absente	Evidente
Semne locale dacă infecția este prezentă	Reduse	Evidente
Temperatura piciorului	Scăzută	Normală / Picior cald
Durere	Prezentă	Absentă

Nu rareori necroza țesuturilor este precipitată de o traumă minoră și se poate extinde destul de rapid.

Leziunile ischemice reprezintă întodeauna o necroza tisulară și pot îmbraca următoarele forme (care pot fi și etape evolutive) (92):

- veziculele și bulele interesează epidermul și dermul și sunt consecințe ale unor traume exogene ale unei zone ischemice (încălțăminte, căldura excesivă). Au un conținut seros sau serohematic. Evoluția lor spre ulcere implică aproape

întodeauna suprainfecția și potențialul lor evolutiv trebuie întotdeauna bine evaluat.

- ulcerile ischemice pot avea o profunzime variabilă. Inițial au margini bine delimitate și în evoluția lor se constată lipsa tendinței la granulare. Localizarea lor mai frecventă corespunde zonelor traumatizate de încălțăminte: vârful și partea dorsală a degetelor, partea internă, externă și dorsală a picioarelor. Nu rareori se pot constata localizări multiple. Ulcerațiile la nivelul calcâiului sunt cel mai frecvent ischemice, durerea fiind uneori invers proporțională cu dimensiunile lor.
- necroza/gangrena poate interesa degetele, antepiciorul, partea dorsală a piciorului sau calcâiul. Interesarea țesuturilor este extensivă și profundă, aspectul fiind uscat atâta timp cât nu se suprapune infecția. Circulația de tip anastomotoc a degetelor face ca o traumă minoră a uneia dintre arterele digitale să producă o necroză rapidă atunci când contralaterală este obstruată (foto 9).
- în sindromul de "deget albastru" se parcurg etapele de deget roșu-violaceu apoi cianotic și, în final, de deget negru necrozat, mumificat. Se produce prin ocluzia embolică (material desprins din plăcile aterosclerotice din amonte) a arterelor digitale. Particularitățile circulatorii ale degetelor, mai sus descrise, contribuie la acest tablou, clinic.
- nu în ultimul rând trebuie menționat și faptul că leziuni ischemice ale picioarelor la pacienții cu diabet se pot produce și în lipsa unor obstrucții semnificative ale circulației arteriale însă datorate presiunii exagerate și prelungite în anumite zone. Încălțăminte sau un bandaj prea strâns exercită la nivelul piciorului așa numita tensiune circumferențială. Presiunea exercitată asupra unei anumite zone (ex. degetul V) este direct

proporțională cu tensiunea circumferențială și invers proporțională cu raza curbei în zona respectivă (32).

Ca întotdeauna, o atentă examinare clinică trebuie să recunoască și alte posibile condiții cardiovasculare care pot afecta circulația periferică cum sunt aritmiile, bolile cardiace valvulare, anemiile sau aneurismul aortic.

Datorită unei mai bune standardizări și unei accesibilități în creștere, explorarea non-invazivă a ACO, în special măsurarea indicelui de presiune sistolică gambă / braț (IGB), a devenit o metodă de screening și diagnostic al ACO recomandată pacienților cu diabet în practic toate ghidurile (93). Argumentele pentru utilitatea metodelor non-invazive instrumentale sunt multiple:

- Evoluția subclinică lungă și aspectul clinic atipic al ACO la pacienții cu diabet
- Riscul semnificativ de morbiditate și mortalitate cardiovasculară impus de descoperirea ACO, chiar și la pacienții asimptomatici
- ACO este cel mai important factor de prognostic pentru vindecarea ulcerărilor piciorului diabetic (87)
- Explorarea invazivă – angiografia – prezintă un risc suplimentar pentru evenimente adverse la pacienții cu diabet

Presiunea arterială sistolică la gambă, la ambele artere ale picioarelor, arterele tibială anterioară și posterioară, măsurată cu un instrument mini-Doppler este, în prezent, metoda non-invazivă cel mai frecvent utilizată pentru diagnosticul ACO (85,86,92,93,94) (foto 10). Manșeta folosită este aceeași ca pentru presiunea brahială (lățime de 12 cm) și este plasată deasupra gleznei. Sunetele fluxului arterial auzite cu instrumentul Doppler pe arterele membrului cu o hemodinamică normală sunt trifazice (sau cel puțin bifazice), în timp ce în prezența unei obstrucții semnificative se aud sunete monofazice (94). Presiunea necesară pentru oprirea fluxului în timpul umflării manșetei (presiune de închidere) este

mai mare decât presiunea la care fluxul repornește în timpul dezumflării. Măsurarea presiunii sistolice este un indice mai sensibil pentru procesul stenotic decât măsurarea fluxului sanguin (94).

Indicele de presiune gambă / braț, numit și index Winsor, este calculat prin împărțirea presiunii sistolice a arterelor gambei la presiunea brahială. Variațiile intra și inter-observator pot fi diminuate dacă presiunile la braț și la gambă sunt măsurate cu același metodă, iar presiunea la braț este măsurată bilateral și este folosită pentru calculul valorii cea mai mare (88). În final, trebuie calculați patru indici gambă/braț, câte doi pentru fiecare picior.

Mai jos este redat un protocol recomandat de către grupul de experți ai Asociației Americane de Diabet pentru calcularea prin metoda Doppler a IGB (93):

- pacientul va sta minimum 5 minute în clinostatism;
- presiunea, atât la braț cât și la arterele gambei, va fi măsurată prin metoda Doppler;
- ideal, se vor măsura presiunile la ambele brațe, folosind apoi, valoarea cea mai mare;
- ideal, se va măsura presiunea la artera pedioasă și tibiala posterioară, bilateral;
- secvența de măsurare a presiunilor va fi menținută aceeași la toți pacienții;
- IGB se va calcula folosind presiunea de la braț măsurată cel mai apropiat în timp de o anumită presiune de la gambă;
- secvența recomandată de măsurare a presiunilor este :
 1. brațul drept, brațul stâng, luând-o în considerare pe cea mai mare;
 2. artera pedioasă dreaptă;
 3. tibiala posterioară dreaptă;
 4. brațul cu valoarea cea mai mare;

5. artera pedioasă stângă;
6. tibiala posterioară stângă;
7. brațul cu valoarea cea mai mare de la măsuratoarea 1.

IGB se va calcula astfel :

- pentru pedioasa dreaptă = presiunea 2 / presiunea 1
- pentru tibiala posterioară dreaptă = presiunea 3 / presiunea 4
- pentru pedioasa stângă = presiunea 5 / presiunea 4
- pentru tibiala posterioară stângă = presiunea 6 / presiunea 7

În absența unei stenoze semnificative, ca o consecință a amplificării sistolice prin trunchiul vascular, presiunea la gambă este aproape întotdeauna mai mare decât presiunea la braț. Limita inferioară a normalului pentru IGB a fost definită ca fiind 0.97 (94). Un IGB sub 0.9 are o sensibilitate de 95% și o specificitate de aproape 100% în detectarea bolii angiografic-pozitive (28). Un $IGB \leq 0.6$ este un criteriu pentru definirea ischemiei critice. Ischemia critică cronică este definită, de asemenea, printr-o valoare a presiunii absolute la gambă < 50 mm Hg (87).

Măsurarea presiunii la gambă la pacienții cu diabet este complicată de prezența frecventă a mediocalcinozei care reprezintă principala limită a acestei metode (93,94,96). Compresibilitatea scăzută a arterelor în această situație conduce la o presiune sistolică fals elevată. Un IGB mai mare de 1.3 este semnificativ specific pentru prezența sclerozei mediale dar depozitele de calciu mediale sunt prezente și în cazul intervalelor normale ale IGB și la 30% dintre pacienții cu diabet cu IGB sub 1.0 (97) (foto 11).

Măsurarea presiunii la gambă înainte și după exercițiul pe banda rulantă sau alte mijloace pentru inducerea hiperemiei membrelor inferioare poate adăuga informații valoroase (86).

Se recomandă ca IGB să fie utilizat împreună cu anamneza pentru claudicației și palparea pulsurilor, ca protocol de screening la pacienții cu diabet tip 1 cu vârsta de 35 de ani sau cu o durată mai mare de 20 de ani a diabetului, și pentru toți pacienții cu diabet tip 2 cu vârsta de peste 40 de ani (93).

Măsurarea presiunii sistolice la haluce, cu o manșetă adaptată (mai mică) și folosind un senzor de flux ca pletismografia foto poate oferi o evaluare mai exactă a fluxului sanguin, fiind un substitut pentru măsurarea presiunii în gambă atunci când aceasta este fals ridicată (17). Presiunea la haluce este în mod normal cu 10 mm Hg mai mică decât presiunea dla arterele gambei și chiar și în cazul unui diabet vechi arterele digitale nu sunt întotdeauna calcificate. O presiune sistolică ≤ 30 mm Hg este, de asemenea, un criteriu pentru ischemia critică cronică (88) și doar la 45% dintre pacienții cu o asemenea presiune la haluce se produce vindecarea unei ulcerații (86).

IGB este și un bun indicator de prognostic pentru evenimente cardiovasculare. S-a constatat faptul că un IGB scăzut are o sensibilitate de 16,5% și o epecificitate de 92,7% pentru predicția cardiopatiei ischemice, o sensibilitate de 16,0% și o specificitate de 92,2% pentru accidentele vasculare cerebrale și o sensibilitate de 41,0% și o specificitate de 87,9% pentru mortalitatea de cauză cardiovasculară (98).

Înregistrarea volumului pulsului (sau pletismografia segmentală) și analiza vitezei fluxului prin metoda Doppler, sunt utilizate în câteva laboratoare pentru detectarea non-invazivă a sediului ocluziei arteriale. Prin înregistrarea variației volumului sau a diferențelor în magnitudine a undelor Doppler de flux, la diferite niveluri ale piciorului, se poate detecta și localiza ocluzia arterială, dar aceasta nu poate fi caracterizată în continuare (86).

Metoda eco-Doppler combină ecografia și analiza Doppler pentru a localiza și a determina semnificația unei stenoze. Ea oferă posibilitatea de stabili atât un diagnostic hemodinamic cât și unul morfologic al obstrucției arteriale. Introducerea instrumentelor echo- Doppler color a permis la o explorare și mai detaliată a vaselor. Principala limitare a acestei metode este că ea nu oferă informații referitoare la perfuzia țesuturilor. Cu toate acestea, chirurgia de reconstrucție arterială poate fi efectuată și numai pe baza unei examinări eco-Doppler în anumite cazuri (86).

Angiografia cu rezonanță magnetică nucleară (ARMN) poate fi un compromis practic între scanarea echo-Doppler și angiografie. În prezent, sunt necesare mai multe studii referitoare la performanța, accesibilitatea și raportul cost/eficiență ale acestei metode.

Presiunea transcutană a oxigenului este un parametru precis al perfuziei tisulare, dar factorii generali (funcția respiratorie și cardiacă și nivelul hemoglobinei) și factorii locali (edeme, grosimea tegumentului) pot să influențeze valorile măsurate. Valorile obținute sunt direct influențate de fluxul sanguin cutanat, de activitatea metabolică, de disocierea hemoglobinei și de difuzia oxigenului prin țesuturi (86). Pentru a exclude contribuția factorilor generali (vezi mai sus), este utilă o comparație cu valoarea din regiunea infraclaviculară. La pacienții cu diabet, valorile de presiune transcutanată a oxigenului ($TcPO_2$) de 10 mmHg sau mai puțin dau o probabilitate de 20% de vindecare a leziunii, și această probabilitate crește la 80% la 40 mm Hg sau mai mult (85). Măsurarea $TcPO_2$ în repaus și în timpul hiperemiei (indusă de încălzirea piciorului la $44^{\circ}C$) pot oferi informații și mai precise.

Angiografia rămâne „standardul de aur” pentru diagnosticul ACO inclusiv la pacienții cu diabet (85,87,93) (foto 12 și 13). Progresele din ultimii ani (tehnica cu substrație digitală, substanțele de contrast

nonionice, creșterea vitezei de execuție) au redus caracterul invaziv și incidența complicațiilor acestei proceduri. Obiectivul angiografiei este de a stabili stenoza (stenozele) arteriale poate fi abordată prin chirurgie reconstructivă (by-pass) sau angioplastie percutană. Evaluarea funcției renale, hidratarea suficientă a pacientului și întreruperea biguanidelor cu 48 de ore înaintea începerii procedurii sunt obligatorii la pacienții cu diabet. Tehnicile specifice cum sunt injectarea substanței de contrast prin cateterizare femurală și injectarea substanței în aorta infrarenală, cateterizarea transhumerală, abordarea femurală anterogradă și folosirea unor incidente oblice sunt alese de specialiști. Este foarte important să existe cea mai bună vizualizare a arterelor infrapopliteale.

Angiografia trebuie luată în considerare pentru orice leziune unde există semne clinice de ischemie severă (1).

3.4. Diagnosticul infecției.

La persoanele cu diabet, infecția la nivelul picioarelor începe cu un traumatism al tegumentului sau o ulcerație, care sunt urmate de invazia și multiplicarea microbiană la nivelul țesuturilor, distrucții tisulare și răspunsul inflamator (99). Datorită abundenței florei microbiene la nivelul oricărei leziuni tegumentare, diagnosticul infecției este în primul rând clinic și nu microbiologic. Prezența semnelor sistemice de infecție, a secreției purulente sau a cel puțin a două semne locale de inflamație (roșeață, căldură, tumefiere, durere), sunt criteriile suficiente pentru a diagnostica infectarea unei plăgi (99). Atât ischemia (în primul rând) cât și neuropatia diabetică pot să atenueze intensitatea semnelor locale de infecție.

Criteriile majore în evaluarea severității infecției sunt profunzimea ulcerației, perfuzia sanguină și simptomele/semnele sistemice de infecție. Evaluarea severității infecției este necesară în luarea deciziilor privind

antibioticul/antibioticele necesare, calea de administrare și necesitatea sau nu a spitalizării (100).

În general infecțiile acute la pacienți netratați anterior cu antibiotice sunt produse de coci gram-pozitivi. Infecțiile profunde, recent tratate cu antibiotice, la pacienți cu alte tare, sunt de obicei polimicrobiene și implică bacterii gram-negative și anaerobe.

Culturile din plagă sunt necesare pentru majoritatea infecțiilor, însă nu aduc informații în cazul celulitelor sau a ulcerațiilor neinfectate. Hemoculturile sunt necesare în infecțiile severe, iar însămânțarea unor fragmente de os este necesară pentru diagnosticul și tratamentul osteomielitelor.

Recoltarea pe tampon poate produce rezultate derutante și se va face numai după debridarea și toaleta ulcerației. Mult mai utile sunt materialele recoltate prin chiuretarea bazei ulcerației sau prin aspirație cu seringă. Transportul și însămânțarea rapidă a probelor au o importanță majoră. Efectuarea unei colorații Gram poate fi foarte utilă.

Osteomielita se produce aproape întotdeauna prin contiguitate. Din acest motiv manevra de diagnostic cea mai la îndemână și cu o bună valoare predictivă este explorarea ulcerației cu un instrument bont (probing to bone) și dacă se simte planul osos osteomielita este foarte probabilă (99). Biopsia osoasă și analiza histologică sunt criteriul „de aur” pentru diagnostic. Radiografia are o sensibilitate și o specificitate mică însă acestea cresc atunci când se compară mai multe radiografii în dinamică. Scintigrafia osoasă cu leucocite marcate și rezonanța magnetică nucleară au o bună sensibilitate și specificitate dar au o accesibilitate încă redusă.

3.4. Stadializarea riscului pentru ulcerații și amputații.

Gradarea riscului pentru ulcerări ale picioarelor, deși foarte necesară pentru elaborarea și uniformizarea strategiilor, se bazează mai puțin pe studii sistematice și astfel, mai multe propuneri de stadializare, au fost rezultatul consensului specialiștilor. În tabelele de mai jos sunt redată câteva dintre aceste propuneri. Practic toate acestea includ factorii majori de risc adică polineuropatia periferică, arteriopatia, deformările picioarelor, semnele de presiune plantară crescută și istoricul de ulcerări.

Tabelul 3. 6 Categoriile de risc pentru piciorul fara leziuni. Coleman W.C., 1988 (cit. de 101).

Sensibilitatea* protectivă		Ulcer anterioare	Deformări ale piciorului
0	da	nu	da/nu
1	nu	nu	nu
2	nu	da	nu
3	nu	da/nu	da

* evaluată cu monofilamentul Semmes-Weinstein 5.07

** dacă pacientul are arteriopatie cronică obliterantă trece în categoria imediat mai mare 5.07

Tabelul 3.7. Clasificarea Sims, Cavanagh, Ulbretch, 1988 (cit. de 102)

Categoria	Definirea
0	sensibilitatea intactă
1	pierderea sensibilității protectivă (PSP)
2	PSP + deformări ale piciorului sau creșterea presiunii plantare
3	PSP + ulcere anterioare
4	PSP + ulcere anterioare + deformări ale picioarelor sau creșterea presiunii plantare
5	fracturi neuropate

* monofilament

Tabelul 3.8. Clasificarea Uccioli L., Monticone G., Menzinger G. 1992 (103) (cu recomandări de intervenție)

Nivelul de risc**Tipul de intervenție****Categoria 0**

-sensibilitatea adecvată	-control într-un ambulator
-fără ulcere plantare	profilat, annual
-pot fi deformări ale picioarelor	-educație, inclusiv
-există o suferință care poate produce pierderea sensibilității (diabetul)	în alegerea pantofilor

Categoria 1

-nu are sensibilitate periferică	-încălțăminte adecvată
adecvată	-ciorapi adecvați
-fără ulcere plantare	-control in ambulator
-fără deformări ale picioarelor	profilat, bianual

Categoria 2

-nu are sensibilitate periferică	-control podologic la 3 luni
adecvată	
-fără ulcere plantare în antecedente	-ciorapi speciali
-are deformări ale picioarelor	-încălțăminte adecvată

Tabelul 3.8. Clasificare Brill R.L. si col. (71)

GRADUL**FACTORII DE RISC**

0	- fără factori de risc
1	- deformări ale picioarelor - păstrarea sensibilității protective*
2	- pierderea sensibilității protective - antecedente de ulcer plantar - cu sau fără deformări ale picioarelor

* monofilament

Trecând în revistă toate clasificările de mai sus, se poate afirma pe de o parte, că există în continuare opinii diferite asupra modului de ierarhizare a riscului dar și că, pe de altă parte, cel puțin trei elemente sunt comune și anume, pierderea sensibilității protective, deformările picioarelor și antecedentele de ulcer plantar. Fiecare dintre acestea reprezintă un factor de risc important, iar asocierea lor amplifică considerabil riscul.

În Consensul Internațional asupra Piciorului Diabetic (15) este recomandată stratificarea riscului în patru grade: gradul 0, fără neuropatie, gradul 1, cu neuropatie senzitivă (pierderea sensibilității protective), gradul 2, în care alături de neuropatie sunt prezente și arteriopatia și/sau deformările picioarelor și gradul 3 care include pacienții cu ulcerații în antecedente. Se recomandă ca pacienții fără risc să fie evaluați anual, cei din gradul 1 bianual, cei incluși în gradul 2 trimestrial, iar cei din gradul 3 lunar (tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Stratificarea riscului recomandată de Consensul Internațional asupra Piciorului Diabetic.

Categoria de risc	Criteriile
0	Fără neuropatie
1	Neuropatie prezentă
2	Neuropatie, ACOD și/sau deformări ale picioarelor
3	Antecedente de ulcerații sau amputații

4. Ulcerațiile picioarelor la pacienții cu diabet. Descriere și clasificare

Dacă în strategia screening-ului pentru piciorul diabetic căutarea și recunoașterea factorilor de risc mai sus amintiți poate constitui profilaxia primară a ulcerațiilor (sau secundară, dacă cea primară se referă la prevenirea factorilor de risc), tratamentul corect al leziunilor constituite, reprezintă actul profilactic major al amputațiilor. Atitudinea activă este absolut necesară și în această situație, din moment ce nu sunt rare cazurile în care leziunile evidente sunt neglijate de către pacient din cauza pierderii sensibilității.

Odată constatată leziunea, este de importanță majoră recunoașterea preponderenței factorilor majori cauzatori, respectiv a neuropatiei, ischemiei și a infecției. Din acest punct de vedere ulcerațiile pot fi clasificate în (104):

a) ulcerațiile intrinseci : produse de traumatisme obișnuite (mersul) la nivelul unui picior insensibil și anhidrotic cu o distribuție dezechilibrată a presiunilor plantare și cu o mobilitate articulară limitată. Autoliza informativă la nivelul țesutului hiperkeratotic este substratul histologic al hematoamelor subkeratice și apoi a ulcerației. Flora microbiană "încăstrată" în fisurile calusului poate apoi complica acest tablou.

b) ulcerațiile extrinseci:

- traumatismul produs de un pantof nou, prea strâmt, neperceput de piciorul diabetic. Presiunea exercitată extrinsec realizează zone ischemice la nivelul piciorului chiar în condițiile unei bune circulații

în vasele mari, zone care sunt sediul viitoarelor ulcere produse prin necroză ischemică;

- un corp străin rămas în pantof, prin presiunea exercitată pe suprafețe mici și insensibile poate produce ulcerarea directă, mecanică;

- insensibilitatea termică poate produce ulcerări extinse la acțiunea directă a căldurii exagerate.

Una dintre cele mai frecvent folosite și, conform unei expresii greu traducibile, “time honored”, este clasificarea Wagner Meggit (105):

- Gradul 0 : piele intactă, fără leziuni. Pot exista diverse deformări ale piciorului (inclusiv osteoartropatie Charcot).
- Gradul 1 : ulcere superficiale. Proeminențele osoase pot sau nu să fie prezente.
- Gradul 2 : ulcerul pătrunde până la nivelul tendoanelor oaselor sau articulațiilor. Include practic toate ulcerele mai profunde decât gradul 1.
- Gradul 3 : ulcere profunde cu osteomielită, pioartroze, abcese plantare, infecții ale tendoanelor și tecilor acestora.
- Gradul 4 : prezența gangrenei la nivelul degetelor sau plantei cu eventuală celulită adiacentă.
- Gradul 5 : gangrena interesează tot piciorul astfel încât procedurile locale nu mai sunt operante, fiind necesară o amputație mai înaltă.

Avantajul recunoscut al acestei clasificări este simplitatea, dar i se reproșează imprecizia (1). Încadrarea în gradul 0, fără soluții de continuitate ale tegumentului, poate să însemne însă calusuri exuberante, vezicule sau chiar ischemie critică. Pe de altă parte, o leziune de gradul 3 poate să însemne fie o osteomielită la un picior bine perfuzat cu un risc

scăzut la amputație, fie o celulită supurativă la un picior ischemic, la care amputația este foarte probabilă.

Clasificarea propusă de Gibbson GW. și col. (cit. de 106) este chiar și mai simplă, împărțind leziunile în ușoare, moderate și severe, însă imprecizia ei este evidentă. Clasificările propuse de Harkless LB și Jones EW (cit. de 106) sunt asemănătoare cu cea a lui Wagner- Meggit , introducând însă subcategorii pentru prezența sau nu a ischemiei.

Limitele clasificărilor mai sus amintite pot fi surmontate de o descriere detaliată, cursivă a leziunilor (localizare, dimensiuni măsurate, aspect, culoare, chiar miros), care poate fi sau nu însoțită de desene.

O clasificare cu evidente elemente descriptive și chiar de patogeneză este clasificarea Nottingham (1):

A. Infecția

1. Celulită
2. Osteomielită

B. Ischemia

1. Ischemie simptomatică fără ulcerare
2. Leziune superficială nedureroasă
3. Gangrenă
4. Leziuni ischemice persistente
5. Ulcer ischemic al calcâiului
6. Vezicule;

C. Neuropatia

1. Ulcer înconjurat de calus pe o zonă de presiune crescută ;
2. Ulcer neuropatic al calcâiului;
3. Ulcer produs de o trauma neremarcată;
4. Osteotarpotia Charcot evolutivă.

Ținând cont de faptul că multe leziuni sunt mixte, se recomandă încadrarea în categoria care impune tratamentul imediat. Astfel,

osteomielita va fi incadrata la capitolul infectie pentru ca tratamentul antibiotic este o urgență imediată, iar o ulceratie chiar superficială plantară, la un picior neuropat și ischemic, va fi clasificată ca ischemică, pentru că investigarea angiologică este prima prioritate.

O clasificare recentă (tabelul 4.1) a leziunilor picioarelor la pacienții cu diabet și care are avantajul de a fi fost validată din punct de vedere al riscului pentru amputații și care ia în considerare pe lângă profunzimea leziunii și factorii agravanți recunoscuți, respectiv infecția și ischemia periferică este cea propusă de grupul de cercetători de la Texas University (107) (foto 14, 15, 16, 17, 18).

Tabelul 4.1. Clasificarea Texas University a leziunilor picioarelor la pacienții cu diabet.

GRADUL

Stadiul	0	I	II	III
A	Leziuni pre sau post ulcerative complet epitelizate 0%	Leziuni superficiale care nu interesează tendoane, capsule sau oase 0%	Ulceratii care penetrează la nivelul tendoanelor sau capsulelor 0%	Ulceratii care penetrează la nivelul oaselor sau articulațiilor 0%
B Infecție	Infecție prezentă 12,5%	Infecție prezentă 8,5%	Infecție prezentă 28,6%	Infecție prezentă 92%
C ischemie	Ischemie prezentă 25,0%	Ischemie prezentă 20%	Ischemie prezentă 25,0%	Ischemie prezentă 100%
D infecție +	Infecție și ischemie prezente 50,0%	Infecție și ischemie prezente 50,0%	Infecție și ischemie prezente 100%	Infecție și ischemie prezente 100%

ischemie				
----------	--	--	--	--

Procentele reprezintă incidența amputațiilor pentru fiecare categorie de leziuni.

În 2003, cu ocazia celui de al IV-lea Simpozion Internațional „Picioarul Diabetic”, a fost lansată propunerea de clasificare a ulcerațiilor pentru scopuri de cercetare (108). Conform acestui document ulcerația este definită ca „o leziune în toată grosimea tegumentului, care pătrunde până la nivelul dermului, situată sub nivelul gleznei la un pacient cu diabet”. Din acest punct de vedere această clasificare include și necroza cutanată și gangrena însă nu include veziculele și micozele cutanate. Gangrena este definită ca o necroză continuă a tegumentului și a structurilor subiacente (mușchi, tendoane, articulații sau oase). Având în vedere această definiție (în care gangrena este definită ca o necroză...), precum și faptul că folosirea acestui termen este generatoare de anxietate pentru pacient și demobilizare și resemnare pentru medic, consider că acest termen este „uzat istoric” și utilizarea lui nu mai are nici o justificare.

În acest sistem de clasificare sunt folosite cinci criterii de evaluare, care în limba engleză produc acronimul PEDIS (perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, sensation). Pentru fiecare criteriu există un sistem de gradare:

- Perfuzia
 - Gradul 1- fără simptome sau semne de ACO (pulsuri palpabile sau IGB 0,9-1,1 sau indice haluce/braț > 0,6 sau presiune transcutanată a O₂> 60 mmHg).
 - Gradul 2 – simptome sau semne de ACO dar fara ischemie critică (claudicație intermitentă sau IGB < 0,9 dar cu o presiune la nivelul arterelor gambei > 50 mm Hg sau indice haluce/braț < 0,6 dar cu o presiune la nivelul halucelui > 30 mm Hg sau

presiune transcutanată a O₂ 30-60 mm Hg sau alte anomalii la explorarea neinvazivă compatibile cu ACO).

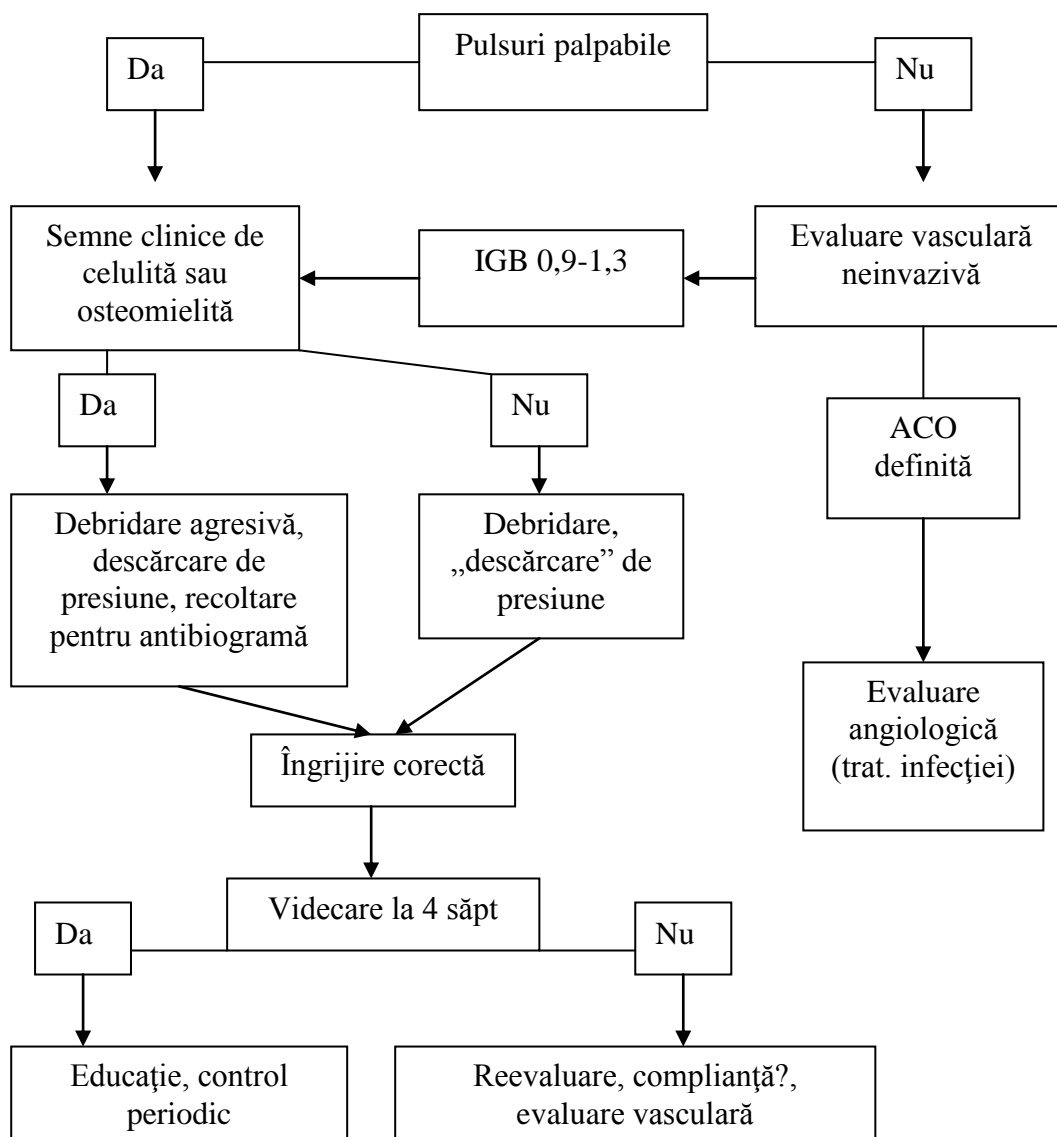
- Gradul 3 – ischemie critică (presiune sistolică la arterele gambei < 50 mm Hg sau presiune sistolică la nivelul halucelui < 30 mm Hg) (foto 19).
- Suprafața/mărimea se va măsura în cm după debridare și va fi calculată fie prin înmulțirea diametrului mare cu cel mic fie prin planimetrie.
- Profunzimea
 - Gradul 1 – ulcerație superficială (dar în toată grosimea tegumentului) care nu pătrunde în structuri mai profunde decât dermul).
 - Gradul 2 – ulcerație profundă (care pătrunde în țesutul subcutanat, interesând fascia, mușchi sau tendoane). Dacă o ulcerație superficială este însoțită de semne de infecție a țesutului subcutanat va fi considerată ca profundă.
 - Gradul 3 – interesarea tuturor straturilor anatomice inclusiv oase și/sau articulații.
- Infecția
 - Gradul 1 – fără simptome sau semne de infecție.
 - Gradul 2 – infecția interesează numai tegumentul și țesutul subcutanat (fără interesarea țesuturilor profunde și fără semne sistemice). Este necesară prezența a cel puțin două dintre următoarele criterii: tumefiere și indurație locală, eritem de 0,5-2 cm perilezional, sensibilitate locală sau durere, căldură locală, secreție purulentă. Este necesară excluderea altor cauze de inflamație locală (traumatisme, gută, neuro-artropatie Charcot, fracturi, tromboze, stază venoasă).
 - Gradul 3 – Eritem mai mare de 2 cm împreună cu oricare dintre criteriile de mai sus (tumefiere, sensibilitate, căldură,

secreție) sau infecție interesând structurile mai profunde decât tegumentul și țesutul subcutanat sau abcese, osteomielită, artrite septice, fasciite (foto 20), dar fără semne sistemice de infecție.

- Gradul 4 – orice infecție la nivelul piciorului însoțită de cel puțin două dintre următoarele semne de răspuns inflamator sistemic: temperatura > 38 sau < 36 °C, sau frecvență cardiacă > 90 /min sau frecvență respiratorie > 20 /min sau PaCO₂ < 32 mm Hg sau leucocite > 12000 sau < 4000 /mm³ sau mai mult de 10% forme tinere (imature).
- Sensibilitatea
 - Gradul 1 - fără pierderea sensibilității protective la piciorul afectat.
 - Gradul 2 - sensibilitatea protectivă pierdută. Evaluarea se face sau cu monofilamentul de 10g (lipsa sensibilității în două puncte din trei pe fața plantară) sau cu diapazonul calibrat sau biotesiometul ($> 25V$).

Într-un articol recent din seria „clinical practice” din New England Journal of Medicine (109) se propune un algoritm relativ simplu pentru evaluarea ulcerărilor la pacienții cu diabet, pe baza căruia se pot face și indicațiile de tratament (fig. 4.1.).

Fig 4.1. Plan de management al ulcerărilor „neamenințătoare de picior” la pacienții cu diabet și neuropatie (109).



Probabil că cea mai recentă propunere de evaluare și management a așa ziselor „complicații acute ale picioarelor datorate diabetului” aparține unui grup multidisciplinar de autori australieni (110). Acesta se dorește a fi un ghid bazat pe evidențe și se adresează pacienților internați (anexa 2). Autorii au identificat în bazele de date cercetate 266 de articole având ca subiect complicații ale picioarelor la pacienții cu diabet, dintre care au selectat, având ca și criterii corectitudinea metodologiei și relevanța clinică, 126. Au folosit un sistem de gradare a evidențelor și au elaborat un sistem original de codificare, bazat pe prima literă a patru dintre factorii majori implicați, NVUI (Neuropathy, Vascular compromise,

Ulceration, Infection). Cred că, din păcate, acest sistem de evaluare tocmai datorită faptului că se dorește exhaustiv, este relativ greoi (mai ales pentru nespecialiști).

În anexele 3 și 4 sunt redate două „checklist” propuse de „National Association of Diabetes Centers. Australian Podiatry Council” (2004) și respectiv de „The Wound Care Center, USA” (1996), care pot fi utile pentru practica clinică, iar în anexa 5 un algoritm de evaluare și management al ulcerațiilor recomandat de „American College of Foot and Ankle Surgeons” (2000).

5. Principii de tratament

Având în vedere multidisciplinaritatea pe care o implică management-ul piciorului diabetic, am considerat ca firească abordarea tratamentului doar la nivel de principii, detaliile revenind unor specialități de sine stătătoare cum sunt chirurgia, neurologia, ortopedia bolile infecțioase ș.a.

5.1. Tratamentul factorilor de risc.

5.1.1. Educația terapeutică.

Educația terapeutică reprezintă o componentă fundamentală în tratamentul diabetului zaharat. Concepte cum sunt “autocontrolul și autoîngrijirea”, “împuternicirea pacientului (empowerment)”, “educația centrată pe pacient”, precum și transpunerea în practica clinică a remarcabilelor progrese făcute în psihologie (care de altfel au consacrat psihologul ca un membru important al echipei de îngrijire), au marcat fundamental management-ul diabetului în ultimele două decenii. Pierderea sensibilității termice și algice și de fapt pierderea așa numitei sensibilități protective a picioarelor și vulnerabilitatea lor la traume minore, habituale, inaparente, cum sunt pantoful și ciorapii nepotriviți, umblatul desculți în casă sau pe o plajă, pe de o parte și nerecunoașterea la timp a unei leziuni pe de altă parte, reprezintă caracteristicile majore ale piciorului diabetic.

Educația terapeutică a pacienților cu diabet pentru îngrijirea picioarelor se face la descoperirea diabetului, apoi anual sau mai frecvent dacă este necesar și coprinde câteva „mesaje cheie” (111):

- Cu cât mai mult învățați despre picioarele d-voastră, cu atât mai mult veți fi pregătit să evitați probleme în viitor.
- Evaluarea anuală a picioarelor trebuie să facă parte din programul de îngrijire al diabetului d-voastră.
- Trebuie să știți să vă examinați și să vă îngrijiți picioarele zilnic.

De aceeași importanță sunt și următoarele „mesaje cheie” pentru cei care acordă îngrijirea pacienților cu diabet:

- Pacienților considerați a fi la risc crescut pentru complicații ale picioarelor li se alocă maximum din resursele pentru educație.
- Problemele picioarelor trebuie identificate cât mai precoce și tratate prompt de către o echipă special antrenată în piciorul diabetic.

- Educația trebuie să fie simplă, să abordeze aspecte relevante, să fie consistentă și repetată.

Nu în ultimul rând, factorilor de decizie din domeniul asistenței medicale și politicienilor, li se adresează următoarele mesaje:

- Îngrijirea și educația eficiente a pacienților cu diabet ameliorează starea lor de sănătate și reduce presiunea asupra bugetelor de sănătate.
- Educația este esențială pentru o autoîngrijire eficientă.
- Calitatea optimă a îngrijirii picioarelor se realizează printr-o autoîngrijire bine informată și oferită de o echipă multidisciplinară dedicată.

În educația pentru prevenirea problemelor picioarelor la pacienții cu diabet trebuie evitate abordările prea generale și neadaptate la nevoile individuale ale pacientului. Aceasta se poate realiza doar prin examinarea sistematică a picioarelor pacienților și stadializarea riscului. Dacă pentru pacienții cu risc minim (cu sensibilitatea și circulația integre și fără deformări semnificative) nu sunt necesare schimbări în stilul de viață ci doar evaluarea anuală a picioarelor, pentru pacienții cu risc crescut (cu neuropatie, picioare deformate sau ischemie periferică) educația trebuie să fie intensivă, individualizată și continuă, iar evaluările trebuie făcute bianual sau chiar trimestrial. La pacienții cu sensibilitatea protectivă pierdută educația se va focaliza pe deprinderea tehnicilor de autoîngrijire cum sunt inspecția zilnică a picioarelor (cu ajutorul unei oglinzi sau, dacă este necesar, cu ajutorul unui membru din familie), controlul atent (cu antebrațul) al temperaturii apei folosite pentru spălarea picioarelor. Având în vedere faptul că cele mai frecvente cauze ale problemelor sunt pantofii nepotrivii, tăierea incorectă a unghiilor, arsurile și umblatul prelungit sau alergarea, educația trebuie să conțină soluții pentru prevenirea acestora. În condițiile în care exercițiul fizic este recomandat tuturor pacienților cu diabet, cei cu factori de risc pentru leziuni ale picioarelor vor fi încurajați să practice exerciții care nu cresc semnificativ presiunea pe picior cum sunt înotul și ciclismul.

În educația pentru prevenirea leziunilor picioarelor se pot folosi toate mijloacele logistice la îndemână: broșuri, pliante, poster, fotografii (cu rezerve pentru pacienții cu un grad mai mare de aprehensiune), filme video, demonstrații practice de tăiere a unghiilor etc. Un astfel de exemplu este posterul și pliantul folosit în Centrul nostru (oferit de Reprezentața pentru România a firmei Worwag Pharma GmbH).

„Cele 10 porunci pentru piciorul diabetic”

1. Inspectați-vă zilnic picioarele; folosiți o oglindă sau rugați o altă persoană să vă ajute.

2. Spălați-vă zilnic picioarele cu grijă.
3. Stergeți-vă picioarele cu atenție; nu lăsați umed spațiul dintre degete. Umezeala favorizează apariția micozelor.
4. Aplicați pe picioare creme hidratante pentru îngrijirea pielii; pe pielea uscată apar fisuri și în felul acesta se produc infecții.
5. Unghiile trebuie tăiate drept, nu prea scurt. Folosiți pile pentru a nu avea colțuri ascuțite.
6. Folosiți numai încălțăminte adecvată, niciodată cu barete. Pantofii noi se vor purta progresiv pentru acomodare.
7. Nu umblați desculț sau doar cu ciorapi.
8. Folosiți ciorapi care absorb transpirația, care permit picioarelor să se aerisească și să se mențină uscate.
9. Senzația de picioare reci dispare doar prin tratament adecvat, prescris de medic, și nicidecum prin încălzirea lor cu sticle, cărămizi sau apropierea de foc. Acestea pot provoca arsuri grave.
10. Adresați-vă imediat medicului: dacă apar dureri în picioare sau din contră dacă remarcați că și-au pierdut sensibilitatea; dacă apar deformări, vezicule, ulcerații, fisuri, roseață, hemoragii sau atrofii musculare la nivelul picioarelor

Evaluarea eficienței educației s-a dovedit însă a fi, pe de o parte, dificilă (în majoritatea studiilor au fost necesare și alte intervenții alături de educație), iar pe de altă parte rezultatele nu au fost pe măsura așteptărilor. În tabelul 5.1 sunt redată rezultatele mai multor studii care au evaluat rezultatele mai multor protocoale de educație.

Tabelul 5.1. Studii care au evaluat eficiența educației în piciorul diabetic (67).

Autorul/anul	Intervenția	Rezultatele
Retting/1986	12 ședințe de educație la domiciliu (dieta, autocontrolul, tratamentul, îngrijirea picioarelor)	La 6 luni - cunoștințe despre îngrijirea picioarelor, scor $p=0.001^*$ - Deprinderi despre îngrijirea picioarelor scor $p=NS$
Bloomgarden/1987	9 ședințe de educație (aspecte generale și îngrijirea picioarelor, 1.6 ani)	Evaluare la 18 luni - cunoștințe, scor $p=0.007$ - comportament, scor $p=0.01$

Barth/1991	4 săpt, sesiuni de 1.5-2 ore.	- leziuni ale picioarelor (minore și severe) p=NS Scoruri mai bune la o lună, dar nici o diferență la 6 luni.
Kruger/1992	Implicare activă, materiale de educație	Scorul pentru cunoștințe p=NS -Inspekția zilnică a picioarelor p=NS -Spălatul zilnic pe picioare p=NS -Tăierea unghiilor p=NS
Litzelman/1993	Implicare activă, reluare prin contacte telefonice și prin cărți poștale la 1 și 3 luni	Evaluarea la 1 an -Orice leziune de picior. OR = 0.65, p=0.15 -Examinarea picioarelor în timpul consultațiilor p<0.001 -Amputații 0.5% vs. 2.0% p=0.2

* comparațiile s-au făcut cu valorile inițiale; NS – ne semnificativ

Ceea ce este interesant este că într-un singur studiu (112) educația a fost evaluată ca singura intervenție, studiul fiind randomizat și implicând pacienți cu risc înalt. La grupul de control s-a făcut „educația standard”, iar la grupul activ s-a făcut o singură ședință de o oră în timpul căreia au fost proiectate diapozitive cu imagini despre ulcerații și amputații, iar pacienților le fost dat un pliant cu instrucțiuni. La doi ani, la grupul activ incidența ulcerațiilor a fost de trei ori mai mică ($p < 0,005$) și la fel a amputațiilor ($p < 0,0025$).

Pe baza unei evaluări sistematice s-a constatat că 71% dintre pacienții cu risc crescut au o vedere slabă, iar 39% dintre pacienții în vârstă nu-și pot atinge degetele de la picioare (113).

5.1.2. Tratamentul neuropatiei diabetice.

Se poate spune că tratamentul polineuropatiei diabetice periferice (PDP), cea mai frecventă manifestare a neuropatiei diabetice, nu este, la ora actuală, satisfăcător pentru pacienți, practicieni și cercetători. O abordare

terapeutică eficientă ar trebui să însemne, pe de o parte, reducerea/dispariția simptomelor (care interferează cu calitatea vieții) și, pe de altă parte, reducerea/dispariția riscului pentru ulcerații/amputații. Atunci când sunt analizate studiile care susțin fie intervenții terapeutice bazate pe argumente fiziopatologice (inhibitorii de aldooz-reductază), fie frecvent folosite de-a lungul timpului (vitamine din grupul B, antialgice-antiinflamatorii), rezultatele sunt în mod surprinzător contradictorii (67). Este necesară însă menționarea benfotiaminei, un derivat al tiaminei (vitamina B₁), care este mult mai liposolubilă decât aceasta și având astfel o absorbție și o penetranță în țesutul nervos mult mai bune. Benfotiamina este de mai mulți ani folosită în tratamentul neuropatiilor dureroase, cum sunt neuropatia diabetică și cea alcoolică (mai ales în Germania și Europa de Est). Studiile recente ale lui Brownlee M au demonstrat un efect pozitiv al benfotiaminei asupra metabolismului intracelular al glucozei, prin creșterea activității transketolazei și reducerea astfel a ratei de formare a produșilor de glicare avansată. Acest efect specific benfotiaminei ar putea fi un argument pentru indicația ei în prevenirea tuturor complicațiilor cronice ale diabetului, dacă studiile ulterioare vor aduce noi confirmări.

În ceea ce privește tratamentul PDP având ca scop reducerea riscului pentru ulcerații/amputații, există evidențele lipsesc.

În abordarea PDP simptomatice este necesară parcurgerea câtorva etape importante (71):

1. Excluderea altor cauze de polineuropatie periferică.
 - boli maligne (ex carcinomul bronhogenic);
 - cauze metabolice;
 - toxice (alcoolul);
 - boli infecțioase (ex SIDA);
 - efecte adverse ale unor medicamente (ex izoniazida, vinka, chimioterapice, tratamentul HIV);
2. Se vor oferi explicații, susținere și sfaturi practice (ex importanța echilibrului glicemic, prevenirea leziunilor picioarelor, suporturi pentru așternuturi la cei cu hiperestezie cutanată).
3. Evaluarea echilibrului glicemic.
4. Optimizarea ecilibrului glicemic.
5. Stabilirea planului de terapie specifică.

Dacă în ceea ce privește tratamentul formelor simptomatice de ND acesta este în primul rând farmacologic și presupune în manevrarea corectă a unor medicamente cu efect antialgic, management-ul formelor asimptomatice se bazează mai ales pe metode nefarmacologice și anume: educație terapeutică specifică și screening continuu. Evident, cele două abordări nu se exclud reciproc ci se completează una pe cealaltă. Tratamentul „de fond”, atât profilactic cât și curativ, a PDP, ca și al celorlalte complicații cronice ale diabetului, este echilibrarea metabolică

optimă și continuă. Cele două mari studii prospective și randomizate, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (114) pentru tipul 1 și UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Trial) (115) pentru tipul 2, au produs dovezi clare pentru această afirmație. După aceste două studii, orice efort (din partea medicilor și a pacienților) pentru atingerea obiectivelor glicemice optime („treat to target”) a devenit complet justificat. Din păcate efectul restabilirii echilibrului glicemic asupra simptomelor PDP se instalează cu o latență care variază între câteva săptămâni și chiar 8-12 luni, deci de cele mai multe ori un tratament specific este necesar.

De-a lungul timpului au fost propuse și folosite numeroase abordări terapeutice „specifice” Una dintre ele care a făcut „carieră” în țara noastră a fost (și probabil încă unii o mai folosesc) „cura de B-uri”. Complexitatea mecanismelor care intervin în producerea durerilor, paresteziilor, disesteziilor și a celorlalte simptome din PDP explică de ce la ora actuală sunt studiate și folosite medicamente din grupe terapeutice foarte diverse: antialgice-antiinflamatorii, antidepresive, anticonvulsivante, antiaritmice, antioxidante, inhibitori de aldoz-reductază, topice etc. O enumerare (probabil incompletă) a acestora este (116):

- Anticonvulsivante
 - Carbamazepin
 - Acid valproic
 - Fenitoin
 - Gabapentin
 - Pregabalin
 - Lamotrigin
 - Zonisamid
- Antidepresive Triciclice
 - Amitriptilin
 - Desipramin
 - Imipramin
- Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
 - Citalopram
 - Paroxetin
 - Sertralin
 - Venlafaxin
- Xilina și mexiletinul
- Antagoniștii receptorilor NMDA
- Tramadol
- Capsaicin
- Isosorbid dinitrat (topic)
- Terapii bazate pe mecanisme patoogenetice

- Optimizarea controlului glicemic
- Inhibitorii de aldoz-reductază
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
- Acidul thioctic (Acidul alfa-lipoic)
- Inhibitorii protein-kinazei C
- Factori neurotrofici
 - Factorul de creștere al nervilor
 - Factorul neurotrofic derivat din creier
- Factorul de creștere vascular endotelial (VEGF)
- Inhibitorii de HMG-CoA reductază.

Deși folosirea inhibitorilor de aldoz-reductază se bazează pe mecanisme patogenetice bine studiate in vitro, studiile clinice randomizate nu au avut rezultate convingătoare, cel puțin până la ora actuală.

În tabelul 5.2 sunt redate dozele medii și frecvența efectelor secundare pentru câteva dintre medicamentele mai frecvent folosite.

Tabelul 5.2. Dozele medii și frecvența efectelor secundare pentru câteva dintre medicamentele mai frecvent folosite (71).

Clasa	Medicamentul	Doza (mg/zi)	Efecte secundare
Antidepresive tricyclice	Amitriptilin	25-150	++++
	Imipramin	25-150	++++
Inhibitori de recaptare a serotoninei	Paroxetin	40	+++
	Citalopram	40	+++
Anticonvulsivante	Gabapentin	900-1800	++
	Pregabalin	160-600	++
	Lamotrigin	200-400	++
	Carbamazepin	până la 800	+++
Antiaritmice	Mexiletin	până la 450	+++
Opioide	Tramadol	50-400	+++
	Oxycodon CR	10-60	++++

Un handicap important în evaluarea eficienței medicamentelor în tratamentul PDP este reprezentat de dificultatea extrapolării rezultatelor studiilor pe animale la om (tabelul 5.3) (117).

Tabelul 5.3. Compararea studiilor pre-clinice cu cele clinice cu medicamente pentru tratamentul PDP (117).

Medicamentul	Șoareci	Studii umane
Antidepresive triciclice	++	++
Blocante ale canalelor Na ⁺ : mexiletine, lidocaine, etc.	+/-	+/-
Opioide	+/-	+/- relativ ineficiente?
Blocante nespecifice ale canalelor Ca ²⁺ : verapamil, nifedipin, etc.	+/-	+/-
Blocante ale canalelor de Ca ²⁺ tip N: SNX-111 (Zincotide)	++	++
Blocante ale receptorilor NMDA	++	+/-
Anticonvulsivante:		
Carbamazepin	+/-	-
Felbamate	++	+/-
Gabapentin	++	++
Lamotrigin	++	+
Topiramat	++	?
Agoniști GABA A&B	-	-
Antiinflamatorii nesteroidiene, benzodiazepine, barbiturați	- (excepție 1 studiu w/baclofen)	-

O trecere în revistă a studiilor efectuate până în 1988 referitor la medicamentele utilizate în tratamentul simptomatic al PDP (118) a clasificat nivelul de evidență al medicamentelor folosite până la acea dată (și care se folosesc și la ora actuală) după cum urmează:

- evidențe clare
 - antidepresivele triciclice
- probabil eficiente

- morfina iv
- suport consistent
 - lidocaina iv și topic
 - carbamazepina
- date contradictorii
 - mexiletinul
 - fenitoinul
 - antiinflamatorile nesteroidiene și opioidele
 - capsaicina
- ineficiente
 - codeina, propranololul, lorazepamul, fentolamina.

În ultimul deceniu am asistat la pătrunderea în arsenalul terapeutic a PDP a antioxidantelor. Dintre acestea cele mai multe evidențe le-a adunat acidul alfa-lipoic. Au fost efectuate mai multe studii prospective, randomizate, placebo-controlate, iar recent au fost comunicate și rezultatele unei meta-analize a acestora. Toate acestea au demonstrat efecte semnificative statistic, comparativ cu placebo, asupra simptomelor PDP. Raportul bun risc/beneficiu se constituie într-un argument în plus pentru utilizarea preparatelor de acid alfa-lipoic. Acidul alfa-lipoic (acid tioctic) este un antioxidant natural aparținând complexului enzimatic al piruvat- și alfa-ketoacid-dehidrogenazei. Are efecte multiple, cum ar fi: ameliorarea fluxului sanguin endoneural prin inhibarea NO-sintetazei, normalizarea nivelului de glutatation și prevenirea activării factorului de transcripție NF-kB prin stress oxidativ (119). Cu toate că prima administrare de acid alfa-lipoic în tratamentul neuropatiei a fost făcută aproape acum o jumătate de secol (Bock et al, 1959), doar în ultimele două decenii s-au efectuat studii sistematice, iar studii randomizate și controlate doar în ultimii zece ani.

Studiul ALADIN (Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) a fost un studiu prospectiv, randomizat și placebo controlat desfășurat în 38 de unități ambulatorii din Germania (120). Au fost incluși 260 de pacienți cu diabet tip 2 cu simptome de PDP (reducerea sau absența reflexului ahilian, reducerea pragului de percepție la diverși stimuli și un scor pentru simptome). Tratamentul a constat în administrare zilnică a 100, 600 și 1200 mg/zi de acid alfa-lipoic prin injecții de 30 de minute, pe o perioadă de trei săptămâni. TSS (Scorul total al simptomelor) s-a ameliorat semnificativ din ziua 5 de tratament pentru cei cărora li s-au administrat 1200 și 600 mg/zi. DE asemenea, scorul pentru „picior amorțit” s-a ameliorat și el semnificativ iar acest efect a fost interpretat de autori ca fiind o reducere a riscului pentru leziuni ale picioarelor. Eficacitatea a fost evaluată utilizând și „opinia medicului”. S-au considerat ca foarte eficiente dozele de 1200 mg/zi la 61.5% dintre pacienți, și dozele de 600 mg/zi la 76.2% dintre pacienți. S-au constatat

efecte adverse ușoare și moderate la 32.6% dintre pacienții tratați cu 1200 mg/zi, la 18.2% dintre cei tratați cu 600 mg/zi, la 13.6% dintre cei tratați cu 100 mg/zi și la 20.7% dintre cei din grupul placebo.

Studiul ALADIN II a fost, de asemenea, un studiu randomizat, placebo-controlat care a evaluat eficacitatea administrării orale pe termen lung (2 ani) a 600 și 1200 mg/zi de acid alfa-lipoic (121). Pacienții înrolați aveau diabet tip 1 și 2, cu simptome PDP și modificări electrofiziologice. Deși s-a înregistrat o ameliorare a simptomelor diferențele față de placebo nu au atins pragul semnificației statistice. Acest fapt a fost atribuit mării variabilități a înregistrărilor între centre. Un grup de investigatori independenți care a evaluat un sub-grup de pacienți au observat o ameliorare semnificativă a parametrilor electrofiziologici la grupul activ.

În studiul ALADIN III (122) au fost înrolați 509 pacienți cu diabet tip 2 și au fost randomizați în tratament de 3 săptămâni fie cu 600 mg/zi de acid alfa-lipoic urmat de 6 luni de administrare orală a 1800 mg/zi, fie placebo. Tendința de ameliorare a simptomatologiei nu a atins semnificația statistică, probabil datorită ratei înalte de reponenți din grupul placebo (mai mare decât în alte studii), dar s-a constatat o ameliorare semnificativă a scorului pentru handicap prin neuropatie, probabil cu un bun impact asupra riscului de leziuni ale picioarelor.

Studiul SYDNEY a fost un studiu monocentric (Moscova) randomizat, dublu-orb și placebo-controlat. Au fost înrolați 120 de pacienți cu diabet tip 1 și 2, cu PDP stadiu 2 cărora li s-au administrat 14 perfuzii cu 600 mg/zi de acid alfa-lipoic timp de 3 săptămâni (123). Scorul total al simptomelor s-a ameliorat semnificativ scăzând cu 6 puncte (pe o scară de la 0 la 15). Scorul de handicap prin neuropatie și timpul de latență distală pentru nervul sural, s-au ameliorat de asemenea. În acest studiu, la grupul tratat activ, HbA1c a scăzut cu 0.22% în comparație cu o scădere de 0.12% din grupul placebo.

În studiul OPRIL (Pilot Oral) au fost randomizați 24 de pacienți cu diabet tip 2 pentru administrarea de 1800 mg/zi de acid alfa-lipoic sau placebo. Scorul total al simptomelor și scorul de handicap prin neuropatie s-a ameliorat semnificativ iar frecvența efectelor adverse a fost aceeași în ambele grupuri (124).

Studiul NATHAN II (Neurologic Evaluation of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy) este un studiu multicentric (33 de centre în SUA, Canada și Europa), randomizat, placebo-controlat, în curs de desfășurare (125). Au fost incluși 241 de pacienți în grupul activ și 236 în grupul placebo. Obiectivele primare sunt scorul de handicap prin neuropatie și scorul total al simptomelor. Scorul total al simptomelor la grupul activ s-a ameliorat cu aprox. 25% în comparație cu grupul placebo.

În țara noastră, un grup de la Centrul de Diabet Timișoara (126) a efectuat un studiu prospectiv deschis înrolând 26 de pacienți cu diabet tip 2,

căroră li s-a administrat ac alfa-lipoic (Thiogamma^R), 600 mg/zi în 14 perfuzii. Evaluările s-au făcut inițial și după 3 luni. S-a observat remisia completă a simptomatologiei la 77.6% dintre pacienți, iar viteza de conducere nervoasă a crescut semnificativ de la 36.8 m/s la 41.3 m/s . Aceste efecte au fost analizate prin regresie multivariată și s-a constatat că nu pot fi atribuite ameliorării echilibrului glicemic. Un al doilea studiu efectuat în țara noastră (125), a evaluat comparativ la 10 pacienți cu PDP și 12 subiecți sănătoși nivelul stresului oxidativ prin dozarea nivelului ceruloplasminei în plasmă și a peroxizilor lipidici, exprimat prin generarea de malondialdehidă (MDA). Pacienții cu PDP au primit 600 mg/zi Thiogamma în perfuzie timp de 10 zile, și apoi 600 mg/zi oral timp de 50 de zile. La evaluarea inițială nivelul ceruloplasminei și MDA a fost semnificativ mai mare la pacienții cu diabet. După tratament, ambii parametri au scăzut semnificativ, susținând efectul favorabil al acidului alfa-lipoic asupra stress-ului oxidativ. Meta-analiza studiilor cu acid alfa-lipoic (125) este sintetizată în tabelul 5.4 și figurile 5.1 și 5.2.

Tabelul 5.4. Caracteristicile pacienților incluși în meta-analiză.

	Acid α -Lipoic nr(%)	Placebo nr(%)
nr	716	542
Sex(M/F)	367(51,3)/349(48,7)	286(52,8)/256(47,2)
Vârsta (ani)	56,3 \pm 8,3	56,9 \pm 7,8
IMC (kg/m ²)	29,3 \pm 5,2	30,1 \pm 5,5
Tip de diabet 1/ 2	58(8,1)/658(91,9)	45(8,3)/497(91,7)
Durata diabetului (luni)	131(72-104)	137(72-204)
Durata neuropatiei (luni)	29,1(12-60)	31,5(14,4-61)
HbA1c (%)	8,8 \pm 1,9	8,9 \pm 1,9
Tratați cu insulină	453(63,3)	321(59,2)
Fumători	106(14,8)	81(15,0)
Retinopatie	277(38,8)	218(40,2)
Nefropatie	116(16,2)	75(13,8)
Total Symptom Score	8,1 \pm 2,9	8,0 \pm 3,0
Neuropathy Impairment Score	20,0(13,0-28,0)	19,0(10,5-28,0)

Fig 5.1. Diferența relativă a Total Symptoms Score (TSS) și a patru simptome, în rezultatele agregate a studiilor analizate.

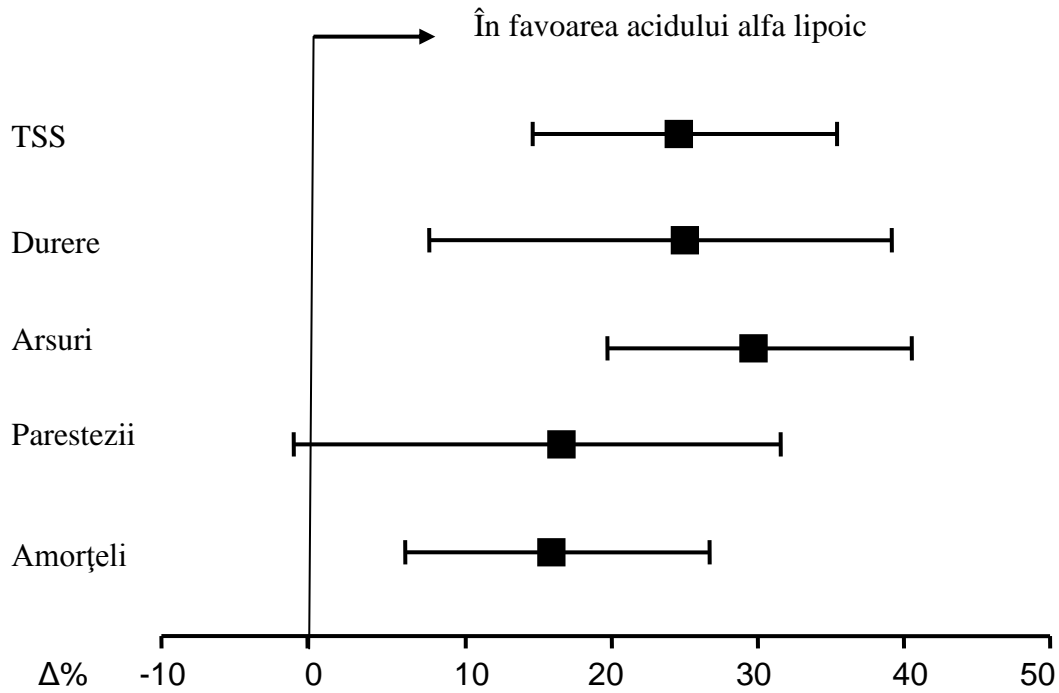
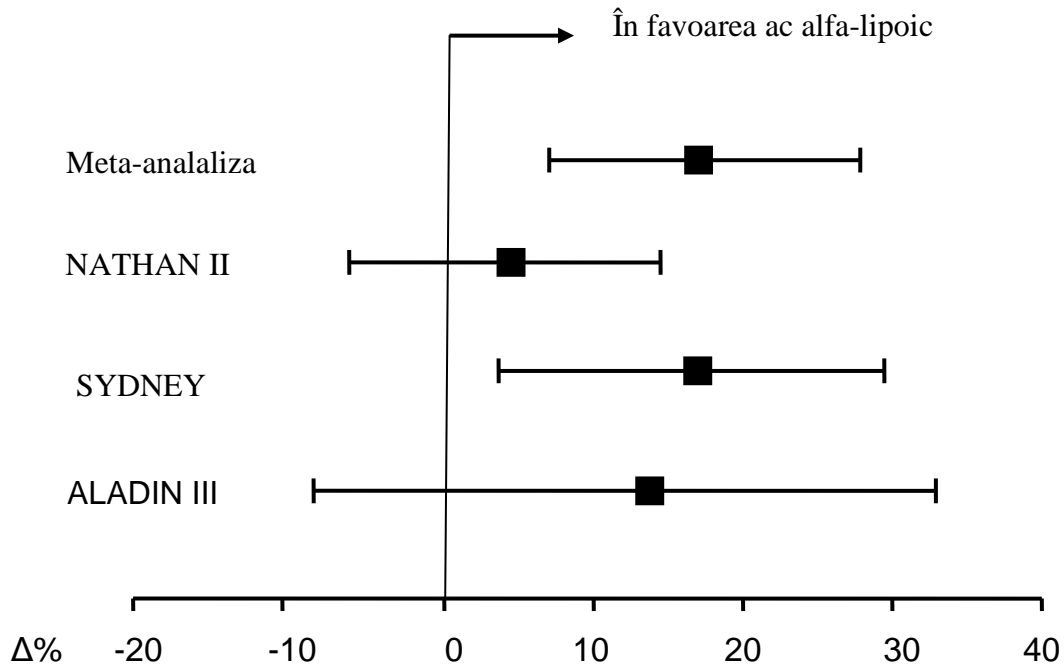


Fig 5.2. Diferența relativă a Neuropathy Impairment Score, între ac alfa-lipoic și placebo în studiile analizate.



$$\Delta\% = (1 - \text{raportul mediilor geometrice}) \times 100$$

În ultimii ani a fost tot mai frecvent folosit în tratamentul durerii neuropate gabapentin-ul (mai ales în SUA și Europa de Vest), un anticonvulsivant cunoscut de mai demult. Într-un studiu, randomizat, dublu orb și controlat cu placebo, s-a constatat o ameliorare semnificativă a scorului simptomelor și a calității vieții (chestionarul McGill)

comparativ cu grupul de control. Dozele eficiente au fost între 900 și 3600 mg/zi. Rata de răspuns terapeutic (reducerea cu 75-100% a simptomelor) a fost de patru ori mai mare la grupul activ. Efectele adverse cele mai frecvente au fost amețelile și somnolența, însă ambele cu o intensitate ușoară sau moderată (127).

Alte tehnici, nefarmacologice, folosite în tratamentul PDP sunt:

Tehnici de neurostimulare :

- TENS,
- Stimularea măduvei spinării,
- Stimularea cortexului motor,
- Stimulare cerebrală profundă (talamică),
- Acupunctura.

Tehnici chirurgicale :

- Decompresia,
- Neurotomii.

5.1.3. Tratamentul arteriopatiei cronice obliterante

Odată cu diagnosticarea ACO este necesară, în primul rând, o evaluare detaliată a celorlalți factori de risc pentru ulceratii (neuropatia, deformările etc.). La marea majoritate a pacienților cu diabet și ACO se constată și pierderea sensibilității protective, fiind încadrați astfel în categoria cu risc crescut (128).

Prognosticul pacienților cu ACO este determinat în primul rând de riscul lor cardio-vascular crescut și deci primul obiectiv terapeutic va fi tratamentul agresiv al factorilor de risc cardio-vascular. Din acest punct de vedere o indicație specifică pentru această categorie de pacienți este abandonarea fumatului, deoarece nerespectarea acestei indicații duce la (128):

- progresia ACO,
 - de la stadiul asimptomatic la claudicație,
 - de la claudicație la ischemie critică,
- o rată crescută de eșec al procedurilor de revascularizare,
- creșterea morbidității și mortalității cardio-vasculare.

Diagnosticarea ACO este un moment potrivit pentru a motiva pacienții cu diabet în optimizarea stilului de viață. Acesta trebuie să includă controlul greutății și un program sistematic de activitate fizică.

Terapia antiplachetară este recomandată tuturor pacienților, datorită eficienței acesteia în profilaxia evenimentelor cardio-vasculare. La cei cu intoleranță la aspirină, clopidogrelul poate fi o alternativă.

Eficacitatea administrării unei statine la pacienții cu ACO a fost demonstrată în Heart Protection Study , în care s-a constatat și faptul că reducerea mortalității cardio-vasculare prin administrarea de simvastatin se produce indiferent de valoarea inițială a LDL-colesterolului (129). Fenofibratul sau niacina se vor lua în considerare la pacienții cu HDL scăzut.

Multă vreme a existat (și mai există încă!) o rețineră pentru administrarea de β -blocante la pacienții cu ACO. Meta-analiza mai multor studii a demonstrat însă că această categorie de medicamente pot fi (și trebuie!) folosite în tratamentul HTA și al cardiopatiei ischemice, la acei pacienți care au această indicație, indiferent de prezența sau nu a ACO. Se recomandă prudență în folosirea β -blocantelor doar la pacienții cu ischemie critică a membrelor inferioare.

Beneficiul controlului glicemic optim, din punct de vedere al profilaxiei primare și secundare a ACO la pacienții cu diabet, nu a fost confirmat, cel puțin în UKPDS (115).

Pentru pacienții cu claudicație intermitentă indicația majoră este un program sistematic de exercițiu fizic. Acesta constă în plimbări în ritm alert, până la apariția durerii și reluarea plimbării după remisia durerii prin repaus. Sunt necesare cel puțin trei ședințe/săpt de plimbare, a 30-60 min și care să se desfășoare pe durata a cel puțin trei luni (128). Ceea ce se poate obține prin folosirea unor medicamente „specifice” (pentoxifilinul) este, cel mult, creșterea indicelui de claudicație (distanța

la care apare durerea). În câteva țări europene și în țara noastră există o oarecare experiență pozitivă în folosirea sulodexid-ului și a actovegin-ului la această categorie de pacienți (130,131). Procedurile de reconstrucție vasculară (dilatate transluminală percutană, stent-uri, by-pass-uri) sunt indicate numai pentru pacienții cu un indice de claudicație handicapant (stadiul II-B Leriche-Fontaine) și vor fi luate în considerare numai după o atentă evaluare angiologică.

Pentru pacienții cu ischemie critică evaluarea angiologică detaliată (inclusiv angiografică) este absolut necesară. Prezența unei ulcerații infectate impune un tratament antibiotic inițial agresiv, după care (aprox 4-5 zile) se pot efectua procedurile de revascularizare indicate. Din păcate prea puțini pacienți cu diabet (cel puțin în țara noastră) beneficiază de aceste proceduri, datorită frecvenței localizării infrapoplitee a obstrucțiilor și a reținerilor chirurgilor în abordarea acestora.

În tabelul 5.5 este sumarizată strategia tratamentului ACO la pacienții cu diabet, în funcție de stadiul de evoluție.

Tabelul 5.5. Strategia tratamentului ACO în funcție de stadiul de evoluție.

STADIUL 1	STADIUL 2	STADIUL 3-4
Abandonarea fumatului. Tratamentul agresiv al factorilor de risc.		
	Exercițiu fizic sistematic, supravegheat	
Optimizarea stilului de viață	Eventual reconstrucție vasculară în anumite situații	Reconstrucție vasculară

5.1.4. Tratamentul deformărilor picioarelor.

Deformările picioarelor la pacienții cu diabet, constituționale sau dobândite, reprezintă o problemă importantă prin frecvența lor, asocierea cu pierderea sensibilității protective și încălțăminte nepotrivită și, nu în ultimul rând, prin faptul că pot fi ușor recunoscute printr-o „simplă” inspecție.

Deformările dobândite sunt de cele mai multe ori rezultatul neuropatiei diabetice și a dezechilibrului în forța și tonusul mușchilor extrinseci și intrinseci ai piciorului (tabelul 5.6) (132) (foto 21).

Tabelul 5.6. Mușchii extrinseci și intrinseci ai piciorului.

Mușchi extrinseci	Inervație	Mușchi intrinseci	Inervație
Tibial anterior	Peronier	Extensor scurt al degetelor	Peronier
Tibial posterior	Tibial	Flexor scurt al degetelor	Tibial
Peronier lung	Peronier	Extensor scurt al halucelui	Peronier
Extensor lung al degetelor	Peronier	Flexor scurt al halucelui	Tibial
Flexor lung al degetelor	Tibial	Interosoși	Tibial
Extensor lung al halucelui	Peronier	Lumbricali	Tibial
Flexor lung al halucelui	Tibial	Abductor al halucelui	Tibial

În ceea ce privește frecvența deformărilor sunt de menționat rezultatele unui studiu populațional în care s-a constatat că prevalența pierderii totale sau parțiale a arcului plantar a fost de 57% la cei cu diabet tip 1 și de 60% la cei cu diabet tip 2 (132).

Abordarea deformărilor picioarelor se face prin încălțăminte specială (vezi mai jos) și prin corecții chirurgicale, ortopedice. Tehnicile folosite sunt foarte diferite (133), iar frecvența intervențiilor corective a crescut evident în ultima decadă (134). Din păcate lipsesc studiile cu un număr suficient de pacienți, care să permită concluzii ferme. Intervențiile chirurgicale de corecție cel mai frecvent efectuate sunt :

- rezecția epifizelor distale ale metatarsienelor și rezecția altor proeminente osoase,
- artrodezele, cel mai frecvent cu fixare internă (plăci, șuruburi etc.)
- calcanectomii parțiale sau totale.

Complexitatea biomecanicii piciorului este demonstrată și de constatarea conform căreia amputația halucelui, o intervenție relativ frecvent efectuată, poate duce la creșterea incidenței ulcerărilor plantare la piciorul respectiv, datorită redistribuirii presiunilor (134).

Deformările extreme pe care le produce osteo-artropatia Charcot necesită de multe ori corecții chirurgicale.

5.1.5. Tratamentul micozelor picioarelor.

Faptul că onicomicozele sunt o infecție este mult prea frecvent trecut cu vederea. Infecția fungică a unghiilor și a patului unghial deranjează practic pe toți pacienții și cu toate acestea există o inexplicabilă reținere în a face tratamentul necesar. Onicomicozele reprezintă de fapt cea mai frecventă afecțiune dermatologică, având o prevalență în populația generală de 2,7% în Anglia și de 7-10% în SUA (135).

Cauzele cele mai frecvente ale onicomicozelor sunt infecțiile cu dermatofiți, nondermatofiți, mucegaiuri și drojdii (din specia *Candida*). Dintre acestea, peste 90% din cazurile de infecție unghială sunt dermatofitice, produse mai ales de *Trichopyton rubrum*.

Onicomicozele se clasifică în:

- onicomicoze subunghiale laterale,
- onicomicoze superficiale albe,
- onicomicoze subunghiale proximale,
- onicomicoze candidozice,
- onicomicoze totale distrofice.

Obiectivul principal al tratamentului este eradicarea infecției, demonstrabilă microscopic și prin cultură. Este de menționat faptul că eradicarea infecției nu înseamnă întotdeauna revenirea aspectului normal al unghiei, deoarece aceasta poate fi distrofică anterior infecției. Rata de vindecare micologică este cu 30% mai bună decât rata de vindecare clinică, iar aceasta este în general sub 50%.

Tratamentul pe cale generală este aproape întotdeauna mai eficient decât tratamentul local (cu excepția unor cazuri rare de micoze superficiale albe). Nu se recomandă începerea tratamentului înainte de confirmarea micologică. Studiile efectuate au demonstrat faptul că terbenafina este superioară itroconazolului în onicomicozele dermatofitice și de aceea va fi prima opțiune terapeutică, iar itroconazolul a doua (135). Terbenafina se administrează în doza de 250 mg/zi timp de 12 săptăm în onicomicozele picioarelor și timp de 6 săptăm în cele ale mâinilor. Pentru tratamentul topic se folosesc preparate pe bază de imidazol, alilamine și poliene, la care se asociază antiseptice și keratolitice, cum sunt acidul benzoic, benzilperoxidul, acidul salicilic și undecenoatul.

Avulsia chirurgicală a unghiei este o opțiune pentru cazurile rezistente.

5.1.6. Încălțăminte specială.

Una dintre cauzele majore în lanțul patogenetic care determină apariția leziunilor picioarelor rămâne încălțăminte nepotrivită, în special atunci când se asociază cu pierderea sensibilității protective. Din acest punct de vedere rolul profilactic și curativ al încălțăminte pare evident. Cu toate acestea, studiile care au evaluat eficiența acestora nu au avut rezultate pe măsura așteptărilor, fie datorită unor probleme de metodologie fie datorită dificultăților în a asigura complianța pacienților pe durata studiului. În

tabelul 5.5 sunt redate rezultatele unor studii în care s-au făcut și alte intervenții pe lângă purtarea de pantofi speciali.

Tabelul 5.5. Pantofi speciali și intervenții multifactoriale (136,137).

Autor/ Anul	Design studiu/ Durata	Intervenția	Nr pacienți	Rezultate
Edmonds ME et al / 1986	Descriptiv 2,2 ani	Educație, Chiropodie, Pantofi, orteze.	86 cu neuropatie 35 necomplianți 52 ischemie	26% reulcerații în primul grup vs 83% (RR* = 0,31)
Dargis V et al/1999	Studiu mlticentric de cohortă cu lot de control 24 luni	Intervenții multidisciplinare, pantofi extra- adânci.	56 / 89	30 % reulcerații vs 58% (RR=0.51)
Uccioli L et al/ 1995	Două centre, alocare alternativă 12 luni	Consultații periodice (la 3 luni). Pantofi speciali, orteze adaptate(foto 22).	33/36	27.7 % reulcerații vs 58.3% (RR=0,47)

RR* = risc relativ

În tabelul 5.6 sunt redate studiile în care s-a încercat urmărirea eficienței pantofilor speciali cu excluderea interferențelor cu alte intervenții.

Tabelul 5.6. Urmărirea eficienței pantofilor speciali cu excluderea interferențelor cu alte intervenții (136,137).

Autor/ Anul	Design studiu/ Durata	Intervenția	Nr pacienți	Rezultate
Chantelau E et al / 1990	Prospectiv 25 luni	Pantofi extra- adânci, talonete adaptate	41 pacienți cu antecedente de ulcerații	42% reulcerații (au purtat zilnic pantofii) vs 87% (RR 0.46)
Chantelau E et al / 1994	Prospectiv 20 luni	Încălțăminte protectivă (foto 23).	51 din care 37 complianți 60% din timpul de urmărire	8% reulcerații vs 38% (RR 0,23)

Busch K , Chantelau E / 2003	Studiu de cohortă 42 luni	Pantofi speciali de serie, cu fața moale și talonete standard	60 (au purtat încălțăminte) vs 32 (lot control)	La un an 15% reulcerații vs 60% (RR 0.25)
------------------------------------	---------------------------------	--	--	---

Două dintre studii au întrunit criteriile trial-urilor randomizate și controlate. Rezultatele acestora sunt redată în tabelul 5.7.

Tabelul 5.7. Trial-uri randomizate, controlate (136,137).

Autor/ Anul	Design studiu/ Durata	Interventia	Nr pacienți	Rezultate
Wooldridge J et al / 1994, 1996	Randomizat, controlat , 12 luni	Pantofi speciali (cost compensat 80%)	1711/1717 internați în ultimii 3 ani pentru probleme de picior .	RR de amputații 1,42 (0,88-2,30)
Reiber G et al 2002	Randomizat, controlat 2002	Pantofi speciali de două tipuri : -talonet plută -talonet poliuretan Grup de control (foto 24).	121 119 160	Plută vs control RR 0,88 (0,51- 1,52) Poliuretan vs control RR 0,85 (0,48-1,48)

Obiectivele încălțăminte speciale sunt:

- Atenuarea presiunii exagerate în anumite zone.
- Atenuarea preluării șocurilor și a forțelor de frecare (orizontale).
- Acomodarea, stabilizarea și susținerea defomărilor.
- Limitarea mobilității unor articulații.
- Favorizarea vindecării ulcerărilor.

Din acest punct de vedere încălțăminte specială și accesoriile sunt de mai multe feluri:

- Încălțăminte pentru vindecare – folosită după intervenții chirurgicale sau pe perioada tratamentului unei ulcerății.

- Pantofii extra-adânci – cel mai frecvent folosiți. Au un spațiu cu 1-2,5 cm mai adânc decât pantofii obișnuiți ceea ce permite introducerea unor orteze adaptate precum și acomodarea pentru deformări ale picioarelor. Modelele pot fi diversificate ceea ce oferă posibilitatea unei opțiuni pentru pacienți. Sunt ușori, talpa absoarbe șocurile.
- Orteze (talonete) – fabricate din materiale diferite, în serie sau individualizate, care asigură o distribuire eficientă a zonelor de presiune.
- Încălțămintea “la comandă” – pentru deformari extreme.

Deși “standardizarea” recomandărilor pentru încălțăminte este dificilă și ar trebui făcută de specialiști (shoe fitter), în tabelul 5.8 sunt redate câteva recomandări pentru diverse situații.

Tabelul 5.8. Algoritm pentru recomandarea de pantofi speciali la pacienții cu picior neuropat (138).

Modificarea	Talonet	Înălțime	Punct de balans	Talpa	Limba	Tocul
- SP pierdută	-	Pantof	Nu	Suplă	Suplă	Normal
- SP -, NA	+	Pantof	Nu	Suplă	Suplă	Elastic
- LMA	+	Pantof	Normal	Tare	Suplă	Elastic
- Picior excavat cu degete în gheară	+	Botina	Precoce	Tare	Tare	Elastic
- Picior plat +haluce valg	+	Înalt	Normal	Tare	Tare	Elastic
- Charcot	+	Înalt	Precoce	Rigidă	Tare	Elastic
- Amp. haluce	+	Înalt	Precoce	Rigidă	Tare	Elastic
- Amp. antepicior	+	Înalt	Precoce	Rigidă	Rigidă	Elastic

SP=sensibilitate protectivă; NA=neuropatie autonomă; LMA=limitarea mobilității articulare.

Cavanagh P (137) a enumerat recent etapele pentru prescripția ideală a încălțăminte:

- Etapa 1 - pedobarografia;
- Etapa 2 - utilizarea unui algoritm pentru talpa interioară și punctul de balans;
- Etapa 3 - utilizarea unui program computerizat (CAD-CAM) pentru producerea platformei interioare;
- Etapa 4 - măsurarea presiunilor în pantof;

- Etapa 5 - prescripția de ciorapi, pantofi de casă, sandale;
- Etapa 6 – educarea pacientului;
- Etapa 7 – controale frecvente;
- Etapa 8 – înlocuirea periodică a încălțăminteii.

Începând din anul 2003, în colaborare cu firma R&D Protect SRL Cluj-Napoca, am putut să oferim și pacienților noștri încălțăminte specială, pantofi extra-adânci, pe care o considerăm ca fiind de foarte bună calitate și având un preț rezonabil (foto 25, 26). În tabelul 5.9 sunt redată rezultatele unui sondaj efectuat împreună cu Psih Mirela Bogătean, la 20 dintre pacienți.

Tabelul 5.9. Rezultatele evaluării opiniei pacienților despre pantofii produși de R&D Protect SRL.

	Foarte nemulțumit	Nemulțumit	Nici nemulțumit nici mulțumit	Mulțumit	Foarte mulțumit
În ceea ce privește comoditatea pantofilor, sunt:				7,14%	92,8%
În ceea ce privește costul pantofilor, sunt:			14,2%	21,42%	64,2%
În ceea ce privește felul în care arată acești pantofi, sunt:				42,8%	57,14%
În ceea ce privește calitatea materialului, sunt:				7,14%	92,8%
În ceea ce privește cât de greu/ușor am intrat în posesia acestor pantofi, sunt:					100%
În ceea ce privește modalitatea de prezentare a pantofilor				14,2%	85,7%

(poster, expunerea în vitrină), sunt:					
În privința acestor pantofi, familia mea este:				14,2%	85,7%

5.1.7. Chiropodia.

Chiropodia/podiatria sunt profesii cu un statut bine definit și cu tradiție în multe țări din Europa de Vest și America de Nord. Patologia complexă (afecțiuni din domeniul reumatologiei, ortopediei, neurologiei, dermatologiei, medicinei sportive și evident al diabetologiei) și frecvența a picioarelor justifică întru-totul existența acestora. Este greu de explicat de ce în Europa de Est (ca de altfel și în toate țările subdezvoltate) această categorie de profesioniști (care pot genera, printre altele, economii pentru sistemele publice de asistență medicală) lipsește complet. Pedichiura practică în țara noastră nu se apropie de standardele chiropodiei, nici prin pregătirea celor care o practică, nici prin serviciile pe care le oferă. Chiropodiștii/podiatru sunt membrii importanți ai echipelor multidisciplinare care îngrijesc pacienții cu picior diabetic. Printre serviciile oferite de aceștia sunt:

- efectuarea unor proceduri de reducere a riscului (îndepartarea calusurilor și a zonelor de hiperkeratoză, tratamentul unghiilor deformat);
- participarea la tratamentul leziunilor;
- prescripția de încălțăminte și ciorapi adecvați (inclusiv susținători plantari, platforme etc.);
- colaborarea activă cu ceilalți membri ai echipei;
- participarea la educația continuă a pacienților.
- dispensarizarea pacienților cu risc crescut.

Un studiu populațional efectuat în Anglia a demonstrat faptul că includerea chiropodistului în echipa multidisciplinară a dus la reducerea semnificativă a frecvenței amputațiilor majore însă nu a celor minore (139). În schimb un studiu retrospectiv în SUA, care a inclus pacienți cu diabet și pacienți arterioopați, a relevat faptul că îngrijirea podiatrică a dus la o reducere semnificativă a amputațiilor în general (140). De asemenea, un studiu randomizat și controlat, a demonstrat faptul că educația pacienților făcută de un podiatru a dus la reducerea semnificativă a amputațiilor și a ulcerărilor la un an (112). Având în vedere eficiența demonstrată a acestor profesioniști, în Germania a fost votată o lege privind îngrijirea structurată a problemelor de picior (cit de 141).

5.2. Tratamentul ulcerațiilor constituite.

5.2.1. Tratamentul local (debridarea și pansamentele).

Intervenția la nivel local pentru leziunile picioarelor continuă să fie relativ puțin standardizată datorită, pe de o parte, complexității leziunilor (de la ulcerațiile superficiale, neinfectate și pur neuropate, unele « simple » excoriații sau « rosături de pantof », până la distrucciunile tisulare extensive, intersând aproape tot piciorul și chiar gamba, cu septicemie și ischemice critică) și, pe de altă parte, "abundenței" de substanțe cu diferite acțiuni, aplicabile local (antiseptice, antibiotice, epitelizante, protectoare etc.). Este convingător faptul că, relativ recent, au fost « inventariate » peste 2500 de aplicații la nivelul plăgilor, din antichitate și până în prezent.

Ca o strategie generală, sunt necesare:

- debridarea (chirurgicală/mecanică, chimică sau enzimatică);
- sterilizarea și prevenirea suprainfectării (antiseptice și pansamente);
- stimularea reparației tisulare.

Din acest punct de vedere, tratamentul local ideal, pentru ulcerațiile picioarelor la pacienții cu diabet, ar trebui să aibă următoarele caracteristici (50):

- să mențină un mediu umed,
- să favorizeze vindecarea leziunii,
- să ofere o izolare termică,
- să realizeze o protecție mecanică,
- frecvența recomandată a schimbării pansamentului să fie minimă,
- să fie sigur, non-toxic, hipoalergenic,
- să nu aibă particule contaminante,
- să nu adere de leziune,
- să permită schimbarea netraumatică și nedureroasă,

- să absoarbă exudatul,
- să permită inspecția plăgii,
- să permită schimburile gazoase,
- să poată fi adaptat la orice dimensiuni ale leziunii,
- să fie impermeabil pentru microorganisme,
- să fie acceptabil pentru pacient,
- să fie ușor de manipulat,
- să aibă un raport cost/eficiență optim.

Debridarea, care constă în îndepărtarea sistematică a țesuturilor necrozate, neviabile, se poate face mecanic, chimic sau enzimatic. În general, debridarea mecanică, chirurgicală este cea mai la îndemână și eficientă, și este practic obligatorie dacă sunt prezente infecția și hiperkeratoza perilezională. Debridarea trebuie să fie ” agresivă ”, până la țesuturile viabile, fără a se expune structuri osoase. Singura contraindicație pentru o debridare “ agresivă “ este ischemia periferică severă. Spălarea repetată a ulcerațiilor cu ser fiziologic “ în jet “ este o manoperă foarte eficientă.

Aseptizarea și antiseptizarea chimică a ulcerației (soluțiile de betadină sau de acid boric sunt cele mai accesibile) cât și/sau aplicațiile locale de antibiotice sunt încă controversate.

Studiile efectuate până în prezent nu au demonstrat o superioritate evidentă a pansamentelor “ speciale “ (alginați, spume, hidrogeluri, hidrocoloizi), față de “clasicul “ pansament cu tifon. Regularitatea cu care se face debridarea și pansamentele sunt mai importante decât tipul acestora.

Aplicațiile locale de derm uman de cultură (Dermograft ^R, factor de creștere derivat din trombocvite, Becaplermin ^R, factor de creștere al fibroblastilor, terapia genetică cu celule stem pluripotente ș.a.) – și

oxigenoterapia hiperbarică sunt intervenții, unele promițătoare, dar încă în curs de evaluare.

“ Punerea în repaus “ a ulcerației prin evitarea oricărei presiuni pe zona respectivă, mai ales a mersului, este de cea mai mare importanță. Aceasta se poate realiza fie prin repaus prelungit la pat (greu de suportat de către pacienți), fie prin contenția rigidă a piciorului (“total contact casting”) în cizme de gips sau alte materiale, care deplasează zonele de presiune, permițând menținerea mobilității.

5.2.2. Terapia cu larve.

Deși poate părea surprinzătoare pentru nespecialiști, terapia plăgilor cu ajutorul larvelor are o vechime de peste 70 de ani. În anii '30 terapia cu larve a plăgilor țesuturilor moi, era folosită în sute de spitale din toată lumea (142). Larvele folosite în medicină au în secrețiile digestive enzime proteolitice care dizolvă în mod selectiv țesuturile necrotice, au un efect antibiotic și de stimulare a granulației. Odată cu introducerea antibioticelor terapia cu larve nu a mai fost folosită decât pentru situații extreme.

Larvele cel mai frecvent folosite sunt cele de *Lucilia (Phaenicia) sericata*, crescute și dezinfectate în insectare speciale (foto 27). După comunicarea mai multor observații izolate, în 2003 au fost comunicate rezultatele primului studiu sistematic în care a fost comparată eficiența terapiei cu larve cu cea a tratamentelor „convenționale” (debridare chirurgicală, pansamente etc) (142). Au fost aplicate 5-8 larve/cm², protejate cu un pansament umed și menținute timp de 48 de ore, în 1-2 cicluri/săpt, durata medie a tratamentului fiind de 5 săpt. Chiar dacă durata de timp până la vindecare a fost mai scurtă la grupul tratat cu larve, diferența nu a atins semnificația statistică, însă rata de reducere a suprafeței ulcerațiilor la opt săpt a fost semnificativ mai mare la cei tratați cu larve.

Sunt necesare studii prospective, controlate, care să confirme aceste rezultate dar oricum se pare că terapia cu larve nu este inferioară celorlalte intervenții folosite la ora acuală și este cu siguranță mai avantajoasă din punct de vedere al costurilor. Singurul factor limitant rămâne reținerea pacienților și chiar a medicilor.

5.2.3. Oxigenoterapia hiperbară.

Oxigenoterapia hiperbară se bazează pe un raționament fizio-patologic corect, conform căruia aportul local, la nivelul ulcerației, de O₂ are importante implicații în vindecarea acesteia. O modalitate de a realiza acest deziderat este creșterea concentrației de O₂ în plasmă, prin respirația într-o incintă cu O₂ la presiune supra-atmosferică. Din păcate, o evaluare recentă (51) a publicațiilor având ca obiectiv această metodă de tratament, a identificat doar trei studii sistematice, care au însă destul de multe scăpări în ceea ce privește protocolul (tabelul 5.10.)

Tabelul 5.10. Studii privind eficiența oxigenoterapiei hiperbare (51).

Primul autor/Țara	Anul	Nr pacienți	Concluzia principală
Faglia/ Italia	1996	68	O ₂ - terapia hiperbară a redus amputațiile la cei cu leziuni Wagner IV.
Doctor/ India	1992	30	Mai puține amp majore, fără diferențe în durata spitalizării și în nr total de amp.
Kalani/ Suedia	2002	38	Tendință la

			reducerea nr amp și la reducerea timpului până la vindecare
--	--	--	--

5.2.4. Tratatamentul infecției.

Câteva dintre principiile tratamentului antibiotic în infecțiile piciorului diabetic sunt :

- precocitatea;
- utilizarea rațională a unor criterii clinice (simptome și semne, durata lor, tratamente anterioare, toleranța individuală, afecțiuni asociate raport cost/eficiență etc.) și abia apoi bacteriologice, în luarea deciziilor.

În ceea ce privește momentul inițierii antibioterapiei, semnele clinice de infecție sunt considerate criterii suficiente. Identificarea cu orice preț a germenilor responsabili nu justifică întârzierea administrării antibioticului. Colonizarea bacteriană a ulcerațiilor este universală, motiv pentru care recoltarea pe tampon de vată va identifica întotdeauna un germene sau altul.

În cazul unor infecțiilor ușoare și chiar medii (fără manifestări sistemice) tratamentul se poate face în ambulator.

Practic, toate infecțiile profunde sunt polimicrobiene, iar tratamentele antibiotice anterioare, recente, « selectează » germenii gram-negativi și anaerobi (« floră colonică »). Germenii gram-pozitivi sunt cauza cea mai frecventă a infecțiilor superficiale, la pacienți fără tratamente antibiotice recente și cu o perfuzie sanguină periferică suficientă. Nu trebuie uitat însă faptul că tot mai multe infecții au ca și cauză stafilococul meicilino-rezistent.

Din păcate, majoritatea recomandărilor în tratamentul infecțiilor picioarelor la pacienții cu diabet se bazează pe consensuri și mai puțin pe studii randomizate, controlate (99,143).

În tabelul 5.11 sunt redate câteva sugestii de antibioterapie.

Tabelul 5.11. Recomandări privind tratamentul antibiotic în infecțiile piciorului diabetic (143).

Severitatea infecției	Recomandat¹	Alternative³
Ușoare/moderate (oral)	Cefalexin 500 mg 4x1 ² Amoxicilin/clavulanat 875/125 mg 2x1	Ofloxacin 400 mg 2x1 Cotrimoxazol 2x1
Moderate/severe (i.v. până la obținerea unui efect clinic, apoi oral)	Ampicilină/sulbactamx1 Clindamicin 450 mg 4x1 Ciprofloxacina 750 mg 2x1	Trovafloxacin 300 mg 4x1 Metronidazol 500 mg 4x1 Ceftazidina 2 g 3x1
Amenințătoare de viață (i.v. în cure prelungite)	Imipenem/cilastin 500 mg 4x1 Clindamicin 900 mg 3x1 +Tobramicin ⁴ 5,1 mg/kg/zi +Ampicilină 500 mg 4x1	Vancomicina 1 g 2x1 Aztreonam 2 g 3x1 Metronidazol 7,5 mg/kg 4x1

¹ Pe baza unor considerații teoretice și trialuri existente

² Funcția renală și masa corporală sunt criterii pe baza cărora dozele pot fi modificate

³ În circumstanțe speciale : alergii, tratament recent cu un eveibiotic recomandat, complianță, cost

⁴ Poate fi folosit și un alt antibiotic din aceeași clasă (aminoglicozide)

5.2.5. Amputațiile.

Amputația rămâne și în continuare o abordare terapeutică necesară atunci când infecția nu poate fi controlată și devine amenințătoare pentru viața pacientului, când durerea produsă de ischemia periferică devine invalidantă și reconstrucția vasculară nu este posibilă și atunci când durata de evoluție a unei ulcerații și impactul ei asupra calității vieții pacientului sunt mai importante pentru acesta decât o amputație minoră care îi redă o mobilitate satisfăcătoare.

Tehnicile operatorii trebuie corect alese și aceasta este de competența chirurgului. Amputația transmetatarsiană (Lisfranc) este de preferat celei transtarsiene (Chopart) și amândouă sunt mai funcționale decât dezarticularea gleznei (Syme). Amputațiile majore (deasupra articulației gleznei) se fac, de obicei, în cazul ischemiei severe și deci, orice pacient la care se are în vedere o astfel de intervenție trebuie bine investigat angiologic (144). Pentru decizia dacă amputația se va face sub sau deasupra genunchiului se are în vedere, în afara stării circulației sanguine și gradul de activitate ulterior al pacientului și posibilitățile de protezare și de recuperare (145,146).

5.2.6. Aspecte de organizare și costuri în asistența pacienților cu picior diabetic.

Una dintre problemele de politică sanitară de cea mai stringentă actualitate, cu care se confruntă atât superputerile economice cât și țările sărace sau în curs de dezvoltare, este cea privind limitele bugetelor pentru sănătate și implicit, cu eforturile pentru o cât mai bună alocare a acestora. Una dintre soluțiile cel mai frecvent invocate pentru rezolvarea acestei apăsătoare probleme este optimizarea organizării și ameliorarea calității serviciilor. Din acest punct de vedere, diabetologia a oferit chiar un exemplu materializat în "Declarația de la San Vincente". Acest document, bazat pe o amănunțită evaluare a problemelor individuale și social-economice generate de diabet, propune instrumente concrete ("supporting documents") pentru ameliorarea îngrijirii pacienților cu diabet, multe dintre ele de natură organizatorică. Unul dintre acestea este crearea de centre specializate pentru diagnostic precis și tratament al problemelor picioarelor la acești pacienți. Această recomandare se bazează pe succesele convingătoare (poate chiar spectaculoase) pe care le-au obținut astfel de centre în reducerea ratei amputațiilor în SUA, Elveția și Anglia. Succesul activității unor astfel de centre ("foot clinic") este decisiv condiționat de eficiența screening-ului "în amonte" (eșaloanele primar și secundar), care trebuie să îndrume spre aceste centre pacienții la risc și pe cei cu leziuni mai mult sau mai puțin complicate.

Într-o problemă eminentă multidisciplinară cum este piciorul diabetic, riscul conflictelor de competențe este reductibil, iar "victima" unor astfel de conflicte este pacientul. Aceasta stare de fapt este un argument major pentru crearea unor astfel de centre specializate, care să ofere cadrul conlucrării mai multor specialiști, un cadru bine definit dar și suficient de elastic și adaptat complexității problemelor pe care le pune o leziune a picioarelor la un pacient cu diabet, în evoluția ei.

În țările SUA, centrele specializate în abordarea problemelor picioarelor sunt coordonate de ortopezi sau angiologi, iar podiatrul (chiroprodistul)

ocupă un loc central în echipă. În Europa de Vest, coordonatorul echipei este, de cele mai multe ori diabetologul, chiropodistului revenindu-i de asemenea un rol important.

Având în vedere acestea, consider ca foarte importantă crearea, în cadrul fiecărui Centru Județean de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, a unui cabinet dedicat piciorului diabetic. Activitățile acestuia trebuie să includă:

- evidența și urmărirea pacienților cu risc crescut pentru leziuni ale picioarelor și toți pacienții cu amputații (îndrumați de la ambulatorul general al centrului, de la alte unități sanitare sau veniți din proprie inițiativă)
- investigarea și tratarea leziunilor constituite, fie în regim ambulator, fie prin spitalizare de zi sau continuă în secția clinică.
- efectuarea procedurilor necesare de îngrijire a picioarelor pentru pacienții cu risc (îndepartarea calusurilor și hiperkeratozelor, corecții unghiale etc.)
- stabilirea și menținerea unor legături cât mai funcționale cu specialiști chirurghi, angiologi, ortopezi, neurologi și dermatologi, inclusiv prin asigurarea unor consultații programate în cadrul cabinetului.
- recomandare și îndrumarea pacienților pentru procurarea încălțămintei speciale
- educația specifică (în grup și individuală) pentru pacienții cu risc și reabilitare psiho-socială pentru cei amputați.
- elaborarea și difuzarea de recomandări pentru alte eșaloane de activitate medicală.
- valorificarea științifică a rezultatelor activității.

În ceea ce privește costurile, consider că sunt edificatoare rezultatele unui studiu retrospectiv efectuat pe perioada 1993-1995 în SUA, pe 8905 pacienți (147).

Anul din momentul diagnosticării ulcerației	Pacient cu ulcerație (USD)	Pacient de control	Cost suplimentar
- 1	15748	4927	10821
1	26490	5088	21402
2	17245	5110	12135

Din păcate problemele de costuri în țara noastră nu pot fi analizate corect, datorită subevaluării flagrante a costurilor activităților umane (în schimb

în ceea ce privește costurile medicamentelor și materialelor suntem, probabil, foarte aproape de SUA...).

BIBLIOGRAFIE

1. Jeffcoate W, Macfarlane R. The diabetic foot. An illustrated guide to management. 1995. Chapman & Hall Medical, London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras. 2-9.
2. Boulton AJM. The Pathway to Ulceration. Aetiopathogenesis, in "The Foot in Diabetes" eds, A.J.M. Boulton, H.Coonor, P. Cavanagh, John Wiley&Sons Ltd., Chichester, 1994, 37-48.
3. World Health Organization. Regional Office for Europe, International Diabetes Federation. European Region. Diabetes care and research in Europe: The St Vincent Declaration action programme. Implementation document. Giornale Italiano di Diabetologia, 1992, 12 (suppl 2): 4- 9.
4. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers in Patients with Diabetes. JAMA Ro, 2005, 293: 217-228.
5. Vereşiu IA, Negrean M, Niţă C. Simptomele și/sau semnele de neuropatie diabetică autonomă sunt prezente frecvent la pacienții cu ulcerații ale picioarelor (abstr). Acta Diabetologica Romana, 2003, XXIX: 126.
6. Jeffcoate WJ, van Houtum WH. Amputations as a marker of the quality of foot care in diabetes. Diabetologia, 2004, 47: 2051-2058
7. Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB, Ellitsgaard V. Decreasing incidence of major amputation in people with diabetes. Diabetologia, 2000, 43: 844-847.
8. Worbel JS, Mayfield JA, Reiber GE. Geographic variation of lower.extremity major amputation in diabetes in the Medicare population. Diabetes Care,2001, 24: 860-864.
9. Canavan R, Connolly V, McIntosh J et al. Geographic variation in lower extremity amputation rate. Diabetic Foot, 2003, 6: 82-89.
10. Edmonds ME. The diabetic foot, 2003. Diabetes Metab Res Rev, 2004, 20 (Suppl 1): S9-S12.
11. Connor H. Diabetic foot disease-where is the evidence? Diabetic Med 1999,16: 799-800.
12. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. J Am Med Assoc, 1979, 241: 2035-2038.
13. Melton LJ, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR. Incidence and prevalence of clinical peripheral arterial disease a population-based cohort of diabetic patients. Diabetes Care, 1980, 3 : 648-654.
14. Gilbey SG, Walters H, Edmonds ME et al. Vascular calcification, autonomic neuropathy and peripheral blood flow in patients with diabetic nephropathy. Diabetic Med, 1989, 6: 37-42.

15. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot, 1999: 33-41.
16. Transatlantic Inter-Society Consensus. Management of peripheral arterial disease. European J of Vascular and Endovascular Surgery, 2000, 19 (suppl A): S4-S30.
17. Uccioli L. The influence of neuropathy on macro- and microcirculation. In Faglia E, Giuffrida G, Oriani G (eds), The ischemic diabetic foot. Editrice Kurtis s.r.l. Milano. 1999: 25-30.
18. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. JAMA, 2002, 287: 2570-2581.
19. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral arterial disease. Circulation, 1998, 97: 425-428.
20. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Consensus Statement. Diabetes Care, 2003, 12: 333-3340.
21. Veves A, Akbari CM, Primavera J et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease and foot ulceration. Diabetes, 1998, 47: 457-463.
22. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. Diabetologia, 2002, 45: 623-634.
23. Tsao PS, Wang B, Buitrago R et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. Circulation, 1997, 96: 934-940.
24. Sanderman D D, Shore C, Tooke JE. Relation of Skin Capillary Pressure in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus to Complications and Metabolic Control, N.Engl.J. Med., 1992, 327: 760-764.
25. Parkhouse N, Lequesne PM. Impaired Neurogenic Vascular Response in Patients with Diabetes and Neuropathic Foot Lesions. N. Engl.J. Med., 1988, 318:1306-1309.
26. Veves A, Manes C, Murray JH et al. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. Diabetes Care, 1993, 16: 1187-1189.
27. Edmonds ME, Roberts VC, Watkins PJ. Blood flow in the diabetic neuropathic foot. Diabetologia, 1982, 22: 9-15.
28. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ et al. Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Care, 1998, 21:2161-2177.
29. American Diabetes Association, American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. Diabetes Care, 1988, 11: 592-597.

30. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*, 1978, 1: 168-262.
31. Chantelau E, Kushner T, Spraul M. How Effective is Cushioned Therapeutic Footwear in protecting Diabetic Feet ? A Clinical Study. *Diabetic Med*, 1990, 7: 355-359.
32. Brand PW. The Diabetic Foot. In: "Diabetes Mellitus", Ellenberg M., Rifkind H. (eds), New York, Medical Examination Publishing, 1983, 829-849.
33. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint Mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care*, 2004, 27: 942-946.
34. Lindsay JR, Kennedy L, Brew Atkinson A et al. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a UK clini population over a 20-year period. *Diabetes Care*, 2005, 28: 658-661.
35. Fernando DJ, Masson EA, Veves A, Boulton AJM. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressure and foot ulceration. *Diabetes Care*, 1991, 14: 8-11.
36. Mueller JM, Sinacore DR, Hastings MK et al. Impact of Achilles tendon lenghtening on functional limitations and perceived disability in people with a neuropathic plantar ulcer. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1559-1564.
37. Holstein P, Lohmann M, Bitsch M, Jorgensen B. Achilles tendon lenghtening, the panacea for plantar forefoot ulceration?. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2004, 20 (suppl 1): S37-S40.
38. Lavery AL, Armstrong DG, Wunderlich PT et al. Predictive value of foot pressure assesement as a part of a population based diabetes management program. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1069-1073.
39. Cavanagh PR, Ulbrecht JS. Biomechanics of foot in diabetes mellitus. In "The Diabetic Foot" : Levine ME, O Neal LW, Bowker JH (eds), 5th edn. Mosby, St Louis, 1993, 199-232.
40. Malgrange D, Richard JL, Leymarie F. Screening diabetic patients at risk for foot ulceration. A multi-center hospital based study in France. *Diabetes Metab*, 2003, 29: 261- 268.
41. Mantey I, Foster AVM, Spencer S, Edmonds ME. Why do foot ulcers recur in diabetic patients?. *Diabetic Med*, 16: 245-249.
42. Mayfield JA, Reiber GE, Nelso RG, Green T. A foot risk classification system to predic amputation in Pima indians. *Diabetes Care*, 1996, 19: 704-709.

43. Selby JV, Zhang D. Risk factors for lower extremity amputation in person with diabetes. *Diabetes Care*, 1995, 18: 509-516.
44. Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H. Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20 (suppl 1): S13-S18.
45. Archer AG, Roberts VC, Watkins PJ. Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 1984, 27: 563-567.
46. Benbow SJ, Chan AW, Bowsher DR et al. The prediction of neuropathic plantar foot ulceration by liquid-crystal contact thermography. *Diabetes Care*, 1994, 17: 835-839.
47. Kerstein DM, Bensing AK, Brill RL et al. The physiology of wound healing. Allegheny University of the Health Sciences, Oxford Institute for Continuing Education, 1998.
48. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*, 1999, 341: 738-746.
49. Kane CD, Greenhalgh DG. Expression and localization of p53 and bcl-2 in healing wounds in diabetic and nondiabetic mice. *Wound Rep Reg*, 2000, 8:45-48.
50. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20(suppl 1): S78-S89.
51. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, de Lala F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20 (suppl 1): S56-S64.
52. Veresiu IA. Piciorul diabetic. Strategia diagnosticului si tratamentului precoce. Teza de Doctorat, 1997, Biblioteca Univ de Med si Farm "Carol Davila", Bucuresti.
53. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Healing diabetic neuropathic foot ulcers: are we getting better?. *Diabetic Med*. 2004, 22: 172-176.
54. Pecoraro RE., Reiber GE., Burgess EM.. Pathways to Diabetic limb Amputation, *Diabetes Care*, 13, 5, 513-546, 1990
55. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*, 1999, 22: 157-162.
56. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care*, 1997, 20: 735-744.
57. Songer JT - The economics of diabetes care: USA, in *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Alberti KGMM,

Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H eds, 1997, John Wiley and Sons Ltd., Chichester: 1761-1772.

58. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Brill V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*, 2001, 24: 250-256.

59. Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2005, 48: 805-807.

60. Uccioli L, Monticone G., Menzinger G. - "Il piede diabetico", *Il Diabete*, 1993, 5: 24-40.

61. Ward J. The diabetic leg. *Diabetologia*, 1982, 22: 141-147.

62. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Prevenirea ulceratiilor piciorului la pacientii cu diabet zaharat. *JAMA-RO*, 2005, 3: 217-228.

63. Negrin P. Indicazioni e limiti della diagnostica neurofisiologica nella neuropatia diabetica. *Rec. Prog. Diabetol*, 1992, 4 (suppl. 2): 107-119.

64. Dyck PJ. Criteri diagnostici e stadiazione della polineuropatia diabetica. In "Neuropatia diabetica", Fedele D., Boulton A.J.M (eds), CIC Edizioni Internazionali, 1992:99-106.

65. Scionti L, Bottini P, Ciabatoni P, Coletti A. Il protocollo di screening dell' gruppo di studio italiano sulla neuropatia diabetica. In "Neuropatia diabetica", Fedele D., Boulton A.J.M (eds), CIC Edizioni Internazionali, 1992:121-129.

66. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AMJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception threshold: a prospective study. *Diabetes Care*, 1994, 17: 557-560.

67. Mason J, O'Keeffe C, Hutchinson A et al. A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus, II : treatment. *Diabetic Med*, 1999, 16: 889-909.

68. Booth J, Zoung MJ. Differences in the performance of commercialy available 10g monofilaments. *Diabetes Care*. 2000,23: 984-988.

69. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 1994, 17: 1281-1289.

70. Abbot CA, Vileikyte L, Williamson S et al. Multicenter study of the incidence of and risk factors for new diabetic foot ulcers in a community-based patient cohort. *Diabetic Med*, 2002, 19:377-384.

71. Boulton AJM. Management of diabetic peripheral neuropathy, *Clinical Diabetes*, 2005, 23: 9-15.

72. Brill L.R, Cavanagh PR, Doucette MM, Ulbrecht SJ. Prevention, protection and recurrence reduction of diabetic

- neuropathic foot ulcers. *Treatment of Chronic Wounds*, 1994, 5.
73. Sosenko JM, Kato M, Soto R, Bild DE. Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulcers". *Diabetes Care*, 1996, 13, 10: 1057-1061.
74. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V et al. A prospective study of risk factors for foot ulcer: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999, 22: 1036-1042.
75. Pham H, Armstrong DG, Harvey C et al. Screening techniques to identify the at risk patients for developing foot ulcers in a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000, 23: 606-611.
76. Boulton AMJ. Guidelines on the out-patient management of diabetic neuropathy. *Diabetic Med*, 1998, 6: 508-514.
77. Gilmore JE, Allen JA, Hayes JR. A comparison of peripheral vasoconstrictor responses and cardiovascular autonomic function tests in diabetic patients. *Diabetologia*, 1990, 33: 350-356.
78. Menzinger G, Spallone V, Felici MG. I quadri clinici della neuropatia vegetativa, In "Neuropatia diabetica", Fedele D., Boulton A.J.M (eds), CIC Edizioni Internazionali, 1992: 205-232
79. Gilmore EJ, Allen AJ, Hayes RJ. Autonomic function in neuropathic diabetic patients with foot ulceration. *Diabetes Care*, 1993, 16: 61-66.
80. Frykberg RG, Armstong DG, Giurini J et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2000, 39 (suppl):S39-S43.
81. Lavery LA, Armstrong DG, Walker SC. Healing rates of diabetic foot ulcers associated with midfoot fracture due to Charcot arthropathy. *Diabetic Med*, 1997, 14: 46-49.
82. Negrean M, Vereşiu IA, Fulop E - Neuropad® in the screening of the diabetic foot syndrome, *Acta Diabetologica Romana*,
83. Marinelli MR, Beach KW, Glass MJ et al. Noninvasive testing versus clinical evaluation of arterial disease. *J. Ann. Med. Assoc*. 1979, 241: 2031-2034,
84. Banga JD Lower extremity arterial disease in diabetes mellitus. *Diabetes Reviews International*, 1994, 3: 6-11.
85. International Working Group on the diabetic foot. International consensus on the diabetic foot. 1999: 33-41.
86. Transatlantic Inter-society Consensus. Management of Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2000,19, suppl A: S4-S30.
87. European Society of Vascular Surgery: Chronic Critical Leg Ischaemia. *Eur J Vasc Surg*, 1992, 6: 6-13.

88. Stiegler H . The burden of peripheral vascular disease in diabetes. *Reducing the burden of diabetes*, 1977: 5-8.
89. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon DSV et al. Diagnostic utility of history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J.Clin.Epidemiol.* 1977, 50: 659-668.
90. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputations in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann Int Med*, 1992, 117: 97-105.
91. Edmonds ME, Foster AVM. Classification and management of neuropathic and neuroischemic ulcers. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR (eds). *The Foot in Diabetes 2nd edition* John Wiley & Sons Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore. 1994: 109-120.
92. Vanini P, Ciavarella A. Il piede diabetico vascolare, In "Neuropatia diabetica", Fedele D., Boulton A.J.M (eds), CIC Edizioni Internazionali, 1992: 337 – 352.
93. Orchard TJ, Strandness DE jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation.* 1993, 88:818-828.
94. Carter SA. Clinical measurement of systolic pressure in limbs with arterial occlusive disease. *JAMA.* 1969. 207: 1869-1874
95. Takolander R, Rauwerda JA . The use of noninvasive vascular assessment in diabetic patient with foot lesions. *Diabetic Med.* 1996,13: S39-S42.
96. Palumbo PJ, Melton LJ Peripheral Vascular Disease in Diabetes. In: *Diabetes care in America 2nd edition* National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH Publication. 1995, 95-1468: 401-408.
97. Young MJ, Adams JE, Boulton AJM, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia.* 1993, 24: 347-350.

98. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes. A systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 1463-1469.
99. Lipsky BA. A report from the international consensus on the diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20 (suppl 1): S68-S77.

100. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1354-1360.
101. Levine EM, Poucher LR, Stavosky WJ. Neuropathic Ulcers and the Diabetic Foot, *Treatment of Chronic Wounds*, 1991, 1.
102. Camejo MM. Prevention des ulceraciones y amputaciones del piede en la diabetes mellitus, in "Diabetes Mellitus Complicaciones Cronicas", Rull JA, Zossilla E, Jadzinski NM (eds), Interamericana McGraw & Hill, 1992: 355-371.
103. Uccioli L, Monticone G, Menzinger G. Il ruolo dell'educazione nella prevenzione del piede diabetico", In "Neuropatia diabetica", Fedele D., Boulton A.J.M (eds), CIC Edizioni Internazionali, 1992: 361-371.
104. Boulton AJM. The Pathway to Ulceration. Aetiopathogenesis. In "The Foot in Diabetes" eds, AJM Boulton, H Coonor, P Cavanagh, John Wiley&Sons Ltd., Chichester, 1994: 37-48.
105. Wagner FW. The Diabetic Foot, *Ortopaedics*, 1987, 10: 163-72.
106. Jeffcoate WJ, Macfarlane RM, Fletcher EM. The Description and Classification of Diabetic Foot Lesions, *Diabetic Medicine*, 1993,10:676-79.
107. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system ; the contributin of depth, infection, and ischemis to risk of amputation. *Diabetes Care*, 1998, 21 : 855-859.
108. Schaper NC. Diabetic footulcer classification system for research purpose: a pgress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20 (suppl 1): S90-S95.
109. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Neuropathyc diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*, 2004, 351: 48-55.
110. Wraight PR, Lawrence SM, Campbell DA, Colman PG. Creation of a multidisciplinary, evidence-based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. *Diabetic Med*, 2004, 22: 127-136.
111. International Diabetes Federation. *Diabetes and Foot Care. Time to Act*. 2005.
112. Malone JM, Snyder M Anderson G et al. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg*, 1989, 158: 520-524.
113. Crausaz FM, Clavel S, Liniger C, Albeanu C, Assal J-P. Additional factors associated with plantar ulcers in diabetic neuropathy. *Diabetic Med*, 1988, 5: 771-775.

114. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 1993, 329: 977-986.

115. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of 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, 832-853.

116. Malik RA. Current and future strategies for the management of diabetic neuropathy. *Treatments in Endocrinology*, 2003, 2: 389-400.

117. Bennett GJ. New frontiers in mechanisms and therapy of painful peripheral neuropathies. *Acta Anesthesiol Sin*, 1999, 37: 197-203.

118. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*, 1997, 73:123-

119. Kempler P. The specific therapy of neuropathy. In "Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy" Kempler P (ed), Springer Scientific Publisher. 2001: 185-199.

120. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. The ALADIN Study Group : Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid : a 3-week randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38: 1425-1433.

121. Reljanovic M, Reichel G, Lobisch M et al . Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid : a two year multicenter randomized double-blind (placebo controlled trial (ALADIN II) Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radical Research*, 1999, 31 : 171-179.

122. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 1296-1301.
123. Ametov AS, Brainov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid. The SYDNEY trial. *Diabetes Care*, 2003, 26 : 770-776.
124. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA Alpha Lipoic Acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany : Current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, 107 : 421-430.
125. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid : a meta-analysis. *Diabetic Med*, 2004, 21 : 114- 121.
126. Negrișanu G, Roșu M, Bolte B et al. Effects of 3-month treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid in diabetic peripheral neuropathy. *Rom J Int Med*, 1999, 37 : 297-306.
127. Baconja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. 1998, *JAMA*, 280: 1831-1836.
128. Schaper NC, Kitslaar PEJM. Peripheral vascular disease in diabetes. In *International Textbook of Diabetes*. DeFronzo RA, Feranini E, Keen H, Zimmet P eds, John Wiley&Sons Ltd. 2004, 1515- 1526.
129. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet*, 2003;, 361:2005-16.
130. R. Lichiardopol, C. Ionescu-Targoviste, V. Serban et al. Efectul Sulodexidului aspra eliminarii urinare de albumina la un

grup de pacienti cu diabet zaharat. Jurnalul Roman de Diabet, Nutritie si Boli Metabolice, 2001, 2 : 28-31.

131. Veresiu IA, Negrean M, Fulop E, Antoneac T. Eficiența tratamentului cu Actovegin administrat pe cale generală și local în ulcerațiile neuropate la pacienții cu diabet zaharat (abstr). Acta Diabetologica Romana, 2004, 30 :175.

132. Borsen B, Berenheim T, Lithner F. The Epidemiology of foot lesions in the diabetic patients aged 15-50 years", Diabetic Med 1990, 7: 438-445.

133. Johnson KA. Surgery of the Foot and Ankle. Raven Press, New York, 1989.

134. Resch S. Corrective surgery in diabetic foot deformity. Diabetes Metab Res Rev, 2004, 20 (suppl 1): S34-S36.

135. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. British Journal of Dermatology, 2003, 148: 402-410.

136. Maciejewski ML, Reiber GE, Smith DG et al. Effectiveness of therapeutic footwear in preventing reulceration. Diabetes Care, 2004, 27:1774-1782.

137. Cavanagh PR. Therapeutic footwear for people with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2004, 20 (suppl 1): S51-S55.

138. Dahmen R, Koomen B, Haspels R, Hoeksma AF. Therapeutic footwear for the neuropathic foot. Diabetes Care, 2001, 24:705-709.

139. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. Diabetic Med, 1998, 15: 80-84.

140. Sowell RD, Mangel WB, Kliczewski CJ, Normington JM. Effect of podiatric medical care on rates of lower-extremity

amputation in a Medicare population. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1999, 89: 312-317.

141. Plank J, Haas W, Rakovac I et al. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care*, 26: 1691-1695.

143. Sherman AR. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care*, 2003, 26: 446-451.

143. Lipski AB. Suggested antibiotic regimens for treating diabetic foot (oral presentation). 3rd International Symposium „The Diabetic Foot”, Noredwijkerhut, The Netherlands, 1999.

144. Caputo MG, Cavanagh PR, Ulbrecht JS et al. Assessement and management of foot disease in patients with diabetes", *N.Engl.J.Med.* 1994, 331: 854-860.

145. Myers MS. Amputation: Its place and application. In “The Diabetic Foot” : Levine ME, O Neal LW, Bowker JH (eds), 5th edn. Mosby, St Louis, 1993, 219-228.

146. O'Neal LW. - Debridment and Amputation. In “The Diabetic Foot” Levine ME, O Neal LW, Bowker JH (eds), 5th edn. Mosby, St Louis, 1993, 237-248.

147. Ramsey DS, Newton K, Blough D et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22: 382-387.

