

# Uloga vaskularne kirurgije u multidisciplinarnom liječenju dijabetičkog stopala

---

Šinka, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:267591>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Šinka**

**Uloga vaskularne kirurgije u multidisciplinarnom liječenju  
dijabetičkog stopala**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u suradnji sa Zavodom za vaskularnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra „Rebro” i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu uz mentorstvo doc. dr. sc. Tomislava Meštovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim (od engl. *angiotensin converting enzyme*)

AI – aortoilijakalni/na/no

ARB – blokator angiotenzinskih receptora (od engl. *angiotensine receptor blocker*)

CAP – ciljani arterijski put

CLTI – kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (od engl. *Chronic Limb Threatening Ischemia*)

CT – kompjutorizirana tomografija

CTA – angiografija uz upotrebu kompjutorizirane tomografije (od engl. *computerized tomography angiography*)

CVB – cerebrovaskularna bolest

DM – dijabetes melitus (lat. *diabetes mellitus*)

DPN – dijabetička periferna neuropatija

DS – dijabetičko stopalo

DSA – digitalna subtrakcijska angiografija

DU – dijabetički ulkus

DUZ – dupleks-ultrazvuk

FP – femoropoplitealni/na/no

GLASS – engl. *Global Limb Anatomic Staging System*

HbA<sub>1c</sub> – hemoglobin A<sub>1c</sub>

HDL – lipoprotein velike gustoće (od engl. *High-density Lipoprotein*)

IM – infarkt miokarda

IMU – ishemijski moždani udar

IP – infrapoplitealan/na/no

IVT – intermitentna vakuum terapija

KAB – koronarna arterijska bolest

KIE – kronična ishemija ekstremiteta

KIN – kontrastom inducirana nefropatija

KV – kardiovaskularni

LDL – lipoprotein male gustoće (od engl. Low-density Lipoprotein)

MFD – Međunarodna federacija za dijabetes

MR – magnetska rezonancija

MRA – angiografija uz upotrebu magnetske rezonancije

NPWT – terapija rane negativnim tlakom (engl. *negative pressure wound therapy*)

PAB – periferna arterijska bolest

PBI – pedobrahijalni indeks

PDE5 – fosfodiesteraza 5

PEDIS – perfuzija, ekstenzija, dubina, infekcija i senzacija (engl. *perfusion, extent, depth, infection and sensation*) - klasifikacija težine stanja kod dijabetičkog stopala

PFA – površinska femoralna arterija

PGE1 – prostaglandin E1

PLAn – procjena rizika u bolesnika, određivanje stadija bolesti ekstremiteta, anatomski uzorak bolesti (engl. *Patient risk estimation, Limb staging, Anatomic pattern of disease*)

PTA – prednja tibijalna arterija

SVS – Društvo za vaskularnu kirurgiju u Sjedinjenim Američkim Državama (engl. *Society for Vascular Surgery*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TG – tlak gležnja

TP – tlak nožnog palca (engl. *toe pressure*)

TcPO<sub>2</sub> – transkutana oksimetrija (mjerjenje parcijalnog tlaka kisika)

Wifi – engl. *Wound, Ischemia, foot Infection* (sustav za klasifikaciju dijabetičkog stopala prema tri parametra: rana, ishemija, infekcija stopala)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1	UVOD.....	1
2	ŠEĆERNA BOLEST .....	3
3	DIJABETIČKI ULKUS – SINDROM DIJABETIČKOG STOPALA .....	5
3.1	Epidemiologija i patofiziologija .....	5
3.2	Klinički pregled i dijagnostika.....	6
3.3	Osteomijelitis kao komplikacija DU .....	7
3.4	Liječenje DU-a.....	9
4	PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST I KRONIČNA UGROŽAVAJUĆA ISHEMIJA EKSTREMITETA .....	10
5	DIJAGNOSTIČKA OBRADA DU i CLTI .....	13
5.1	Anamneza i klinički pregled.....	13
5.2	Metode procjene arterijske insuficijencije.....	14
5.2.1	Neinvazivni hemodinamski testovi.....	14
5.2.1.1	Pedobrahijalni indeks .....	14
5.2.1.2	Ostali neinvazivni testovi .....	15
5.2.2	Vizualizacija krvožilnog sustava .....	17
5.2.2.1	Dupleks-ultrazvuk .....	17
5.2.2.2	Angiografija.....	18
6.	KLASIFIKACIJSKI SUSTAVI EKSTREMITETA I ULKUSA.....	21
6.1	IDSA klasifikacija .....	21
6.2	Wagnerova klasifikacija .....	21

6.3	WIFI klasifikacija .....	23
6.3.1	Procjena korisnosti revaskularizacije.....	25
7.	FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	27
7.1	Liječenje ugrožavajuće ishemije.....	27
7.1.1	Sildenafil.....	27
7.1.2	Prostaglandini .....	27
7.2	Produljenje hodne pruge .....	27
7.2.1	Cilostazol .....	28
7.2.2	Trimetazidin.....	28
7.3	Antitrombotička terapija.....	28
7.4	Liječenje hipertenzije.....	29
7.5	Liječenje dijabetes melitusa.....	29
7.6	Liječenje dislipoproteinemije .....	30
7.7	Promjena stila života.....	30
7.8	Zbrinjavanje boli.....	31
8.	KIRURŠKO LIJEČENJE .....	32
8.1	Incizija i drenaža.....	32
8.2	Debridman/nekrektomija .....	32
8.3	Revaskularizacija.....	33
8.3.1	GLASS (engl. <i>Global Limb Anatomic Staging System</i> ) .....	33
8.3.2	PLAn (engl. <i>Patient risk estimation, Limb threat severity, Anatomic pattern of disease</i> ) 34	
8.3.3	Indikacije i kontraindikacije za revaskularizaciju.....	35
8.3.4	Tehnike revaskularizacije .....	36
8.4	Amputacije.....	37

8.4.1	Indikacije za amputaciju .....	38
8.4.2	Opća načela.....	38
8.4.3	Odabir nivoa amputacije.....	39
8.4.4	Tehnike amputacije.....	40
8.4.4.1	Manje („minor“) amputacije.....	40
8.4.4.2	Velike („major“) amputacije .....	41
8.4.5	Rehabilitacija .....	41
9.	AGRESIVNI INTERDISCIPLINARNI PRISTUP .....	42
9.1	Distalne prenosnice.....	42
9.2	Ortopedski zahvati. i rasterećenje stopala (engl. „ <i>off-loading</i> “)......	42
10.	ADJUVANTNE METODE .....	44
10.1	Fizikalne metode.....	44
10.1.1	Hiperbarična oksigenoterapija .....	44
10.1.2	Intermitentna vakuum terapija .....	44
10.1.3	Terapija negativnim tlakom .....	44
10.2	Molekulska biologija i regenerativna medicina.....	45
10.2.1	Čimbenici rasta .....	45
10.2.2	Matične stanice .....	45
10.2.3	Zamjene za kožu .....	46
11.	ZAKLJUČAK.....	48
12.	ZAHVALE .....	50
13.	LITERATURA .....	51
14.	ŽIVOTOPIS.....	75



## SAŽETAK

### Uloga vaskularne kirurgije u multidisciplinarnom liječenju dijabetičkog stopala

Klara Šinka

Dijabetes melitus (DM) je javnozdravstveni problem u porastu koji, zbog teških komplikacija bolesti, predstavlja jedan od najvećih financijskih tereta zdravstvenog sustava. Makrovaskularne komplikacije karakterizirane su pojavom ateroskleroze čijim su težim oblicima, poput periferne arterijske bolesti ili netraumatskih amputacija donjih udova, podložniji ovi bolesnici. Distribucija periferne arterijske bolesti (PAB) u bolesnika oboljelih od DM češće uključuje distalnije arterije, a ostali izazovi liječenja uključuju motoričku, senzornu i autonomnu neuropatiju čija je kombinacija predisponirajuća za nastanak dijabetičkog stopala. Dijabetičko stopalo (DS) je složen sindrom obilježen ulkusom na stopalu i brojnim komorbiditetima poput infekcije i ishemije. Osim što ima lošu prognozu, sindrom dijabetičkog stopala izrazito negativno utječe na gubitak kvalitete života i neovisnosti jer bolesnike izlaže riziku od amputacija donjih ekstremiteta. Prioriteti liječenja ulkusa sastoje se od prevencije i rane identifikacije bolesnika. Stoga je za svakog bolesnika sa sumnjom na DU potrebno učiniti opširnu dijagnostičku obradu koja uključuje postupke od fizikalnog pregleda i neinvazivnih hemodinamskih testova do angiografije kao zlatnog standarda vizualizacije krvožilnog sustava. Odluke o liječenju temelje se na provedenoj dijagnostici i klasifikacijskim sustavima, a potrebno ih je individualizirati za svakog pojedinog bolesnika. Terapijske su mjere raznolike i uključuju širok spektar od farmakološkog liječenja, kirurškog pristupa debridmanom do alternativnih i adjuvantnih metoda, no u spašavanju ekstremiteta od amputacije, temelj liječenja je revaskularizacija. Presjekom GLASS i Wifl stadija uda, te ovisno o postojanju adekvatne autologne vene odlučuje se o izboru otvorenog ili endovaskularnog revaskularizacijskog zahvata. Iako se većina terapijskih pristupa ubraja u područje djelovanja vaskularnog kirurga, za cjelokupno liječenje potreban je multidisciplinarni tim koji se sastoji od različitih specijalista kako bi mogao vladati svim potencijalnim komplikacijama DU i bolesniku omogućiti najbolji mogući pristup u nošenju s ovom zahtjevnom bolesti.

**Cljučne riječi:** dijabetički ulkus, dijabetičko stopalo, periferna arterijska bolest, vaskularni kirurg, multidisciplinarni tim.

## **SUMMARY**

### **The role of vascular surgery in the multidisciplinary management of diabetic foot**

Klara Šinka

Diabetes mellitus (DM) is a growing public health problem which, due to severe complications, represents one of the biggest financial burdens on the health care system. Macrovascular complications are characterized by the appearance of atherosclerosis, the more severe forms of which, such as peripheral arterial disease or non-traumatic amputations of the lower limbs, are more susceptible to these patients. The distribution of peripheral arterial disease (PAD) in DM patients more often involves more distal arteries, and other treatment challenges include motor, sensory and autonomic neuropathy, the combination of which predisposes to the development of diabetic foot. Diabetic foot is a complex syndrome characterized by a foot ulcer and numerous comorbidities such as infection and ischemia. In addition to having a poor prognosis, diabetic foot syndrome has an extremely negative impact on the loss of quality of life and independence, as it exposes patients to the risk of lower limb amputations. The priorities of ulcer treatment consist of prevention and early identification of patients, therefore, for every patient suspected of diabetic ulcer, it is necessary to do an extensive diagnostic workup that includes procedures from physical examination and non-invasive hemodynamic tests to the use of angiography as the gold standard of visualization of the vascular system. Treatment decisions are based on the performed diagnostics and classification systems, and they need to be individualized for each patient. Therapeutic measures are diverse and include a spectrum from pharmacological treatment, surgical approach with debridement to alternative and adjuvant methods, but in saving limbs from amputation, the mainstay of treatment is revascularization. The choice of open or endovascular revascularization procedure is based on the cross section of the GLASS and WIfI stages of the limb, and the existence of an adequate autologous vein. Although most therapeutic approaches fall within the scope of a vascular surgeon, overall treatment requires a multidisciplinary team consisting of different specialists able to manage all potential complications of diabetic ulcer and provide the patient with the best possible approach to deal with this demanding disease.

**Keywords:** diabetic ulcer, diabetic foot, peripheral arterial disease, vascular surgeon, multidisciplinary team.

## 1 UVOD

Osobe oboljele od šećerne bolesti ili dijabetes melitusa (DM) prezentiraju se širokim spektrom kliničke slike. Tijek same bolesti ovisi o kvaliteti i dostupnosti primarne i sekundarne zdravstvene skrbi. Bolesnici koji žive u regijama s neadekvatnim pristupom zdravstvenoj skrbi često se javljaju liječniku tek u uznapredovaloj fazi bolesti kada je ekstremitete zahvaćene bolešću ponekad i nemoguće spasiti od amputacije (1). Razlog kasnom javljanju za pomoć liječniku najčešće proizlazi iz samog lošeg fizičkog stanja te neznanja o mogućnostima liječenja i neprepoznavanja trenutne ozbiljnosti stadija bolesti (2). S obzirom da su pacijenti s DM koji razviju dijabetički ulkus (DU) i kroničnu ugrožavajuću ishemiju ekstremiteta (engl. *Chronic Limb-Threatening Ischemia*, CLTI) izloženi većem riziku od ranijeg gubitka tkiva, kasnije javljanje liječniku ograničava im mogućnost liječenja revaskularizacijom te im kao rješenje ostavlja amputaciju (3). Iz toga je lako zaključiti kako u liječenju DM ključnu ulogu ima kontinuirana edukacija pacijenata koja uključuje upute o svakodnevnom samopregledu, pravilnoj higijeni stopala, adekvatnoj obući te nužnosti prepoznavanja i brzog liječenja novih lezija (4). Liječnici u sklopu primarne zdravstvene zaštite najprikladniji su za provođenje takve edukacije s obzirom da se od svih struka najviše bave bolesnicima s DM. Oni bi se također trebali kontinuirano educirati o aktualnim preporukama za liječenje DM kako bi na vrijeme mogli prepoznati potencijalne ugrožavajuće čimbenike i prilagoditi način liječenja kako bi spriječili najteže komplikacije, uključujući amputaciju (5).

2005. godine Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i Međunarodna federacija za dijabetes (MFD) objavile su podatak kako je 80% amputacija povezanih s DM moguće prevenirati. Do danas jedina intervencija učinjena po tom pitanju je oblikovanje multidisciplinarnih timova za prevenciju nepotrebnih amputacija (6). Formiranje integriranog tima u čijem je središtu djelovanja akutno i dugoročno spašavanje ekstremiteta od amputacije složen je zadatak. S obzirom da niti jedan specijalist neovisno o kvaliteti individualnog djelovanja nije sam sposoban vladati potrebnim vještinama za liječenje cjelokupne kliničke slike i komplikacija DM, važno je stvoriti tim koji će optimizirati vrijeme do potrebnih intervencija, poboljšati tijek liječenja i sveukupne rezultate. Sastav multidisciplinarnog tima ovisi o dostupnosti specijalista i potrebama

na lokalnoj razini. Smatra se kako postoji devet osnovnih vještina kojima bi članovi tima trebali vladati koje tim čine uspješnim a isprepliću se kroz različite specijalnosti (Tablica 1).

**Tablica 1. Osnovne vještine i domene djelovanja članova tima za zbrinjavanje dijabetičkog stopala**

<b>Vještine</b>	<b>Domena djelovanja</b>
Fiziološka i anatomska procjena	angiologa, vaskularnog kirurga i interventnog radiologa
Periferna neurološka obrada	neurologa, endokrinologa
Uzimanje uzorka za mikrobiološku obradu	infektologa, kirurga, liječnika primarne zdravstvene zaštite i medicinske sestre koja se bavi obradom rane
Procjena stupnja težine rane (ulkusa), infekcije i ishemije	angiolog, vaskularni kirurg, liječnik primarne zdravstvene zaštite, medicinska sestra koja se bavi obradom rane
Incizija, drenaža, debridman	općeg, vaskularnog i plastično-rekonstruktivnog kirurga te ortopeda
Odabir i modifikacija antimikrobne terapije specifične za bolesnika i kulturu	općeg i vaskularnog kirurga, infektologa, endokrinologa/internista, mikrobiologa
Revaskularizacija	vaskularnog kirurga i interventnog radiologa)
Rekonstrukcija mekotkivnih ili koštanih deformiteta i defekata	plastičnog kirurga, ortopeda, kirurga
Postoperativno praćenje	vaskularnog kirurga, medicinske sestre koja se bavi obradom rane

Iz navedenog popisa vještina može se primijetiti da, iako vaskularni kirurg ima jednu od najopsežnijih uloga u timu, adekvatan pristup i liječenje pacijenta ne bi bili potpuni bez suradnje s ostalim članovima tima (7). Angažman vaskularnog kirurga obično počinje konzultacijom vezanom uz sumnju na ishemiju ekstremiteta te kada cijeljenje DU ne pokazuje znakove napredovanja unatoč odgovarajućem dotadašnjem liječenju (8). Liječenje ishemije ekstremiteta ključno je za postizanje uspješnog ishoda a glavnu komponentu strategije u spašavanju ekstremiteta od amputacije ima distalna arterijska rekonstrukcija, odnosno revaskularizacija kojom se omogućuje povratak pulsatilnog protoka u najdistalnije dijelove stopala (4,9).

## 2 ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest ili dijabetes melitus (DM) obilježena je kroničnom hiperglikemijom koja je posljedica nedostatka proizvodnje inzulina (tip 1) ili inzulinske rezistencije (tip 2), a posljednjih nekoliko desetljeća uočen je velik porast njene prevalencije. Globalne demografske promjene i čimbenici koji izravno utječu na učestalost DM su povećanje broja stanovnika i starenje stanovništva, a povezane su s industrijalizacijom i gospodarskim razvojem (10). Industrijalizacija je omogućila obilje jeftine visokokalorične hrane i usvajanje sjedilačkog načina života što je kao posljedicu uzrokovalo alarmantnu stopu epidemije pretilosti koja izravno korelira s brojem novodijagnosticiranih osoba s DM. S obzirom da su medicinska izdavanja za osobe s DM 2 do 3 puta veća od ostale populacije, uvelike opterećuju zdravstveni sustav. Izdavanja, osim izravnih medicinskih, pokrivaju i neizravne posljedice poput invaliditeta, gubitka posla i prerane smrti, a očekuje se da će se zbog nastavljanja rasta prevalencije DM u sljedećih nekoliko desetljeća i povećati (11). Zdravstvene posljedice DM prvenstveno su vaskularne, a dijele se u mikrovaskularne i makrovaskularne. Najvažnije mikrovaskularne komplikacije čine retinopatija i nefropatija s rizikom razvoja sljepoće i završnog stadija bubrežne bolesti. Makrovaskularne komplikacije karakterizira ateroskleroza (12) uzrokovana brojnim mehanizmima poput metaboličkih poremećaja, hiperkoagulabilnosti, upale i vaskularne disfunkcije. Ti mehanizmi dovode do promjene krvnih žila iz homeostaze u aterogeni fenotip obilježen disfunkcionalnim endotelnim stanicama, oksidativnim stresom posredovanim povećanom proizvodnjom slobodnih radikala i disfunkcijom glatkih mišića krvnih žila. Stoga je DM važan čimbenik u razvoju komplikacija i težih oblika ateroskleroze uključujući pPAB, koronarnu arterijsku bolest (KAB) i cerebrovaskularnu bolest (CVB) s povećanim rizikom ishemijskog moždanog udara (IMU) i netraumatskih amputacija donjih ekstremiteta. Te su posljedice vaskularnih komplikacija ujedno i najznačajniji uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba s DM (13–16).

U bolesnika s DM, rizik od PAB povećava se sa starijom dobi, pušenjem, trajanjem DM i prisutnošću dijabetičke periferne neuropatije (DPN) (17). Distribucija PAB je drugačija u bolesnika s DM u usporedbi s onima bez nje te obično zahvaća distalnije arterije, osobito poplitealne i tibijalne, što revaskularizaciju u svrhu spašavanja ekstremiteta čini izazovnijom (15,16). Drugi veliki izazov u ovih bolesnika je DPN koja dovodi do ograničene pokretljivosti

zglobova (zbog motoričke neuropatije), smanjene propriocepcije i osjeta boli (zbog senzorne neuropatije) i smanjenog znojenja (zbog autonomne neuropatije) te tako odgađa primjećivanje simptoma i postavljanje dijagnoze. Motorička neuropatija potiče nastanak deformiteta stopala, što rezultira neproporcionalnim povećanjem točaka pritiska na glave metatarzalnih kostiju i druge dijelove stopala, čineći nastanak DU vjerojatnijim (18,19).

### 3 DIJABETIČKI ULKUS – SINDROM DIJABETIČKOG STOPALA

#### 3.1 Epidemiologija i patofiziologija

Dijabetičko stopalo (DS) složen je sindrom koji predstavlja javnozdravstveni problem u porastu i veliki financijski teret za zdravstvene sustave diljem svijeta. Vodeći je uzrok patologija na stopalu, a njoj su pridružene i druge komplikacije DM kao što su PAB odnosno ishemija, PDN i infekcija (20). Prognozu bolesnika s DS otežavaju i česti gubitak posla, neovisnosti i prihoda pacijenta i njegovog primarnog njegovatelja/skrbnika, odnosno kvalitete života. Bolesnici s DS su zbog visoke osjetljivosti na infekcije i neadekvatno zarastanje rana podložni razvitku DU, a komplikacije povezane s DU vodeći su uzrok hospitalizacije u dijabetičara. DU-i izlažu pacijente riziku od „minor“ ili „major“ amputacija, što ih čini jednim od najskupljih aspekata liječenja DM (11). Iako je DM endokrina bolest, česte su komplikacije povezane s PAB, odnosno vaskularnim aspektom bolesti, tako da bi DS prikladnije bilo smatrati kardiovaskularnom (KV) komplikacijom DM (7).

U bolesnika s neadekvatnom kontrolom glikemije, povećana osjetljivost na infekcije mekih tkiva i kostiju posljedica je smanjenog odgovora komplementa i disfunkcionalne aktivnosti leukocita. Regrutiranje leukocita rezultira proizvodnjom leukotriena i slobodnih radikala kisika te ekspresijom proupalnih citokina što u konačnici dovodi do smanjene baktericidne aktivnosti i oslabljene obrane domaćina (20). Kronična hiperglikemija rezultira acidozom, smanjenim protokom krvi i nedostatnom perfuzijom kisika, čime je ugroženoj koži povećana osjetljivost na površinske infekcije i infekcije mekog tkiva u slučajevima traume. Kao rezultat nedostatne perfuzije i oštećenja kapilara, s vremenom se razvija ireverzibilna neuropatija koja pacijentima onemogućuje pravovremeno uočavanje ozljede u tom stanju lako podložne infekciji (21).

Neuropatija je važna komponenta u podlozi svih DU. Pacijent s gubitkom zaštitnog osjeta nema osjet boli (11) koja bi upozoravala na nadolazeće oštećenje tkiva.

Normalan hod dijeli se na faze zamaha, kontakta, sredine i propulzivne faze. Vršni pritisak i linija progresije slijede uredan put od pete, kroz lateralnu stranu srednjeg dijela stopala, prolazeći medijalno kroz prednji dio stopala ispod metatarzalnih glava, i na kraju do odgurivanja palca. To omogućuje da se značajna količina sile rasprši na relativno veliku jediničnu površinu. Kod osobe

s normalnim osjetom boli, kada dio stopala postane pritisnut ili bolno podražen, hod se podsvjesno mijenja kako bi se smanjio pritisak na to područje. Dijabetes, ograničena pokretljivost zglobova i starenje mijenjaju ovaj normalan proces te osjetljivo područje nastavlja primati pritisak sve dok oštećenje tkiva ne postane nepovratno. Nedostatak povratne sprege kao reakcije na bol i pritisak te prisutnost periferne neuropatije postavljaju savršene uvjete za razvoj DU. U pojedinca s perifernom senzornom neuropatijom, ponavljajući ciklusi slabog do umjerenog stresa bez suprotstavljanja povratnom spregom prvo uzrokuju kalus, zatim bulu i hematoma, sve dok kožna ovojnica ne ulcerira (11). Iako su u patogenezi DU neuropatske promjene vrlo važan čimbenik, vaskularna komponenta ga čini kroničnim i onemogućuje cijeljenje (22), a cijeljenju odmaže i veća podložnost DU infekcijama (5).

### 3.2 Klinički pregled i dijagnostika

Svim pacijentima sa sumnjom na DU potrebno je napraviti kompletan fizikalni pregled (23). Nakon inspekcije potrebno je palpirati pulseve na donjim ekstremitetima koji služe kao pomoć u određivanju vjerojatne prisutnosti i distribucije arterijske bolesti (24). Hladnoća ekstremiteta, atrofija mišića, suhoća kože, gubitak dlakavosti i distrofija noktiju na nogama nespecifični su znakovi koji se često opažaju kod takvih pacijenata. Vrijeme kapilarnog punjenja obično premašuje 5 sekundi, osobito kada pacijent leži na leđima ili je donji ekstremitet eleviran (25). Mnogi pacijenti s CLTI i DM imaju senzornu, motoričku i autonomnu neuropatiju tipa „rukavica i čarapa“ koja može biti asimptomatska ili povezana s trncima, utrnulošću, slabošću i žarećim bolovima u stopalima i gležnjevima. Prisutnost takve već navedene neuropatije glavni je čimbenik rizika za gubitak tkiva koji treba pažljivo procijeniti korištenjem monofilamenata i vilice za ugađanje (rani je znak gubitak osjeta vibracije) (26).

Temeljita procjena svakog ulkusa je kritična i trebala bi usmjeravati daljnje liječenje (27). Evaluacija treba odrediti etiologiju ulkusa i utvrditi je li lezija neuropatska, ishemijska ili neuroishemijska, a započinje adekvatnim opisom karakteristika ulkusa, kao što su veličina, dubina, izgled i lokacija. Nakon što opiše dimenzije i izgled ulkusa, liječnik treba pregledati ulkus tupom sterilnom sondom. Nježnim ispitivanjem može se otkriti formiranje sinusnog trakta, potkopavanje rubova ulkusa i disekciju ulkusa na tetivne ovojnice, kost ili zglobove. Pozitivan nalaz sondiranja dna ulkusa (engl. *probe-to-bone*) testa ima visoku prediktivnu vrijednost za



osteomijelitis (28). Nепрепозnavanje dijagnoze podležeg osteomijelitisa često rezultira neuspješnim cijeljenjem rane.

Mora se uočiti postojanje i mirisa i eksudata te prisutnost i opseg celulitisa (29). Općenito se infekcije koje prijete udovima mogu prezentirati celulitisom koji se proteže više od 2 cm od perimetra ulkusa, kao i dubokim apscesom, osteomijelitisom ili kroničnom ugrožavajućom (»kritičnom«) ishemijom (27). Aerobne i anaerobne kulture treba uzeti kada su prisutni znakovi infekcije, poput gnojenja ili upale, i najbolje ih je uzeti iz dreniranog gnoja ili kiretiranog materijala s baze ulkusa. Budući da su svi ulkusi kontaminirani, općenito se ne preporučuje kultura neinficiranih rana. Polimikrobne infekcije prevladavaju u teškim infekcijama dijabetičkog stopala i uključuju spektar aerobnih gram-pozitivnih koka, gram-negativne štapiće i anaerobe (30). Podležeci osteomijelitis često je prisutan u bolesnika s umjerenim do teškim infekcijama i zahtijeva agresivnu resekciju zaražene kosti i zglobova nakon koje slijedi četiri do šest tjedana antibiotske terapije usmjerene dobivenom kulturom uzorka. Prisutnost duboke infekcije s apscesom, celulitisom, vlažne gangrene ili osteomijelitisa indikacija su za hospitalizaciju i brzu kiruršku drenažu (9,30).

### 3.3 Osteomijelitis kao komplikacija DU

Čest i ozbiljan problem bolesnika s DM-om je osteomijelitis stopala. Posljedica je komplikacija dijabetesa, osobito periferne neuropatije. Infekcija se općenito razvija širenjem susjedne infekcije mekog tkiva na podležecu kost. *Staphylococcus aureus* je najčešći etiološki uzročnik, a slijede ga drugi aerobni gram-pozitivni koki. Antimikrobnu terapiju najbolje je usmjeriti kulturama iz uzoraka inficirane kosti, dobivene perkutano ili tijekom operacije. Antibiotsku terapiju obično je potrebno davati parenteralno, barem u početku, i nastaviti najmanje kroz 6 tjedana. No, dok se akutni hematogeni osteomijelitis obično liječi antibioticima, kod kroničnog osteomijelitisa kakav je obično prisutan u bolesnika s DU-om, antibiotici su adjuvantna terapija kirurškom debridmanu ili resekciji inficirane, odnosno odumrle, kosti (sekvestra) (30).

U većine bolesnika s dubokim ili dugotrajnim ulkusima potrebno je napraviti radiografiju kako bi se isključio osteomijelitis; međutim, radiografija nije vrlo osjetljiv pokazatelj akutne infekcije kosti (31). Karakteristični akutni radiografski nalazi uključuju žarišnu osteopeniju, s prosvjetljenjima u korteksu ili medularnoj kosti jer uznapredovala infekcija može dovesti do sekvestracije mrtve, sklerotične kosti. Iako nalazi običnog filma nisu patognomonični za

infekciju, dijagnoza vjerojatnog osteomijelitisa može se postaviti kada se nađu klasične promjene uz prisutnost tipičnih kliničkih nalaza (Slika 1).



**Slika 1. Heilman J. Osteomijelitis prve metatarzalne kosti stopala [slika s interneta].** Pristupljeno 04.07.2023.  
Dostupno na: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:OsteomyelitisMark.png>. Licenca: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode>.

Presječno snimanje, tj. uporaba kompjuterizirane tomografije (CT), osjetljivije je na zahvaćenost kortikalne kosti i bolje detektira koštane sekvestre kod kroničnog ili nepotpuno liječenog osteomijelitisa. Magnetska rezonancija (MR) je zbog visokog kontrasta tkiva osjetljivija od CT skeniranja za infekciju koštane srži i mekog tkiva (32). Konačna metoda za dijagnosticiranje osteomijelitisa je biopsija kosti. Transkutana biopsija kosti siguran je postupak bez većih komplikacija. Uzorak se može dobiti kirurškim zahvatom ili perkutano iglom za biopsiju. Prednost joj je pružanje rezultata kulture i antimikrobne osjetljivosti, što može usmjeriti izbor terapije adekvatnim antibiotikom (31). Odabir prikladnog antibiotika za liječenje ovih infekcija posebno je važan zbog potrebnog produljenog trajanja terapije. No, kirurška resekcija inficirane/sekvestrirane kosti i amputacija ostaju temelj liječenja osteomijelitisa kod DU, jer omogućuju eradikaciju infekcije i prevenciju recidiva (32).

### 3.4 Liječenje DU-a

Količina i raznolikost strategija liječenja otkrivaju nedostatak konsenzusa za jedinstveni algoritam. Nadalje, pruženi tretman pokazuje raznolikost pružatelja zdravstvenih usluga i njihovu razinu osposobljenosti i iskustva u skrbi za DU. Neovisno o toj činjenici, prije primjene bilo koje napredne terapije potrebno je primijeniti određene osnove njege rane koje uključuju osiguravanje ili uspostavljanje odgovarajuće perfuzije; osiguravanje optimalnog opterećenja stopala (engl. *off-loading*); kontroliranje/liječenje akutne infekcije i stvaranja biofilma te optimiziranje metaboličkog i prehranbenog statusa pacijenta. Također je važno prepoznati kako antibiotici i obloge služe za optimizaciju okruženja rane, a ne za izravno cijeljenje rane. Potrebno je pažljivo praćenje koje uključuje fizikalni pregled pri svakom posjetu liječniku.

Općenito, kronični ulkus mora se pretvoriti u akutnu ranu da bi došlo do zacjeljivanja. Strategije liječenja treba modificirati na temelju promjene kvalitete ulkusa (11). Prvi prioritet trebala bi biti prevencija DS. Ona se postiže identificiranjem visokorizičnih osoba; onih s perifernom neuropatijom, perifernom vaskularnom bolešću, deformitetima stopala i prisutnošću kalusa (8). Cilj terapije trebao bi biti rana intervencija kako bi se omogućilo brzo zacjeljivanje lezije i spriječio recidiv, kako bi se smanjila stopa potencijalnih amputacija i smrtnosti (35).

## 4 PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST I KRONIČNA UGROŽAVAJUĆA ISHEMIJA EKSTREMITETA

Periferna arterijska bolest (PAB) definira se kao kronična steno-okluzivna manifestacija sistemske aterosklerotske bolesti na donjim ekstremitetima. Postala je velik globalni zdravstveni problem koji rezultira smrtnošću, morbiditetom i rastućim javnozdravstvenim troškovima povezanim s liječenjem same bolesti i njezinih komplikacija (36). PAB dijeli mnoge čimbenike rizika s drugim aterosklerotskim stanjima kao što su koronarna arterijska bolest (KAB) i cerebrovaskularna bolest (CVB). Najveći čimbenik rizika za razvoj PAB je dob. Bolest je rijetka kod osoba mlađih od 40 godina, a prevalencija raste između šestog i osmog desetljeća te može zahvatiti i više od 25% osoba starijih od 80 godina. Iako diljem svijeta u PAB postoje razlike vezane uz spol, prevalencija uznapredovalih simptomatskih stadija bolesti značajno je veća u muškaraca (37–39).

Dok se navedeni čimbenici (dob i spol) ne mogu modificirati, postoje određeni čija bi modifikacija u oboljelih od PAB bila poželjna u sprječavanju ili ublažavanju njenog nastanka i tijeka. Oni između ostalog uključuju dislipidemiju (40), pretilost i sjedilački način života (41), hipertenziju, DM, pušenje, upalu (42), povišenu razinu homocisteina (43) i niži socioekonomski status (44). Pušenje cigareta snažan je i neovisan prediktor PAB (37,45,46). DM je čvrsto povezan s prevalencijom i težinom PAB (37). Ova se povezanost mijenja ovisno o dobi pacijenta i trajanju DM, tako da su stariji pojedinci s trajanjem DM više od 10 godina pod najvećim rizikom. Kombinacija DM i pušenja je vrlo podmukla te upozorava na velik rizik za razvoj teže oblika PAB, potencijalnu amputaciju i smanjeno preživljenje (16).

Kritična ishemija ekstremiteta (engl. *Critical Limb Ischemia*, CLI) definirana je kao uznapredovali stadij PAB u kojem se javlja nekroza tkiva (gangrena ili ulceracija koja ne zacjeljuje) ili neizdrživa bol u stopalu u mirovanju koja traje dulje od dva tjedna i ne može se suzbiti niti maksimalnom analgetskom terapijom, a nastaje zbog ozbiljnog oštećenja perfuzije udova koja je nedovoljna za održavanje osnovnih potreba tkiva hranjivim tvarima i kisikom. U novijoj literaturi i smjernicama danas se umjesto termina CLI koristi naziv "kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta" (engl. *Chronic Limb-Threatening Ischemia*, CLTI) (47). Iako se ovo kliničko stanje lako razlikuje od asimptomatske PAB, ono predstavlja širok raspon

hemodinamskih poremećaja i stupnjeva ugroženosti ekstremiteta, jer apsolutne vrijednosti praga za »kritične« deficite perfuzije nije lako definirati i one mogu varirati u odnosu na stupanj gubitka tkiva ili infekcije kod pojedinog bolesnika (11).

CLTI se tako definira sistoličkim tlakom u gležnju manjim od 50 mm Hg ili u nožnim prstima manjim od 30 mm Hg (48). Ove šire granične vrijednosti uključuju veći spektar ishemije i neuropatije koje pacijenti s PAB mogu imati.

Zbog nedosljednosti s terminologijom i ne uvijek prikladnom primjenom izraza CLTI kod bolesnika s dijabetesom, Odbor za smjernice za donje ekstremitete Društva za vaskularnu kirurgiju Sjedinjenih Američkih Država (engl. *Society for Vascular Surgery*, SVS) stvorio je sveobuhvatniji sustav klasifikacije ugroženih ekstremiteta namijenjen stratificiranju rizika amputacije kod pacijenata u cijelom spektru CLTI (47). Ovaj se sustav temelji na objektivnim stupnjevima rane (W), ishemije (I) i infekcije stopala (fi) za izračun kliničkog stadija ugroženog ekstremiteta od 1 do 4. U više je studija potvrđeno da Wifi klasifikacija ima visoku prediktivnost jednogodišnje „major“ amputacije ekstremiteta (49).

CLTI je u početku prvenstveno bila posljedica pušenja i prehrane s visokim udjelom zasićenih masnih kiselina. Međutim, u posljednjih nekoliko desetljeća zapaženo je da je porast dijagnosticiranih slučajeva CLTI pratio globalnu epidemiju DM. CLTI povezan s dijabetesom samo je jedan dio sindroma DS koji je uobičajena, ali složena skupina komplikacija koje uključuju neuropatiju, ulceraciju, infekciju mekog tkiva i kostiju, PAB (uključujući CLTI) i gangrenu. Osim povećanja rizika od infarkta miokarda (IM) za 50% i IMU za 25%, DM je imao najveći porast rizika od amputacije stopala ili većeg dijela ekstremiteta (50). Budući da je DM značajan faktor rizika za PAB (51,52), može se zaključiti kako je opseg vaskularne bolesti povezan s trajanjem i ozbiljnošću hiperglikemije. Stoga je kontrola glikemije i razine HbA1c < 7% (53 mmol / mol) izrazito važna u svih bolesnika s DM udruženim s PAB (53).

Cilj liječenja pacijenata s KUIE i DM nije samo spasiti funkcionalnost ekstremiteta, već i smanjiti KV morbiditet i mortalitet kroz agresivnu modifikaciju faktora rizika i primjenu najbolje medicinske terapije. Stoga donošenje odluka o liječenju obično postavlja tri dileme: liječiti lijekovima ili intervencijom; ako se liječi intervencijom, treba li amputirati ili revaskularizirati; i ako se revaskularizira, treba li koristiti endovaskularnu intervenciju ili otvoreni kirurški zahvat (11). Pacijenti s uznapredovalom CLTI općenito zahtijevaju revaskularizaciju, ako je izvediva.

Za donošenje optimalne odluke o zbrinjavanju bolesnika s DM i CLTI ključno je stvaranje integriranog multidisciplinarnog tima čiji je primarni fokus spašavanje ekstremiteta (54).

## 5 DIJAGNOSTIČKA OBRADA DU i CLTI

### 5.1 Anamneza i klinički pregled

Razvitak tehnologije učinio je dijagnozu i prikaz CLTI preciznijima, što je omogućilo bolji odabir pacijenata i planiranje revaskularizacije. Međutim, pristup sofisticiranim dijagnostičkim modalitetima i prikazu vaskularnog sustava značajno se razlikuje diljem svijeta pa postoji širok niz različitih pristupa koji se primjenjuju u različitim okruženjima zdravstvene skrbi (55). Zbog činjenice da je nemoguće dati čvrste preporuke, općeniti cilj je postaviti načela i gledišta širokog spektra koja se mogu praktično koristiti u objektivnoj procjeni dijagnoze i pomoći u planiranju dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Uz pažljivo dokumentiranu anamnezu pojavljivanja tegoba na ekstremitetima, važno je zabilježiti pojedinosti o KV čimbenicima rizika, prethodno uzimanim lijekovima i postupcima vaskularne i endovaskularne revaskularizacije te amputacijama (56,57). Potrebno je i utvrditi simptome kao što su slabost, funkcionalni status i kvaliteta života povezana sa zdravljem (58), te u svih bolesnika s gubitkom tkiva stopala i sumnjom na CLTI provesti detaljan pregled stopala s procjenom neuropatije i „*probe-to-bone*“ testom za procjenu dubine i vjerojatnosti podležućeg osteomijelitisa (59).

Fizikalni pregled dijabetičkog stopala trebao bi uključivati procjenu dermatološkog (dubina ulkusa, znakovi infekcije oko rane), neurološkog (atrofija stopala, refleksi, test monofilamentom i ugađajućom vilicom) (60), vaskularnog (palpacija perifernih pulseva, provjera vremena kapilarnog punjenja) i mišićno-koštanog statusa (deformiteti, dorzifleksija stopala) (11). Koža bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bolešću obično je suha zbog periferne neuropatije. Područja hiperkeratoze ukazuju na točke pritiska koje su često popraćene preulcerativnim (suptilna točkasta krvarenja unutar dermisa) ili ulcerativnim promjenama. Hiperkeratotičnu leziju kod koje sumnjamo na pozadinsku ulceraciju potrebno je oštro debridirati kako bi se pregledalo stanje ispod kože. Inspekcija stopala može otkriti i posljedice motoričke neuropatije, kao što je atrofija intermetatarzalne muskulature i udubljenje tkiva između metatarzalnih kostiju i svoda stopala (61). Ispitivanje osjeta koje se izvodi primjenom monofilamenta je prediktivni test za procjenu neuropatskog rizika od ulceracije stopala i amputacije u bolesnika s dijabetesom (62). Vaskularne komponente kliničkog pregleda najbolji su prediktori izlječenja u bolesnika s dijabetičkim ulkusom stopala (63). U vaskularnom statusu potrebno je palpirati puls nad

arterijama donjih ekstremiteta, uključujući femoralne, poplitealne i tibijalne arterije. S obzirom da na palpaciju utječu čimbenici kao što su tjelesna težina pacijenta, prisutnost perifernih edema, fluktuacije krvnog tlaka te razina iskustva ispitivača, donošenje kliničke odluke ne bi se trebalo temeljiti samo na prisutnosti ili odsutnosti palpabilnih pulseva bez daljnjeg neinvazivnog vaskularnog testiranja (64,65).

## 5.2 Metode procjene arterijske insuficijencije

### 5.2.1 Neinvazivni hemodinamski testovi

#### 5.2.1.1 Pedobrahijalni indeks

Izračun pedobrahijalnog indeksa (PBI) (najviši tlak gležnja podijeljen s najvišim brahijalnim sistoličkim tlakom) preporučuje se kao prva linija neinvazivnih hemodinamskih testova u svih pacijenata sa sumnjom na CLTI (66). Normalan PBI iznosi 0,9 - 1,4. Ako je stijenka arterije ukrućena kalcinozom medije (mediosklerozom), kao što se često događa kod dijabetičara i bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, može biti potreban povećani tlak kako bi se stijenka žile pri mjerenju stlačila i zaustavio protok krvi. PBI veći od 1,3 trebao bi pobuditi sumnju na ukrućenost stijenke žile. Značajna PAB smanjuje vrijednost PBI (67). PBI ima određenu prediktivnu vrijednost; smanjeni PBI i prisutnost DM (dva čimbenika povezana s razvojem CLTI); kao i abnormalno povećan PBI ( $\geq 1,30$ ) povezan je s povećanom ukupnom smrtnošću i većim rizikom od vaskularnih događaja; kao i pad PBI tijekom vremena (68-70).

Iako su mjerenja PBI standardna komponenta vaskularne obrade, te su vrijednosti, kao što je prethodno spomenuto, često nepouzdana u pacijenata oboljelih od DM zbog kalcinoze medije tibijalnih žila. Međutim, digitalne su arterije često pošteđene teške kalcifikacije koja se javlja u tibijalnim arterijama, a njihova mjerenja protoka točnije odražavaju perfuziju stopala. Kao takva, mjerenja tlakova na nožnom palcu i pripadajućeg indeksa (engl. *toe-brachial-index*, TBI) mogu biti korisnija kod pacijenata s DM kod kojih se sumnja na lažno povišen PBI (58). TBI  $< 0,7$  smatra se abnormalnim, no ipak, TBI  $> 0,6$  predviđa cijeljenje tkiva (71). Studije su također pokazale da je tlak nožnog prsta (TNP) osjetljiviji od TG u dijagnozi CLTI i bolje predviđa rizik amputacije. Sistoličke vrijednosti TNP općenito su 20 do 40 mmHg niže od TG. Tako je TNP  $< 30$  mmHg povezan s uznapredovalom ishemijom i predviđa izostanak cijeljenja bez revaskularizacije (56,72,73). Iz tog razloga, u ovih bolesnika može biti potrebna kombinacija



testova, a bilo bi poželjno razmotriti i korištenje alternativnih metoda za neinvazivnu procjenu perfuzije kada se ne mogu procijeniti tlakovi u gležnju i nožnim prstima, te navedeni indeksi (72,74).

### *5.2.1.2 Ostali neinvazivni testovi*

U dijagnostici CLTI i DU mogu se koristiti i druge neinvazivne metode. Iako svaka metoda ima svoje prednosti i ograničenja, ovisno o lokalnoj dostupnosti i stručnosti, one se mogu koristiti za dopunu procjene prethodno navedenim indeksima. Međutim, na ove testove mogu utjecati razni zbunjujući čimbenici i ne koriste se rutinski u većini vaskularnih laboratorija u svijetu (75,76).

### **Pletizmografija**

Pletizmografija je neinvazivna metoda kojom se procjenjuje protok u ekstremitetu na temelju neke fizikalne veličine usporedive s protokom. Danas se najčešće koristi zračna pletizmografija, pretraga koja prati promjenu tlaka u manžeti postavljenoj oko ekstremiteta i napuhanoj na 65 mm Hg. Pletizmografijom dobiveni valni oblici na različitim razinama donjeg ekstremiteta mogu se koristiti za zaključivanje o prisutnosti i lokaciji arterijske okluzivne bolesti. Normalni izgled vala pulsa ima brzi uspon, oštar sistolički vrh, nakon kojeg slijedi usjek te pad koji se povija prema osnovnoj liniji. Nizvodno od stenotičkih segmenata, valni oblik postaje prigušen, tj. ukupna amplituda se smanjuje. Stoga prigušenost pulsnog vala ukazuje na prisutnost stenoze uzvodno. Okluzivna bolest uzrokuje prigušenje valnog oblika s izravnavanjem i gubitkom usjeka, a u ekstremnim slučajevima ponekad neće ni biti detektabilnog valnog oblika. Nasuprot tome, prisutnost normalnog digitalnog valnog oblika opovrgava postojanje klinički značajne arterijske bolesti u arterijama koje opskrbljuju nožne prste. Kalcifikacija arterija manje utječe na pletizmografijom dobivene vrijednosti nego što to čini kod mjerenja TG i PBI.

Iako trenutno postoje rasprave o tome treba li ove neizravne fiziološke testove potpuno zamijeniti skeniranjem arterija dupleks-ultrazvukom; one i dalje zahtijevaju manju uvježbanost osobe koja ih provodi, omogućuju procjenu primjerenosti kolateralne cirkulacije te mogu biti prikladniji za brže izvođenje pregleda (77).

## **Mjerenje segmentalnih tlakova**

Mjerenje segmentalnih tlakova može pružiti informaciju o anatomskoj lokalizaciji vaskularne bolesti donjih ekstremiteta. Korisno je u izradi terapijskog plana na temelju lokalizacije bolesti, ali se zbog nepreciznosti ne može koristiti kod nekompresibilnih tibijalnih arterija. Razina bolesti u donjim ekstremitetima može se procijeniti mjerenjem krvnog tlaka manžetama postavljenim na razini ruke, gornjeg dijela bedra, iznad razine koljena, ispod razine koljena i na razini gležnja. Za otkrivanje protoka krvi u gležnju koristi se Doppler uređaj dok se svaka pojedinačna manžeta napuhuje i zatim polako ispuhuje. Smanjenje tlaka za 20 mmHg ili više na bilo kojoj razini u usporedbi s razinom iznad nje je značajno i ukazuje na PAB. Nedostatci ove metode uključuju nedostatak procjene točnih anatomskih lokacija te mogućnost oštećenja stentova u perifernim arterijama pritiskom manžete (11).

Kombinacija mjerenja segmentalnog tlaka i pletizmografije točnija je od bilo koje metode pojedinačno za otkrivanje PAD-a (77).

## **Transkutana oksimetrija**

Transkutana oksimetrija (transkutano mjerenje parcijalnog tlaka kisika, TcPO<sub>2</sub>) korisna je za procjenu mikrocirkulacije u slučajevima kada su druga mjerenja netočna zbog nekompresibilnih kalcificiranih žila (11), a može predvidjeti i vjerojatnost zacjeljivanja rana. Nalaz TcPO<sub>2</sub> se mora tumačiti oprezno jer na njega utječu mnogi čimbenici (temperatura kože, tonus simpatikusa, tjelesna temperatura, celulitis, hiperkeratoza, pretilost, edem, metabolička aktivnost, difuzija kisika kroz tkivo, oksihemoglobinska krivulja, povećani venski tlak, dob) koje je teško kontrolirati i stoga nije uvijek pouzdan. Iz tog razloga, kao i stoga što je metoda dugotrajna i zahtijeva zagrijavanje kože na preko 40 °C, nije stekla veliku popularnost. TcPO<sub>2</sub> je od najveće pomoći za procjenu slučajeva teške ishemije, osobito pri određivanju optimalne razine za amputaciju. Posebno je koristan kod dijabetičara jer nije pod utjecajem kalcifikacije arterija. Normalne vrijednosti TcPO<sub>2</sub> ovise o dobi (više su u mlađih bolesnika) i položaju (više su u proksimalnijih lokacija), a ograničene su točnosti u prisutnosti edema ili infekcije. Općenito, vrijednosti veće od 55 mmHg smatraju se normalnima, a zacjeljivanje rana nije vjerojatno kada je lokalni nalaz TcPO<sub>2</sub> između 20 i 40 mmHg (78).

## 5.2.2 Vizualizacija krvožilnog sustava

### 5.2.2.1 Dupleks-ultrazvuk

Dupleks-ultrazvuk (DUZ), u nekim zdravstvenim centrima prvi i jedini dostupan modalitet vizualizacije krvožilnog sustava, pruža informacije o anatomskom položaju i proširenosti bolesti kao i informacije o volumenu i brzini protoka (79). Iako može biti inferioran drugim tehnikama snimanja kao što je DSA, DUZ nudi mnoge prednosti kao što su: mobilnost, niska cijena te nekorištenje ionizirajućeg kontrastnog sredstva i ionizirajućeg zračenja (80-82).

Sastavni je dio dijagnostičkog testiranja za procjenu i liječenje arterijskih bolesti. Na gornjim i donjim udovima, testiranje dupleks-ultrazvukom treba provesti zajedno s neinvazivnim testiranjem (mjerenje sistoličkog krvnog tlaka u gležnju i stopalu, zračna pletizmografija) za procjenu arterijske hemodinamike (9). Ova tehnologija kombinira prikupljanje informacija o protoku krvi (spektralna analiza i prikaz smjera i brzine protoka bojom korištenjem Dopplerovom učinka) i anatomskih (B-način) informacija, koje se mogu prikazati istovremeno na ekranu, što se naziva dupleksom (83). B-prikaz slike (engl. »grayscale«) prikazuje anatomske strukture u nijansama sive boje. Arterijska stenoza prepoznaje se Dopplerom u boji kao smanjenje protoka kodiranog bojom kroz lumen žile, prikazom područja protoka velike brzine i razvojem turbulentnog protoka. Dodatne informacije dobivaju se spektralnom analizom ultrazvučnog vala. Značajna ili "kritična" arterijska stenoza je lezija koja je povezana s gradijentom sistoličkog tlaka u mirovanju većim od 15 mm Hg i smanjenim protokom krvi kroz žilu. U perifernoj je arterijskoj cirkulaciji to u korelaciji sa smanjenjem promjera arterije od 50% ili većim; ili smanjenjem površine poprečnog presjeka većim od 75%.

Ova metodologija omogućuje ultrazvučnu sliku anatomije tkiva i krvnih žila B-moda visoke rezolucije, uključujući trodimenzionalnu rekonstrukciju krvnih žila i procjenu morfologije aterosklerotskog plaka. Detaljna procjena karakteristika krvotoka može se napraviti u stvarnom vremenu (11). Dupleks testiranje je neinvazivno i prikladno za serijsko ispitivanje, jer ne samo da omogućuje postavljanje konačne dijagnoze bolesti, već također otkriva i njen prirodni tijek, uključujući progresiju, regresiju i odgovor na intervenciju. Interpretacija arterijskog DUZ testa u kombinaciji s anamnezom i fizikalnim pregledom često je dovoljna da se bolesnika savjetuje o uputnosti intervencije i može li se ona izvesti endovaskularnim ili konvencionalnim otvorenim

kirurškim zahvatom (83,84), bez potrebe za izvođenjem invazivne dijagnostičke arteriografije (85-88).

Pouzdanost arterijskog DUZ testa ovisi o više čimbenika, primjerice, o odabiru ultrazvučne sonde, odabranim osobinama ultrazvučnog vala, ali ponajviše o stručnosti, znanju i iskustvu liječnika koji provodi pretragu i tumači rezultate. Kvalitetno provedeno i interpretirano testiranje ima dovoljnu dijagnostičku vrijednost da se kliničari mogu pouzdati u konačnu interpretaciju i potvrditi lokalizaciju i težinu bolesti, a izbjeci provođenje invazivnih i skupih dijagnostičkih testova, kao što su CT, MR ili kateterska angiografija s kontrastom (83,84).

### 5.2.2.2 Angiografija

Oslikavanje krvožilja potrebno je provesti u svih bolesnika sa suspektom CLTI i DU kako bi se utvrdila prisutnost, opseg i ozbiljnost arterijske bolesti i pomoglo u donošenju odluka o revaskularizaciji (7). Unatoč velikom napretku u kvaliteti i dostupnosti manje invazivnih modaliteta snimanja arterija, arteriografija i dalje ostaje "zlatni standard" (89-92). Oslikavanje bi trebalo omogućiti potpuno anatomske određivanje stadija pomoću GLASS sustava (engl. *Global Limb Anatomic Staging System*). Adekvatno oslikavanje tibijalnih žila i žila stopala od ključne je važnosti, osobito u planiranju intervencija kod pacijenata s gubitkom tkiva. Anamneza i fizikalni pregled pomažu u odabiru optimalnog pristupa oslikavanju. Za tibijalne žile bolje su angiografija uz upotrebu CT-a (CTA) i angiografija uz upotrebu MR-a (MRA), ali su nedostatne za područje gležnja gdje kao zlatni standard ostaje digitalna subtrakcijska angiografija (DSA). Međutim, danas se u mnogim centrima DSA koristi samo kada CTA ili MRA nisu dostupne ili kada su slike dobivene CTA ili MRA suboptimalne i ne uspijevaju adekvatno definirati arterijsku anatomiju te za pacijente u kojih se očekuje endovaskularna intervencija (7) i onih u kojih postoji vjerojatnost infrapoplitealne (IP) bolesti (93). DSA kateterom omogućuje intervenciju u istom aktu s izvođenjem dijagnostike i široko je dostupna, a stopa komplikacija joj je niska. Dobivene slike pružaju potpunu mapu arterija donjih ekstremiteta te ih većina liječnika lako tumači (94,95). Druge prednosti arteriografije koje mogu utjecati na donošenje kliničkih odluka uključuju mogućnost testiranja razlike u arterijskim tlakovima proksimalno i distalno od stenoze, mogućnost izravnog utjecaja na određeni vaskularni sloj vazodilatacijskim lijekom i mogućnost uzimanja uzoraka krvi iz određenih područja arterijskog stabla za postavljanje dijagnoze (96-99).

Selektivno postavljanje katetera također smanjuje dozu primijenjenog kontrastnog materijala i povećava osjetljivost rezultata (7).

## **CTA**

Suvremena CTA brzo generira slike visoke rezolucije s poboljšanim kontrastom koje se mogu gledati u više ravnina ili kao trodimenzionalne rekonstrukcije (100-102). Utvrđeno je da CTA ima visoku osjetljivost u aortoiliakalnim (AI) i femoropoplitealnim (FP) segmentima, ali je inferiornija u IP segmentu (103). CTA je bolja opcija od DSA za kvantifikaciju prisutnih kalcifikata iako se ponekad zbog fenomena „cvjetanja“ (artefakt koji nastaje u kalcificiranim arterijama zbog pokreta) čine većima (104). DSA i CTA zbog primjene kontrasta mogu imati kobne posljedice na bubrege uzrokujući kontrastom induciranu nefropatiju (KIN). Bolesnici s DM koji uzimaju metformin (dimetilbigvanid), oralni hipoglikemijski agens, zahtijevaju posebnu pažnju kada primaju jodni kontrastni materijal. Metformin se izlučuje putem bubrega, a nastavak uzimanja ovog lijeka u uvjetima bubrežne disfunkcije može rezultirati laktacidozom. Ovo je rijetka komplikacija koja je posljedica poremećenog klirensa lijeka u bolesnika u kojih se nefropatija razvije kao posljedica primjene jodiranog kontrasta (105). Stoga se u bolesnika s DM trebaju koristiti samo kontrastna sredstva niske osmolalnosti, a razine kreatinina potrebno je provjeravati prije i nakon postupka (106).

## **MRA**

MRA ima potencijal proizvesti slike koje su kvalitetom usporedive s DSA slikama, ali bez izlaganja ionizirajućem zračenju ili jodiranom kontrastnom materijalu, čineći KIN rijetkom (98,107). Također je pokazala poboljšanu specifičnost u odnosu na CTA i DUS (108) jer je u mogućnosti proizvesti trodimenzionalnu mapu cjelokupnog arterijskog stabla koje se koristi za planiranje strategija revaskularizacije. Prikladnija je i za bolesnike s IP bolešću ili bolešću arterija stopala koje je pomoću CTA otežano identificirati (109). Međutim, ne može vizualizirati kalcifikaciju stijenke krvne žile, precjenjuje veličinu stenoze i primijećeni su problemi s vizualizacijom kod restenoze stenta, a sama je oprema skupa za korištenje (110).

Zaključno, za planiranje revaskularizacije kod bolesnika s DS potrebni su fini detalji i definicija tibijalne arterije i arterija stopala; stoga se DSA arteriogrami kao „zlatni standard“ i dalje često koriste pri operativnom planiranju, a slike dobivene prethodno CTA-om ili MRA-om mogu omogućiti fokusirani arteriografski pristup koji se može i kombinirati s endovaskularnom terapijskom intervencijom (11).

## 6. KLASIFIKACIJSKI SUSTAVI EKSTREMITETA I ULKUSA

Klasifikacija ulceracija olakšava logičan pristup liječenju i pomaže u predviđanju ishoda liječenja. Postoje brojni sustavi klasifikacije dijabetičkog ulkusa stopala koji su razvijeni i korišteni u kliničke i istraživačke svrhe. Temelje se na parametrima kao što su opseg infekcije, neuropatija, ishemija, dubina ili opseg gubitka tkiva i lokalizacija (27,29,31). U ovom će poglavlju biti navedene tri aktualne klasifikacije.

### 6.1 IDSA klasifikacija

Američko društvo za infektivne bolesti (engl. *The Infectious Disease Society of America* - IDSA) oformilo je smjernice za dijagnozu i klasifikaciju infekcija DS na temelju kliničkih znakova i simptoma. Validirani sustav za rizik od amputacije ograničen je samo na infekciju, tako da se za rješavanje dubine/složenosti rane ili stupnja ishemije moraju koristiti drugi sustavi (111). IDSA razlikuje četiri kategorije infekcije: neinficirane, blage, umjerene i teške na temelju kliničke slike i ugroženosti ekstremiteta. Kao neinficirana se označuje rana bez prisutnosti gnoja ili znakova upale te se stoga na nju ne može primijeniti klasificiranje ugroženosti ekstremiteta. Kao blaga infekcija označena je ona bez sistemskih simptoma s više od dva znaka lokalne upale te ulkusom koji okružuje područje celulitisa manje od 2 centimetra, a smatra se neugrožavajućom za ekstremitet. Kao umjerena infekcija označena je bilo koja infekcija uz prisutnost gangrene, apscesa, sa zahvaćenim dubljim slojevima i prisutnosti plinova u tkivu, s ulkusom koji okružuje područje celulitisa veće od 2 centimetra, a smatra se ugrožavajućom za ekstremitet. I posljednje, kao teška infekcija označuje se ona s prisutnim simptomima kao u prethodno navedenim klasama infekcije uz prisutnost sistemskih znakova upale te se smatra ugrožavajućom po život i ekstremitet. Ovaj sustav klasifikacije je potvrđeno dovoljno dobar klinički prediktor ishoda infekcije DS; a također je i sastavni dio „WIFI“ klasifikacije zajedno s druga dva čimbenika; ishemijom i klasifikacijom rane (11,112).

### 6.2 Wagnerova klasifikacija

Iako postoje mnoge dostupne klasifikacije za procjenu, Wagnerova je klasifikacija jednostavna i široko prihvaćena za procjenu lezija DS i njihovo učinkovito liječenje. Prvotno je razvijena za dekubituse, a ne za DU. Ovaj široko prihvaćen sustav klasifikacije DU ima ograničenu

osjetljivost i specifičnost te ograničenu kliničku primjenu (113), a temelji se na dubini penetracije lezije, prisutnosti osteomijelitisa ili gangrene i opsegu nekroze tkiva (114).

Rana je klasificirana u 5 gradusa: Gradus 0 je obilježen odsutnošću lezija na stopalu; gradus 1 uključuje prisustvo površinskih ulkusa djelomične ili pune debljine kože (**Slika 2**); gradus 2 uključuje duboki ulkus koji se proširio na ligamente, tetive, zglobnu čahuru ili duboku fasciju bez prisutnosti apscesa ili osteomijelitisa; gradus 3 označava prisutnost dubokog ulkusa s apscesom i/ili osteomijelitismom; gradus 4 uključuje gangrenu ograničenu na područje prednjeg dijela stopala ili pete (**Slika 3**); a gradus 5 označava opsežnu gangrenu koja zahvaća cijelo stopalo (11). Gradusi 3 do 5 su pod povećanim rizikom od amputacije (115). Nedostatak Wagnerovog sustava klasifikacije je da se posebno ne bavi dvama kritično važnim parametrima: ishemijom i infekcijom (5).



**Slika 2. Moore J. Neuropatski dijabetički ulkus na peti [slika s interneta].** Rujan 2008. [pristupljeno 04.07.2023.]. Dostupno na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuropathic\\_heel\\_ulcer\\_diabetic.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuropathic_heel_ulcer_diabetic.jpg). Licenca - <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/legalcode>





**Slika 3. Murphy-Lavoie H. Plinska gangrena kod bolesnika s dijabetičkim stopalom [slika s interneta].** [pristupljeno 04.07.2023.] Dostupno na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DMgas\\_gangrene.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DMgas_gangrene.jpg). Licenca: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>

### 6.3 Wifi klasifikacija

Društvo za vaskularnu kirurgiju, glavno nacionalno akademsko društvo za vaskularnu kirurgiju u Sjedinjenim Američkim Državama (engl. *Society for Vascular Surgery*, SVS) formiralo je sustav klasifikacije rana, ishemije i infekcija stopala (Wifi). Ovaj klasifikacijski sustav je baza za stratifikaciju rizika od amputacije i koristi revaskularizacije u pacijenata s PAB koji je koristan u evaluaciji stopala s DU (47).

Ovaj sustav za ekstremitete stratificira rizik koristeći tri kritična čimbenika: ranu, ishemiju i infekciju stopala ("Wifi"); koji se mogu vizualizirati kao tri presijecajuća prstena rizika koji timu

omogućuju identifikaciju najugrožavajućeg čimbenika u datom trenutku. Primjenjiv je za sve bolesnike s bolovima u mirovanju ili gubitkom tkiva, u kombinaciji s objektivnim dokazima PAB. Svaki se od tri ključna čimbenika ocjenjuje na ljestvici od četiri razine, tako da se sveukupno dobiju 64 kombinacije koje su rangirane četirima stupnjevima kliničke težine za koje se očekuje da će biti u korelaciji s rizikom od amputacije nakon vremenskog razdoblja od 1 godine. To je potvrđeno kroz više studija koje su pokazale da je WIfI-stadij snažno povezan s rizikom od amputacije i omogućuje predviđanje potrebnog vremena za zacjeljivanje rana, spašavanje ekstremiteta, a može i identificirati pacijente za koje je vjerojatno da će imati koristi od revaskularizacije. Ove studije potvrđuju da je WIfI stadij 1 povezan s vrlo malim rizikom amputacije, dok je za stadije 3 i 4 vjerojatnije da će zahtijevati revaskularizaciju i povećan je rizik od gubitka ekstremiteta.

U SVS WIfI sustavu, rane se klasificiraju u stupnjeve od 0 do 3, na temelju veličine, dubine, ozbiljnosti, očekivanih poteškoća u postizanju zacjeljivanja rana (49,116-118), te složenosti postupka koji je najvjerojatnije potreban da bi se izliječila, za razliku od prethodnih klasifikacija koji tu stavku ne uključuju (47,119). Pacijent s ranom stupnja 0 je onaj bez rane. Rane stupnja 1 karakterizira manji gubitak tkiva koji se može spasiti jednostavnom amputacijom prsta ili pokrivanjem kožom. Rane stupnja 2 su opsežnije, ali se potencijalno mogu spasiti amputacijama većeg broja prstiju ili transmetatarzalnom amputacijom. Rane stupnja 3, kao rana najvišeg stupnja ozbiljnosti, obilježava opsežan gubitak tkiva koji će zahtijevati amputaciju proksimalno od razine transmetatarzalne amputacije (Chopart ili Lisfranc) ili će zahtijevati slobodni režanj, te veliki ulkus na peti pune debljine kože. Uznapredovala gangrena koja isključuje mogućnost spašavanja funkcionalnog stopala isključena je iz klasifikacije (119).

Ishemija se klasificira u stupnjeve od 0 do 4 prema izmjerenom PBI, sistoličkom tlaku u gležnju (TG), sistoličkom tlaku nožnog palca (TNP) ili nalazu transkutane oksimetrije (49,105,116,118). Najčešće se stupanj ishemije određuje pomoću PBI, koji se klasificira kao stupanj 0 ako je TP  $\geq$  60 mmHg. U svih bolesnika s dijabetesom u slučaju nekompresibilne žile zbog mogućih kalcifikacija kada je PBI  $>$  1,3), potrebno je izmjeriti TNP ili TcPO<sub>2</sub>. Ako PBI i TNP rezultiraju različitim stupnjevima, TNP se uzima kao glavna odrednica stupnja ishemije.

WIfI sustav klasificira i prisutnost i ozbiljnost infekcije, uzimajući u obzir ranije sustave klasifikacije DS; Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation (PEDIS) i Američkog društva

za infektivne bolesti (IDSA). Osobito u bolesnika s dijabetesom, infekcija je često glavni događaj koji prethodi hospitalizaciji i u pacijenata s PAB dramatično povećava rizik od amputacije. Infekcija se klasificira u stupnjeve od 0 do 3, usporedive sa stupnjevima težine infekcije prema IDSA klasifikaciji, na temelju jednostavnih objektivnih kliničkih opažanja gdje rizik od amputacije izravno korelira s povećanjem ozbiljnosti infekcije. Kombinacija stupnjeva koristi se za kategoriziranje ekstremiteta u jednu od četiri kliničke faze koje su u korelaciji s većim rizikom od amputacije nakon 1 godine (47,116,118,119).

Nakon ocjenjivanja svake od triju komponenti „WIFI“ klasifikacijskog sustava (W za ranu, I za ishemiju, te FI za infekciju stopala), rezultati pripisani svakom slovu se kombiniraju i analiziraju pomoću dviju tablica: jedna daje procjenu rizika od amputacije nakon 1 godine, a druga procjenu potrebe/dobrobiti revaskularizacije. Na temelju dobivenih rezultata, ekstremitet se klasificira prema riziku od amputacije i potrebi za revaskularizacijom u kliničke stadije 1, 2, 3 ili 4 (vrlo nizak, nizak, umjeren i velik rizik od amputacije ili koristi od revaskularizacije). Stadij 5 označava slučajeve DS s PAB koji se ne mogu spasiti čak ni revaskularizacijom, obično zbog opsežnosti rane ili težine infekcije (119).

Zaključno, sustav je kreiran kako bi se precizno definirao teret bolesti, ali ne s namjerom da se diktira ili točno određuje način liječenja, budući da se terapijski modaliteti kontinuirano razvijaju te je svakom pacijentu potreban individualan pristup (47). Određivanje WIFI stadija kao i redovito i odgovarajuće ponavljanje dijagnostičkih postupaka te fotografiranje rane, mora se ponoviti nakon vaskularne intervencije, operacije stopala ili liječenja infekcije i kad god postoji sumnja na kliničko pogoršanje (7).

### **6.3.1 Procjena korisnosti revaskularizacije**

Osim određivanja rizika od amputacije, važno pitanje za vaskularnog specijalista je procijeniti i potencijalnu korist od uspješne revaskularizacije, na koju izrazito utječe stupanj koristi od obnovljene perfuzije kao i hemodinamski zahtjevi za uspješno spašavanje stopala. Pretpostavka je da je svaka infekcija, ako je prisutna, prije revaskularizacije stavljena pod kontrolu. Postoje četiri skupine (vrlo niska, niska, umjerena i visoka) predviđene koristi od anatomske revaskularizacije. Pošto 16 mogućih kombinacija kod ishemije stupnja 0 vjerojatno neće zahtijevati revaskularizaciju, spektar ishemija koje zahtijevaju vaskularnu intervenciju je, dakle, sveden na preostalih 48 mogućnosti. Stvarni je broj vjerojatnih scenarija daleko ograničeniji s

obzirom da su neke teoretski moguće kombinacije vrlo malo vjerojatne u kliničkoj praksi. Kako se složenost rane i ozbiljnost infekcije povećavaju, povećava se i vjerojatnost da će revaskularizacija biti potrebna. U stupnju težine ishemije 3, male rane bez infekcije možda neće uvijek zahtijevati vaskularnu intervenciju, ali takva intervencija može ubrzati zacjeljivanje, a vjerojatno će biti obavezna za pacijente sa stupnjevima W 2 i W 3, posebno uz prisutnost infekcije (47).

## **7. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE**

### **7.1 Liječenje ugrožavajuće ishemije**

#### **7.1.1 Sildenafil**

Lijekovi kao što su inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) poput sildenafil koji uzrokuju perifernu vazodilataciju, koriste u posljednje vrijeme u slučajevima erektilne disfunkcije, plućne hipertenzije i srčane insuficijencije. Vođeni idejom da inhibitori PDE5 uzrokuju vazodilataciju u perifernim venama, liječnici prepisuju ove lijekove s pretpostavkom da mogu povećati nakupljanje krvi u tkivima bolesnika s DS, te da njihova samostalna primjena ili uz već korištene načine liječenja može povećati brzinu i kvalitetu cijeljenja tkiva. Korištenje inhibitora PDE5 može poduprijeti učinkovitu oksigenaciju tkiva povećanjem potencijala vazodilatacije produljenjem aktivnosti NO i istovremeno smanjiti rizike smrtnosti povezane s dijabetesom (120).

#### **7.1.2 Prostaglandini**

Prostaglandini su spojevi koji spadaju u skupinu prostanoida. To su upalni medijatori (PGE1, prostaciklin, iloprost) koji inhibiraju aktivaciju trombocita i leukocita tako da inhibiraju adheziju i nakupljanje trombocita, potiču vazodilataciju i vaskularnu endotelnu citoprotekciju putem antitrombotičke i profibrinolitičke aktivnosti. Poznate nuspojave uključuju glavobolju, crvenilo lica, mučninu, povraćanje i proljev (121,123). U nekim je studijama pokazano pozitivno djelovanje intravenske primjene u svrhu zacjeljivanja ulkusa, smanjenja boli, smanjenja „major“ amputacija ili smrti (124) ali nije dokazano u sljedećim koje su ih pokušale potvrditi (125).

### **7.2 Produljenje hodne pruge**

S terapijama za očuvanje tolerancije vježbanja i poboljšanje simptoma treba u liječenju započeti što prije. Terapija vježbanjem je najkorisnija intervencija za ove ciljeve, a cilostazol također može poboljšati simptome i sposobnost za podnošenje napora. Terapija vježbanjem je učinkovita u poboljšanju simptoma intermitentne klaudikacije. Optimalan program vježbanja, uključuje hodanje u trajanju od najmanje 30 minuta, više od 3 puta tjedno tijekom 6 mjeseci (126). SVS preporučuje nadzirani program vježbanja kao početni modalitet koji se sastoji od hodanja

najmanje 3 puta tjedno (30 do 60 min trajanja treninga) tijekom najmanje 12 tjedana ili programa vježbanja sličnog intenziteta kod kuće kada nadzirani program vježbanja nije dostupan ili je završen (127). Rehabilitacija temeljena na vježbanju smanjuje rizik od naknadnog IM i CV mortaliteta (128).

### 7.2.1 Cilostazol

Cilostazol je inhibitor fosfodiesteraze-3 koji ima vazodilacijsko, antiproliferativno i antitrombotično djelovanje (128). Uzrokuje poboljšanje mikrovaskularne cirkulacije i perfuzijskog tlaka kože u ishemijskim udovima (129). Poboljšava simptome klaudikacije u približno 50% bolesnika sa i bez dijabetesa, ali nije dokazano da ima ikakav učinak na smrtnost (130). Smjernice SVS-a za liječenje PAB preporučuju tromjesečno ispitivanje cilostazola u dozi od 100 mg dva puta dnevno za ublažavanje simptoma i poboljšanje dužine hodne pruge u bolesnika sa simptomima koji ograničavaju životni stil, a koji nemaju kongestivno zatajenje srca (127). Cilostazol se općenito dobro podnosi, s nuspojavama poput glavobolje, mučnine, proljeva, boli, infekcije, simptoma gornjih dišnih puteva, palpitacija, aritmija i perifernog edema u malom postotku ispitanika (131), a kontraindiciran je u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (129).

### 7.2.2 Trimetazidin

Trimetazidin je derivat piperazina i pospješuje metabolizam glukoze u kardiomiocitima. Održava proizvodnju energije uz manju potrošnju kisika te se potencijalno može koristiti u svrhe produljenja hodne pruge, ali njegova efikasnost na ljudima nije dokazana većim brojem studija te nije ušao u širu kliničku primjenu (132).

## 7.3 Antitrombotička terapija

Antiagregacijska/antitrombotička terapija ključna je komponenta mjera sekundarne prevencije u bolesnika s DM i poznatom aterosklerotičnom vaskularnom bolešću (11). Predložena je monoterapija antiagregacijskim lijekovima s aspirinom ili klopidogrelom (133,134), a može se razmotriti i klopidogrel kao jedini antitrombotični lijek izbora. U novije vrijeme preporučuje se korištenje niske doze aspirina i rivaroksabana, 2,5 mg dva puta dnevno, za smanjenje učestalosti CV događaja i ishemijskih događaja donjih ekstremiteta u pacijenata s CLTI (135).

## 7.4 Liječenje hipertenzije

Cilj kontrole hipertenzije u ovih bolesnika je održavanje krvnog tlaka sniženog na  $< 140/90$  mmHg. Kontrola hipertenzije je u više studija pokazala smanjenje rizika od mikrovaskularne i makrovaskularne bolesti i smrti kod pacijenata s dijabetesom (136). Prva linija terapije za većinu bolesnika s nekomplikiranom, esencijalnom hipertenzijom je tiazidni diuretik (obično klortalidon). Ako je arterijski tlak veći od 160/90 mmHg na pregledu, treba započeti kombiniranu terapiju s najmanje dva antihipertenziva. Drugi lijek, nakon tiazidnog diuretika, ovisi o pacijentovim drugim popratnim bolestima. U bolesnika s nekomplikiranom, esencijalnom hipertenzijom, lijek druge linije može biti ACE inhibitor, ARB, beta blokator ili blokator kalcijevih kanala. Za bolesnike s drugim komorbidnim stanjima, drugi odabrani lijek treba pažljivo odabrati zbog specifičnosti povezanih s komorbidnim stanjima. Niti jedna specifična skupina antihipertenziva nije pokazala bolje učinke u bolesnika s PAB te bi stoga lijekove trebalo odabirati na temelju ostalih pacijentovih komorbiditeta (137).

## 7.5 Liječenje dijabetes melitusa

DM tip 2 je značajan čimbenik rizika za razvoj PAB-a. Opseg vaskularne bolesti je povezan s trajanjem i težinom hiperglikemije, stoga je kontrola glikemije neophodna u svih pacijenata s DM-om i PAB-om (52,138), s ciljanom razinom hemoglobina A1c (HbA1c) smanjenom na  $< 7,0\%$ . Preporučeni hipoglikemijski lijek prve linije je metformin koji u algoritmu liječenja slijedi odmah nakon promjene stila života (11). U pacijenata koji koriste metformin potreban je oprez kada su pretrage koje zahtijevaju ionizirajuća sredstva indicirane zbog potencijalnog razvoja laktacidoze i KIN, te je metformin poželjno prestati uzimati 24 - 48 h prije takvih dijagnostičkih pretraga (139-141). Ako intervencije u načinu života i maksimalne tolerirane doze metformina ne postižu HbA1c manji od 7%, potrebno je kao drugi lijek dodati sulfonilureju ili inzulin. Ako i nakon toga kontrola glikemije nije postignuta, terapiju inzulinom treba započeti, a ako je uvedena, intenzivirati dok se ne postigne ciljani HbA1c (74). Manje strogi ciljevi (HbA1c  $< 8\%$ ) mogu biti prikladni za osobe s uznapredovalim vaskularnim komplikacijama ili ograničenim životnim vijekom) (53).

## 7.6 Liječenje dislipoproteinemije

Statini su lijekovi koji smanjuju učestalost štetnih kardiovaskularnih događaja, poboljšavaju duljinu hodne pruge i smanjuju pogoršanje simptomatskih klaudikacija (142). SVS u liječenju dislipoproteinemije preporučuje uključivanje farmakoterapije statinima za bolesnike sa simptomatskim PAB-om (127), te smanjenje razine LDL-a u serumu na  $< 70$  mg/dL (11). Za bolesnike s dijabetesom u dobi od 40 do 75 godina s LDL-om većim od 70 mg/dL u kontroli razine kolesterola u krvi preporučeno je korištenje terapije statinima umjerenog intenziteta za primarnu prevenciju aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (143). Unatoč brojnim ispitivanjima i naporima u ciljanom razvoju lijekova u posljednje vrijeme, do danas se nije niti jedan lijek za snižavanje lipida osim statina nije pokazao učinkovitim u smanjenju učestalosti velikih vaskularnih događaja (IMU, IM ili kardiovaskularni mortalitet, duboka venska tromboza ili plućna embolija i mortalitet) (144-148). Kombinirana terapija koja koristi kombinaciju statina i sredstva koje blokira crijevnu apsorpciju kolesterola posebno je učinkovita u smanjenju razine LDL-a. Za postizanje ciljnih vrijednosti LDL-a, HDL-a i triglicerida, terapija statinima se također može kombinirati sa sredstvima koja blokiraju crijevnu apsorpciju kolesterola, fenofibratom, niacinom ili omega-3 masnim kiselinama. Kombinacija se pokazala superiornom u odnosu na monoterapiju jer se tako postiže bolja kontrola u pacijenata s hiperlipidemijom (149).

## 7.7 Promjena stila života

Osim kontrole gore navedenih čimbenika rizika, važno je potaknuti pacijente s DM i CLTI na zdraviji način života koji uključuje potpun i trajan prestanak pušenja (duhana ili drugih rekreacijskih droga), usvajanje zdrave prehrane i kontrolu tjelesne težine te redovitu tjelovježbu (150). Unatoč primjeni najbolje medicinske terapije, bolesnici s dijabetesom koji puše imaju znatno veću stopu progresije bolesti i velikih vaskularnih događaja (151-152). Svim pacijentima s CLTI i dijabetesom koji puše ili koriste duhanske proizvode potrebno je ponuditi intervencije za prestanak pušenja (farmakoterapija, savjetovanje ili terapija modifikacije ponašanja) (153-154). Pri svakom posjetu pacijenta s CLTI i DM poželjno je reevaluirati status pušenja kako bi se potaknuli na pridržavanje uz savjete o prestanku pušenja (155).

Osim prestanka pušenja, u promjenu životnog stila ubrajaju se i prehrana te tjelovježba koje usporavaju napredovanje ateroskleroze. Prehrana sa smanjenim unosom zasićenih masnih



kiselina (156) i povećanim unosom monozasićenih masnih kiselina, omega-3 masnih kiselina i antioksidansa povezana je s manjim rizikom od velikih vaskularnih događaja (157,158). Potiče se i prehrana s niskim udjelom masti ili mediteranska prehrana (159).

## **7.8 Zbrinjavanje boli**

Iako je bol čest i ozbiljan problem u većine pacijenata, njoj se često ne posvećuje dovoljna pažnja. Loša kontrola boli ima veliki negativan učinak na funkcionalnu sposobnost pacijenta i može smanjiti razine kvalitete života povezane sa zdravljem na one koje se vide kod terminalnog karcinoma. U pacijenata oboljelih od DM, ishemijska je bol u mirovanju često udružena s neuropatskom boli i nakon provedene revaskularizacije. Stoga je preporučljivo prepisati analgetike odgovarajuće jačine dok bol ne nestane. Za upravljanje kroničnom jakom boli koristi se paracetamol u kombinaciji s opioidima u dozi ovisnoj o jačini boli. Uz opioide je potrebno ponuditi laksative i lijekove protiv mučnine (160,161). Ako maksimalna podnošljiva doza analgetika ne ublažava bol dovoljno učinkovito, potrebno je razmotriti alternativne pristupe kao što su triciklički antidepressivi (gabapentin i pregabalin) koji su posebno korisni kod neuropatske boli. Pacijente je poželjno rano uputiti u službu za liječenje boli kako bi se ona što ranije stavila pod kontrolu (7).

## 8. KIRURŠKO LIJEČENJE

### 8.1 Incizija i drenaža

Većina dubokih infekcija stopala zahtijeva inciziju i drenažu. S obzirom da je najčešće mjesto DU plantarna površina (162), ožiljak na tom dijelu stopala može biti izvor nelagode. Zato je potrebna pažljiva incizija i disekcija tkiva kako bi se plantarna incizija mogla drenirati bez osjetljivog ožiljka. Plantarni rez obično počinje posteriorno od medijalnog maleola i proteže se lateralno i distalno prema središnjoj liniji, završavajući između glave prve i druge metatarzalne kosti. Najčešće je samo dio ovog incizijskog pristupa potreban za odgovarajuću ekspoziciju, a za kirurški debridman ili drenažu može se koristiti bilo koji dio ovog reza, ovisno o području pogođenom infekcijom (163,164).

### 8.2 Debridman/nekrektomija

Debridman je temelj liječenja DU s primarnim ciljem postizanja cijeljenja rane (8). Potrebno je ukloniti sva nekrotična, kalusna i fibrozna tkiva kako bi se prikazalo vitalno tkivo i na taj način omogućila potpuna vizualizacija opsega ulkusa i otkrili apscesi ili sinusi koji se nalaze u pozadini (31,165) te se potakao proces cijeljenja . Debridmanom se kronična rana koja sporo cijeli pretvara u akutnije stanje s boljim potencijalom cijeljenja, jer vitalno tkivo je i prokrvljeno, što omogućuje djelovanje staničnih i humoralnih čimbenika koji omogućuju cijeljenje (166). Naravno, stoga debridman zahtijeva i adekvatnu hemostazu. Kirurg ne bi trebao biti zabrinut zbog defekta uzrokovanog početnim debridmanom jer je uklanjanje takvog tkiva neophodno ako se želi postići cijeljenje. Nažalost, većina će rana zahtijevati serijske debridmane.

Postoji pet metoda debridmana rane. Kirurški debridman koji se izvodi jednostavno uz pomoć skalpela je najbrža i najbolja metoda. Osim kirurškog, moguće je primijeniti i druge metode debridmana: mehanički (ispiranjem fiziološkom otopinom pod tlakom ), enzimatski (npr. kolagenaza), autolitički (primjenom okluzivnih obloga). a u nekim se zemljama primjenjuje i biološki (ličinke muha koje se hrane samo nekrotičnim tkivom) (167). Svrha debridmana DU stopala je promjena okoline rane i poboljšano zacjeljivanje uklanjanjem patološki promijenjenog tkiva, kao što je to hiperkeratotični epidermis i nekrotično dermalno tkivo (168). Osim uklanjanja neživog tkiva, debridman pretvara kroničnu ranu u akutnu koja zacjeljuje otpuštanjem

faktora rasta trombocita, inhibicijom proteinaza i ograničavanjem djelovanja bakterijskog biofilma (169). Nakon temeljitog debridmana i nekrektomije, potrebno je pričekati da se formira granulacijsko tkivo prije nego se rana može zatvoriti. Ovaj proces, koji se naziva i priprema ležišta rane, započinje postizanjem odgovarajuće ravnoteže vlage u rani kako bi se ubrzala epitelizacija (170). Postoji više vrsta obloga i lokalnih terapija koje se koriste u ove svrhe. S obzirom da je malo nepristranih dokaza koji govore u prilog da je bilo koja obloga učinkovitija od druge, većina liječnika koristi više vrsta obloga tijekom ciklusa liječenja kako bi se prilagodili promjenjivom okruženju rane (11).

Budući da je većina ovih ulkusa neuropatska ili mješovita (neuroishemijska), agresivni debridman se obično može provesti uz minimalnu nelagodu i bol, a u slučajevima kada je pacijent zabrinut ili je potreban opsežan debridman, može se primijeniti površinska anestezija ili regionalna anestetička blokada te sedacija u operacijskoj dvorani. Oštar debridman uz krevet može biti dovoljan za male rane, ali veće rane često zahtijevaju ponavljani debridman u operacijskoj sali. Između debridmana, rane se mogu prekriti vlažnim oblogama, oblogama koje sadrže srebro ili kremama, a mogu se liječiti i terapijom negativnim tlakom koja skraćuje vrijeme liječenja ulkusa (171).

Kod svih bolesnika sa sumnjom na CLTI koji imaju duboku infekciju stopala ili vlažnu gangrenu potrebno je poduzeti hitno kirurško liječenje i započeti antibiotsku terapiju. Ishemijski ulkusi ne bi se trebali podvrgnuti debridmanu dok se ne učini revaskularizacija, a u slučaju suhe nekroze debridman treba odgoditi do revaskularizacije osim u slučaju značajne infekcije (11). Nakon učinjenog debridmana potrebno je reevaluirati kliničke stadije ulkusa ekstremiteta (7).

## 8.3 Revaskularizacija

### 8.3.1 GLASS (engl. *Global Limb Anatomic Staging System*)

Za definiranje optimalne strategije revaskularizacije koristi se *Global Limb Anatomic Staging system* (GLASS). GLASS se temelji na definiranju ciljanog arterijskog puta (CAP) kod svakog pojedinog bolesnika korištenjem visokokvalitetnih dijagnostičkih slikovnih metoda (angiografija). Zahtijeva odabir željene IP arterije koja treba biti očišćena od značajne PAB kako bi se vratio i održao neprekinuti (engl. „*in-line*“) protok do stopala (170). CAP se općenito bira na temelju najmanje bolešću zahvaćene IP žile (najmanje zahvaćena kruralna arterija koja otječe

u stopalo), međutim izbor izlazne žile može se temeljiti i na angiosomu, a kod nekih bolesnika mogu se liječiti i dvije potkoljениčne arterije (7).

U definiranju ukupnog GLASS stadija za ekstremitet, GLASS kombinira ocjene stupnjeva (0 - 4) iz FP segmenta (od ishodišta površinske femoralne arterije (PFA) do polazišta prednje tibijalne arterije (PTA)) i IP segmenta (ishodište tibioperonealnog trunkusa i prednje tibijalne arterije do maleola). Potrebno je koristiti modifikatore za jaku kalcifikaciju i inframaleolarnu bolest. U prisutnosti jako izražene kalcifikacije (primjerice, > 50% opsega) i/ili difuznih, glomaznih plakova, kao i plakova tipa koraljnog grebena u FP i IP segmentu, vjerojatno će endovaskularni ishodi biti manje uspješni, te je potrebno povećati ocjenu segmenta za jedan. Zatim se uz pomoć GLASS tablice kombinacija FP i IP stupnjeva dodjeljuje GLASS stupnjevima 1 - 3, koji koreliraju s tehničkom složenošću revaskularizacije. Drugim riječima, GLASS stadij koristit će se za pomoć u predviđanju vjerojatnosti tehničkog neuspjeha endovaskularnog zahvata i 12-mjesečne prohodnosti arterija ekstremiteta . Stadij 1 označuje prosječnu složenost s očekivanim tehničkim neuspjehom manjim od 10% i 70%-tnom 12-mjesečnom prohodnošću. Stadij 2 označuje umjerenu složenost s očekivanim tehničkim kvarom manjim od 20% i 50-70%-tnom 12-mjesečnom prohodnošću, a stadij 3 označuje veliku složenost s očekivanim tehničkim kvarom većim od 20% i manje od 50%-tnom 12-mjesečnom prohodnošću (11).

### 8.3.2 P<sub>L</sub>An (engl. *Patient risk estimation, Limb threat severity, Anatomic pattern of disease*)

Odluka o revaskularizaciji temelji se na načelima P<sub>L</sub>An-a:

- P = *Patient risk estimation* (procjena rizika bolesnika kao kandidata za zahvat spašavanja ekstremiteta, peri-proceduralni rizik i očekivani životni vijek);
- L = *Limb threat severity* (određivanje stupnja težine ugroženosti ekstremiteta koristeći Wifl klasifikaciju);
- An = *Anatomic pattern of disease* (anatomski obrazac bolesti GLASS temeljen na visokokvalitetnom snimanju koje bi trebalo uključivati područje stopala i gležnja, zajedno s procjenom dostupnosti i kvalitete autologne vene za premosnicu) (11).

Korist revaskularizacije raste s povećanjem stupnja ishemijske i ugroženosti ekstremiteta prema Wifl ljestvici (7).

PLAn postupnik u bolesnika s CLTI započinje određivanjem WIfI stadija ekstremiteta. Ako je WIfI stadij 1, odnosno ako se radi o ekstremitetu niske ugroženosti, potrebno je provesti adekvatnu njegu rane te provoditi kontinuirani nadzor kako bi se primijetila pogoršanja. Radi li se o ekstremitetu umjerene ili jake ugroženosti (WIfI stadija 2 ili višem) potrebno je procijeniti je li bolesnik kandidat za zahvat spašavanja ekstremiteta. Ako je procijenjeno da ekstremitetu nema spasa, provodi se ili primarna amputacija ili palijativna njega rane. Procijeni li se da je pacijent kandidat za zahvat spašavanja uda, sljedeći korak uključuje procjenu rizika od samog zahvata te dvogodišnjeg preživljenja. Zatim treba razmisliti kakav će se zahvat u bolesnika provesti, te ako je potreba za revaskularizacijom nepostojeća ili nejasna bolesnika se upućuje na provođenje adekvatne njege rane s kontinuiranim nadzorom nad potencijalnim pogoršanjima. Procijeni li se da je revaskularizacija kao zahvat potrebna, obavlja se procjena anatomske stadija pomoću GLASS skale. Ako se prema GLASS skali pokaže da ne postoji mogućnost revaskularizacije, kao izbor u takvog pacijenta ostaju opcije primarne amputacije te palijativne njege rane. Pokaže li se prema GLASS skali revaskularizacija mogućom, a pacijent je prema njoj visokog rizika, sljedeći je korak takvog postupnika pokušaj provođenja endovaskularne intervencije. Za pacijente standardnog rizika (ne visokog) korištenjem mapiranja ultrazvukom određuje se status vena te se ovisno o dobivenom odlučuje o provedbi otvorenog ili endovaskularnog zahvata (7).

### **8.3.3 Indikacije i kontraindikacije za revaskularizaciju**

Iako je revaskularizacija tretman izbora kao postupak spašavanja ekstremiteta te je većina pacijenata pogodna za provođenje navedenog postupka, i dalje postoje prepreke u postizanju najuspješnijeg ishoda u skrbi pacijenta s DM i CLTI. Neke od njih su nedostatak specijalističke obuke, pristranost u provođenju postupaka i nedostatak točno dogovorenih smjernica (7).

Revaskularizacija je potrebna kod bolesnika s trofičkim promjenama (ulceracije i nekroze), jer je za cijeljenje rana i eradikaciju infekcije te dopremu antibiotika u područje inficirane rane potrebna odgovarajuća arterijska opskrba. Ostale indikacije za revaskularizaciju su: ishemijska bol u mirovanju te progresivne klaudikacije koje smanjuju kvalitetu života bolesnika (obično s hodnom prugom kraćom od 200 m) (173). Hemodinamski pokazatelji potrebe za revaskularizacijom koji se mogu dobiti neinvazivnom obradom su: TG < 80 mmHg, TP < 50 mmHg, TcPO<sub>2</sub> < 30 mmHg. Indikaciju dodatno podupire i neuspjeh primjene konzervativnih

metoda liječenja ishemijskog ili mješovitog ulkusa s ishemijskom komponentom u trajanju od 4 do 6 tjedana (174).

Iako je optimalno liječenje CLTI s DM nedvojbeno revaskularizacija, značajan dio bolesnika nije prikladan za njeno provođenje zbog anatomskih ili fizioloških razloga. Međutim, konačnu odluku o neprovođenju revaskularizacije dopustivo je donijeti tek nakon detaljnog pregleda kvalitetno dobivenih nalaza angiografije i kliničke evaluacije od strane kvalificiranog vaskularnog specijalista ili, još bolje, vaskularnog specijalističkog tima (angiolog, angioradiolog, vaskularni kirurg). Anatomskim razlogom za nemogućnost revaskularizacije smatra se nedostatak ciljne arterije u području gležnja ili stopala prikladne za navedeni zahvat (175,176).

U donošenju odluke o revaskularizaciji potreban je oprez u slučajevima kada bolesnik ne ustaje iz kreveta, slabo pokretnog bolesnika, očekivanog trajanja života < 1 god, nemogućnosti revaskularizacije, u bolesnika s opsežnim ulceracijama ili nekrozama, s brojnim komorbiditetima, u završnom stadiju renalne bolesti, s kongestivnim zatajenjem srca, ograničenom mobilnosti i skraćenom hodnom prugom. Navedene slučajeve možemo promatrati kao relativne kontraindikacije za revaskularizaciju (174).

### **8.3.4 Tehnike revaskularizacije**

O izboru otvorenog ili endovaskularnog zahvata odlučuje se ponajprije ovisno o presjeku GLASS i Wifl stadija uda (177). Kod ekstremiteta Wifl stadija 1 neovisno o GLASS stadiju ne provodi se postupak revaskularizacije već se teži saniranju rane i nadzoru nad potencijalnim pogoršanjima. Endovaskularni zahvat preporučuje se kod svih ostalih Wifl stadija (2-4) uz GLASS stadij 1, kao i u Wifl stadiju 2 uz GLASS stadij 2. Otvoreni kirurški zahvat preporučuje se za ekstremitete Wifl stadija 3 i 4 uz GLASS stadij 3. Za stadije Wifl 2 GLASS 3, Wifl 3 i 4 GLASS 2 nije univerzalno definiran optimalni inicijalni zahvat te je odluku potrebno donijeti individualno, prilagođeno konkretnom bolesniku (7).

Osim na temelju prethodno navedenih preporuka, odgovarajuću strategiju revaskularizacije treba prilagoditi bolesnicima i u skladu s njihovim komorbiditetima te ovisno o raspoloživosti autologne vene. Revaskularizacija otvorenim pristupom u kojoj se radi premosnica s autolognom venom kao kanalom, čija se tehnika izvođenja kroz vrijeme poboljšala, smatrala se zlatnim standardom u revaskularizaciji donjih ekstremiteta kod dijabetičara s CLTI (178). Međutim,

danas se sve više koriste endovaskularne tehnike zbog poboljšanih modaliteta izvođenja same tehnike, boljih balonskih katetera, novih dostupnih tehnika poput subintimalne angioplastike i stentova, što omogućuje intervencije u najdistalnijim dijelovima stopala i one su sada češća inicijalna tehnika izbora (178,179).

## 8.4 Amputacije

Unatoč napretku u spašavanju ekstremiteta, velike (engl. „*major*“) amputacije donjih ekstremiteta (na razini iznad gležnja) i dalje su dio svakodnevne prakse vaskularnog kirurga. Veliku amputaciju treba smatrati rekonstruktivnom, konačnom opcijom liječenja s ciljem uklanjanja svog inficiranog, gangrenoznog, septičnog i devitaliziranog tkiva. Odgovarajući odabir razine amputacije, pažljivo upravljanje komorbiditetima i odgovarajuće provedena rehabilitacija mogu dovesti do optimalnog oporavka i pacijentu podariti najduži funkcionalni ekstremitet (11).

DU na stopalu je bio najčešći uzrok amputacije u studiji na 80 bolesnika s dijabetesom praćenih od 1984. do 1987. u Seattle Veterans Affairs Medical Center u Sjedinjenim Američkim Državama (180). Do 25% bolesnika s dijabetesom ima ulkus na stopalu u nekom trenutku života (181) te se otprilike 50% takvih ulkusa inficira, a u 20% je potrebna amputacija (182). Nakon gubitka velikog dijela jednog ekstremiteta, kontralateralni ekstremitet razvija ozbiljnu leziju s rizikom amputacija u 50% slučajeva unutar dvije godine (183). Ulceracija stopala glavni je čimbenik rizika za gubitak udova u bolesnika s dijabetesom (180). Smatra se da su ključni koraci koji dovode do amputacije dijabetes, neuropatija, ulkus, PAB te infekcija koja dovodi do hitne potrebe za amputacijom. Postoje intervencije za sprječavanje svakog koraka u tom slijedu kako bi se u konačnici spriječila velika amputacija. Glavni čimbenici za to su sprječavanje i liječenje infekcije te odgovarajuća perfuzija. Učinkovit način prevencije amputacije je formiranje multidisciplinarnog tima za njegu DS te kontinuirano praćenje.

Kao dio planiranja postamputacijske rehabilitacije potrebno je provesti predamputacijsku procjenu rehabilitacije i protetske kandidature. Centri s posvećenim multispecijalističkim timovima imaju puno uspješnije rezultate rehabilitacije (184). Ublažavanje nerealnih očekivanja bolesnika, vrijeme upotrebe protetike i jačanje krajnjih funkcionalnih ciljeva zadatak je članova tima tijekom perioperativnog razdoblja u svrhu optimizacije rehabilitacije (11).

Odgovarajuću izdržljivu protezu s provedenom edukacijom o korištenju treba propisati ovisno o stanju pojedinca. Dostupne su različite vrste proteza prilagođene za potrebe različitih razina amputacije, pacijente s određenom fizičkom spremom i zahtjevima za vježbanjem (185).

#### 8.4.1 Indikacije za amputaciju

Najvažnija odluka u liječenju CLTI je početna odluka hoće li se pokušati spasiti ud ili učiniti primarnu veliku amputaciju. Za tako tešku odluku o liječenju važan je detaljan razgovor s bolesnikom kako bi se stvorio sveobuhvatan plan liječenja uz zajedničko donošenje odluka. (7). Cilj amputacije je otklanjanje ishemijske boli i poboljšanje preostale kvalitete života (11). Primarna amputacija u bolesnika s CLTI definirana je kao amputacija donjih ekstremiteta bez prethodnog pokušaja otvorenog ili endovaskularnog zahvata. Četiri su glavna cilja primarne amputacije za pacijente s CLTI: olakšanje ishemijske boli; uklanjanje svih nektoričnih ili teško inficiranih tkiva donjih ekstremiteta; postizanje primarnog cijeljenja rane te očuvanje sposobnosti samostalnog kretanja.

Postoji pet glavnih indikacija za primarnu amputaciju u bolesnika s CLTI (7):

1. nerekonstruktibilna arterijska bolest potvrđena jasnim dijagnostičkim slikovnim metodama koje ne uspijevaju identificirati otvorene distalne žile potrebne za uspješnu intervenciju, osobito često u slučajevima teške distalne ishemije, ishemijske ulceracije, gangrene ili infekcije);
2. uništenje glavnih dijelova stopala zaduženih za nošenje opterećenja (kalkaneus, prva i peta metatarzalna glava i funkcionalni luk) što stopalo čini nesposobnim za kretanje;
3. donji ekstremitet koji je nefunkcionalan zbog paralize ili neizlječivih fleksijskih kontraktura;
4. teška komorbidna stanja ili ograničen životni vijek zbog neizlječive bolesti;
5. Slučajevi kad su za spas ekstremiteta potrebni višestruki kirurški zahvati s velikim morbiditetom.

#### 8.4.2 Opća načela

Cilj kirurškog postupka je osiguranje adekvatne perfuzije, dovoljno održivog mekog tkiva za pokrivanje te održavanje arhitekture intaktnom, uz minimiziranje kirurške traume izbjegavanjem gnječenja kirurškim instrumentima tokom zahvata. Uputno je izbjegavati ukošene rezove kože,



kožu nije potrebno odvajati od podležućeg tkiva, a režnjevi kože ne smiju biti sašiveni uz napetost. Duži je bataljak poželjan zbog bolje biomehanike i prilagodbe na protezu, ali ne pod cijenu nedovoljno provedene amputacije gdje se ne amputira rubno prokrvljeno ili inficirano tkivo. Prekomjerno meko ostatno tkivo treba izbjeći jer može ometati postavljanje proteze (11). Potrebno je stabilizirati antagonističke skupine mišića kako bi se očuvala motorička kontrola i senzorna percepcija rezidualnog dijela ekstremiteta te prevenirale kontrakture (186). S obzirom da su postoperativno bolesnici ograničene pokretljivosti, pod velikim su rizikom za razvoj duboke venske tromboze (DVT) pa je potrebna primjena tromboprolifakse (187). Preporučuje se i perioperativna profilaktička uporaba antibiotika kako bi se smanjila učestalost infekcija rane nakon amputacija (188).

### 8.4.3 Odabir nivoa amputacije

Zbog nepostojanja definiranih neinvazivnih testova za određivanje nivoa amputacije i većeg broja čimbenika koji na njega utječu, ono se temelji na kliničkom nalazu i individualno je u svakog pacijenta. Temelj određivanja funkcionalnih ishoda amputacije jest da se uspjeh treba definirati u odnosu na mobilnost pojedinca prije razvoja oštećenja udova. Općenito, cilj je očuvanje maksimalne duljine ekstremiteta pri kojoj se može postići zacijeljena rana bataljka koja može primiti protezu (185). Upotreba proteze nakon veće jednostrane amputacije ispod razine koljena zahtijeva 10 % do 40 % više energije za kretanje, a amputacije iznad razine koljena zahtijevaju i 50 % do 70 % više energije za kretanje (189). Ova razlika objašnjava zašto je stopa uspješne rehabilitacije puno manja nakon natkoljenične amputacije nego nakon potkoljenične (11). Osim navedenih nivoa velikih amputacija postoje i djelomične amputacije stopala ili nožnih prstiju koje predstavljaju manje zahvate sa svrhom očuvanja većeg dijela ekstremiteta i omogućuju kretanje bez potrebe za glomaznim protezama. Većina manjih amputacija, uključujući amputacije nožnih prstiju i zrakaste amputacije (engl. *ray amputation*), dovode do minimalnog povećanja potrošnje energije i zahtijevaju samo jednostavne ortotičke umetke. Amputacija kroz koljeno se obično ne izvodi zbog slabe pokrivenosti mekog tkiva i većeg rizika od komplikacija rane (185).

Osim prethodno navedenih postavki, u odluci o nivou amputacije vodimo se i prema fizikalnim nalazima (puls, kvaliteta kože, opseg ishemije ili infekcije stopala), neinvazivnim hemodinamskim testovima (segmentalni arterijski tlakovi, valni oblici dobiveni Dopplerom, TP i

TG), invazivnim anatomskim testovima (angiografija i GLASS) te fiziološkim testovima (protok krvi kroz kožu, perfuzijski tlak kože, perfuzija mišića, transkutano mjerenja kisika) (190).

#### 8.4.4 Tehnike amputacije

##### 8.4.4.1 Manje („minor“) amputacije

Amputacija nožnih prstiju prikladna je za lezije na srednjem i distalnom dijelu prstiju. Incizija oblika teniskog reketa postiže zatvaranje bez napetosti i trebala bi se prostirati duž dorzalne površine prsta, to jest u središnjoj liniji za drugi do četvrti nožni prst i u smjeru od središnje linije za prvi i peti nožni prst, s „ručkom“ reketa usmjerenom proksimalno (11).

Zrakasta amputacija uključuje resekciju prsta i glave pripadajuće metatarzalne kosti, a može se učiniti incizijom u obliku trokuta, s vrhom trokuta (odnosno izvorom „zraka“) koji se proteže proksimalno do glave metatarzalne kosti. Koža i meka tkiva se presjeku, tetive se skrate i ostave da retrahiraju, a metatarzalna kost se skрати proksimalnije od nivoa incizije mekih tkiva. Prva zrakasta amputacija može značajno promijeniti hod pa se ponovne ulceracije javljaju u do 60% pacijenata (191).

Transmetatarzalna amputacija (TMA) - prikladna je za rane koje zahvaćaju cijelo prednje područje stopala ili kada se razmatra zrakasta amputacija većeg broja prstiju. TMA nudi mogućnost nošenja standardne obuće s gotovo normalnim kretanjem, a kontraindicirana u slučajevima teške koštane deformacije srednjeg i stražnjeg dijela stopala kada bi uzrokovala strukturnu nestabilnost. Nakon ove amputacije mogu nastati kasnije ulceracije, zbog pritiska mekih tkiva između oštro odrezanih okrajaka metatarzalnih kostiju i podloge. Kako bi se smanjio rizik od ponovne ulceracije, neki kirurzi preporučuju produljenje Ahilove tetive (ATL) ili transekciju (192), a neki preporučuju transtibijalnu (potkoljenu) amputaciju ako se TMA ne može izvesti ili nije uspjela.

Povremeno su prikladne i tri proksimalne amputacije stopala: Lisfrancova tarzometatarzalna egzartikulacija, Chopartova amputacija srednjeg dijela stopala i Symeova amputacija (egzartikulacija u gležnju). Budući da Lisfrancova i Chopartova amputacija rezultiraju značajnom promjenom normalne biomehanike stopala, njihova trajna učinkovitost može biti ograničena, ali se u novije vrijeme lakše opskrbljuju adekvatnom ortozom od transmetatarzalne amputacije

zbog razvitka tehnologije, a istovremeno se rjeđe kompliciraju kasnijim dekubitalnim ulceracijama (193,194).

#### **8.4.4.2 Velike („major“) amputacije**

Transtibijalna (potkoljениčna) amputacija se najčešće izvodi tehnikom u kojoj se koristi dulji stražnji mekotkivni režanj, a ako formiranje dugog stražnjeg reznja nije moguće, može se koristiti sagitalni ili kosi režanj (195).

Egzartikulacija kroz koljeno je prihvatljiva alternativa u bolesnika s dobrim potencijalom rehabilitacije koji nisu prikladni kandidati za transtibijalnu amputaciju. U usporedbi s transfemoralnom (natkoljениčnom) amputacijom bolja je za očuvanje hodanja (196).

#### **8.4.5 Rehabilitacija**

Na kvalitetu života nakon amputacije značajno utječu bol, socijalna izolacija, depresija i način života bolesnika prije amputacije. Mobilnost je ključna odrednica za socijalnu reintegraciju bolesnika s amputacijom i ima povoljan učinak na kasniju smrtnost (7). Na početku rehabilitacije potrebno je razviti sveobuhvatan plan liječenja provediv kroz multidisciplinarni timski pristup i često ga ažurirati na temelju trenutnog stanja pacijenta (184) u svrhu optimizacije ukupnog stanja pacijenta. Upravljanje komorbiditetima i boli ključno je kako bi se osiguralo da osobe s amputacijom aktivno sudjeluju u intenzivnoj rehabilitaciji i edukaciji o protezama. Uputno je nastaviti predoperativnu modifikaciju čimbenika rizika (prestanak pušenja, gubitak tjelesne mase) te bolesnike poticati na svakodnevnu tjelovježbu. Uspješna rehabilitacija može smanjiti težinu i učestalost depresije nakon amputacije (197) što je poželjno jer visoko motivirani bolesnici dugoročno postižu bolji uspjeh (190). Psihološki učinak gubitka neovisnosti može se svesti na najmanju moguću mjeru usmjerenom rehabilitacijom koja se otvoreno bavi problemima osobe s amputacijom kao što su socijalna nelagoda te izgled bataljka ili same proteze (198).

## 9. AGRESIVNI INTERDISCIPLINARNI PRISTUP

### 9.1 Distalne premosnice

U liječenju DU-a ključno je uspostaviti pulsirajući protok krvi u stopalu. Iako je femoropoplitealni arterijski segment obično zahvaćen u dijabetičara, okluzivna bolest tibijalne arterije klasična je distribucija kod dijabetičara koja dovodi do ishemije koja ugrožava ekstremitet (199). DU-i s opsežnijim gubitkom tkiva ( $> 2 \text{ cm}^2$ ) općenito zacijele brže i potpunije nakon premosnice u usporedbi s endovaskularnom terapijom. Zbog pretežnog zahvaćanja tibijalne arterije u dijabetičara, distalne ciljane arterije uključuju medijalne i lateralne plantarne grane i druge inframaleolarne arterije. Nekoliko je istraživača utvrdilo superiornost premosnica donjih ekstremiteta autolognom venom u usporedbi s drugim vrstama graftova (200). Međutim, do 30% bolesnika s dijabetesom nema odgovarajuću venu safenu magnu koja bi se koristila za premosnicu do distalnih tibijalnih arterija, dok se u reoperiranih bolesnika ta brojka povećava na 50% (201). U takvih bolesnika treba razmotriti alternativne vene i materijale za premosnicu, kao što su: vena safena parva, vene s područja ruke, politetrafluoretilenski graftovi s distalnom venskom zakrpom (engl. *patch*), sa ili bez distalne arteriovenske fistule (202-204). Premosnice donjih ekstremiteta u dijabetičara nisu bez rizika. Odgovarajuću strategiju revaskularizacije treba prilagoditi dijabetičarima u skladu s njihovom anatomijom i komorbiditetima i imati na umu njihovu veću podložnost komplikacijama na mjestu incizije, odnosno kirurškog pristupa, kao i produljenom boravku u bolnici te povećanim troškovima liječenja (203). Treba imati na umu da su ponekad u liječenju potrebni i hibridni zahvati koji kombiniraju najbolje raspoložive metode poput kombinacije endovaskularnog zahvata i distalne premosnice (205).

### 9.2 Ortopedski zahvati. i rasterećenje stopala (engl. „*off-loading*“)

Temelj liječenja DU je smanjenje opterećenja na stopalo jer su ponavljajuće traume i pritisak na ležište rane dva ključna razloga perzistencije ulkusa (206). To onemogućuje stvaranje adekvatnog granulacijskog tkiva te se stvara hiperkeratotično tkivo. Postoje dvije vrste rasterećenja, mehaničko i kirurško.

Kao najbolja opcija mehaničkog rasterećenja DS-a pokazala se udlaga cjelovitog kontakta (engl. *total-contact cast*) iako još nije ušla u standardnu praksu centara za liječenje rana (207), a razlozi

su vjerojatno povezani s pružateljima medicinskih usluga, pacijentima i zdravstvenim sustavom. Drugi tip mehaničkog rasterećenja je pomagalo za hodanje koje se može skidati (engl. *removable cast walker*), ali mu je u korištenju suradnja pacijenata lošija nego kod udlage cjelovitog kontakta koja se ne skida (208).

Kirurško rasterećenje uključuje egzostektomiju kojom se uklanjaju plantarne prominencije ili rekonstrukciju zgloba za smanjenje vršnog plantarnog tlaka distalno od zgloba. Koristi se artroplastika po Kelleru koja poboljšava dorzalnu fleksiju i smanjuje plantarni pritisak na distalni dio nožnog palca tijekom odmicanja prstiju (209). Plantarni ulkusi prednjeg dijela stopala mogu brže zacijeliti uz produženje Ahilove tetive (210) koje se postiže kroz tri ubodna reza, što predstavlja minimalan kirurški rizik i rezultira uravnoteženjem mišića i tetiva te smanjuje pritisak na prednji dio stopala što može dovesti do zacjeljivanja ulkusa i spriječiti njegov recidiv. Moguće komplikacije ovog postupka uključuju rupturu Ahilove tetive, kalkanealni hod i ulkus na peti, što u rijetkim slučajevima može dovesti i do amputacije (211).

## 10. ADJUVANTNE METODE

### 10.1 Fizikalne metode

#### 10.1.1 Hiperbarična oksigenoterapija

U liječenju DS korištenje hiperbarične oksigenoterapije ima ulogu u očuvanju kompromitiranih reznjeva i transplantata kože te ubrzavanju zacjeljivanja DU-a. Iako postoje studije koje pokazuju korisnu upotrebu u spašavanju ekstremiteta kod ulkusa Wagner stupnja 3 i 4, ne može se smatrati zamjenom za revaskularizaciju (11). Brojni terapijski mehanizmi hiperbarične oksigenoterapije uključuju povećani kapacitet za transport kisika u plazmi, poboljšanu funkciju sustava peroksidaze ovisne o kisiku i leukocita, smanjenje edema tkiva zbog osmotskog učinka kisika, stimulaciju mobilizacije progenitornih matičnih stanica i angiogeneze te poboljšanu funkciju fibroblasta (212). Korisna je i u ograničavanju infekcije jer inhibira rast bakterija, stvara slobodne radikale koji uništavaju stanične strukture bakterija i poboljšava transport antibiotika do inficiranog tkiva (213).

#### 10.1.2 Intermitentna vakuum terapija

Intermitentna vakuum terapija (IVT) funkcionira tako da se negativni i atmosferski tlak naizmjenično primjenjuju na donje ekstremitete (214), što može rezultirati poboljšanom mikrocirkulacijom kože (215). Svojim naizmjeničnim djelovanjem pozitivnog i negativnog tlaka na donji dio tijela poboljšava cirkulaciju krvi i limfe, funkciju kapilara i oksigenaciju tkiva. Dokazano je i da IVT povećava pokretljivost bolesnika, smanjujući edem i bol (216).

#### 10.1.3 Terapija negativnim tlakom

Terapija negativnim tlakom (engl. *Negative Pressure Wound Therapy*) djeluje na način da optimizira fiziologiju uključenu u zacjeljivanje rane primjenom tlaka razine ispod atmosferskog mehanizmima makro- i mikrodeformacija te uravnoteženja okruženja ulkusa kako bi se povukao upalni eksudat i potaknulo stvaranje granulacijskog tkiva. Koristi se za liječenje kompliciranih ulkusa koji ne zacjeljuju ili postoji opravdana sumnja da neće moći zacijeliti. Može se koristiti za liječenje akutnih i kroničnih rana, u rasponu od otvorenih fasciotomijskih rana i DU-a stopala, do zatvorenih kirurških rezova. Prije odluke o korištenju mora se provesti temeljita procjena rane

kako bi se osiguralo da bolesnik prilikom primjene terapije ne bude ozlijeđen jer u slučaju izloženosti krvne žile ili organa u dnu rane prijeti rizik od iskrvarenja pod utjecajem ove terapije uslijed erozije. Prije korištenja potrebno je učiniti i temeljiti kirurški debridman, ispiranje rane (217,218) te izliječiti udruženi osteomijelitis ako je prisutan (219). Najčešće su komplikacije NPWT-a bol, krvarenje, infekcija, progresija nekroze (osobito kod ishemičnih rana kod kojih prethodno nije bila učinjena revaskularizacija) te oštećenja okolnih živaca, krvnih žila i mekog tkiva (218).

## **10.2 Molekulska biologija i regenerativna medicina**

### **10.2.1 Čimbenici rasta**

U biološkoj i regenerativnoj terapiji mogu se koristiti čimbenik rasta hepatocita (HGF) i čimbenik rasta fibroblasta (FGF), a na životinjskim modelima je pokazano da potiču angiogenezu čime poboljšavaju potencijal za poticanje zacjeljivanja rana i sprječavanje amputacije kod pacijenata koji nisu kandidati za revaskularizaciju. Terapijska angiogeneza se definira kao rast novih krvnih žila iz već postojećih krvnih žila kao odgovor na stimulaciju faktora rasta. Iako je kroz provođenje studija izražen veliki oprez s obzirom na sumnju da ovi čimbenici mogu uzrokovati angiogenezu na neželjenim mjestima te progredirati dijabetičku proliferativnu retinopatiju ili okultni rast tumora, do danas se u ispitivanjima angiogene terapije ove sumnje nisu potvrdile. FGF se pokazao kao koristan u smanjenju veličine i zacjeljivanju ulkusa (220), a HGF je poboljšao izmjerene vrijednosti transkutane oksimetrije i smanjio razinu boli u mirovanju u pacijenata (221). Niti jedna od navedenih skupina lijekova nije rezultirala poboljšanjem preživljenja bez amputacije (222).

### **10.2.2 Matične stanice**

Terapija matičnim stanicama uključuje diferencijaciju ekspanziranih autolognih ili alogernih matičnih stanica u vaskularne stanice nakon ubrizgavanja u ishemični ekstremitet, te indukciju ekspresije čimbenika rasta zbog relativne tkivne hipoksije u ishemičnom ekstremitetu. Povoljno djelovanje na perfuziju ekstremiteta dokazano je poboljšanim vrijednostima izmjenog PBI (223), a ova terapija je pokazala veliki potencijal u zbrinjavanju rana i regeneraciji tkiva. Matične stanice su nespecijalizirane stanice dobivene iz tkiva odraslih osoba ili embrija koje se diferenciraju u bilo koju stanicu organizma i diobom omogućuju regeneraciju tkiva (224). Pod

određenim fiziološkim parametrima ili eksperimentalnim stimulacijama mogu potaknuti na proliferaciju i regenerirati oštećena tkiva kao stanice specifične za tkivo ili organ s različitim svrhama (225). Mezenhimalne matične stanice (iz pupčane vrpce, koštane srži, živčanog tkiva i masnog tkiva) imaju značajnu ulogu u sve tri preklapajuće faze cijeljenja rane: upalnoj fazi, proliferativnoj fazi i fazi remodeliranja. Djeluju putem izlučivanja proupalnih citokina, promicanjem stvaranja novih krvnih žila i izvanstaničnog matriksa, posredovanjem u staničnoj proliferaciji i staničnoj diferencijaciji tijekom liječenja rane putem izlučivanja mnogih citokina i faktora rasta (226,227). Također normaliziraju upalu i potiču zacjeljivanje rana lučenjem prostaglandina E2 (228) te posjeduju baktericidna svojstva lučenjem antimikrobnih čimbenika i stimulacijom procesa fagocitoze u zacjeljivanju rana (229). Njihovo je korištenje i dalje predmet diskusije jer su dugoročni učinci njihova korištenja još uvijek nepoznati a i korištenje embrionalnih matičnih stanica u istraživanju se smatra neetičkim i nemoralnim jer uključuje uništavanje blastocista (7).

### 10.2.3 Zamjene za kožu

Zamjene za kožu mogu se klasificirati na različite načine. Na temelju anatomske strukture (epidermalne, dermalne ili dermoepidermalne), trajnosti (trajni, polutrajni ili privremeni), sastava nadomjestaka kože (celularnog ili acelularnog); a na temelju materijala koji se koristi mogu biti biološki (autologni, alogeni, ksenogeni) ili sintetski (biorazgradivi, bionerazgradivi). Sintetski nadomjesci sastoje se od acelularnih materijala, a funkcioniraju kao barijere protiv gubitka tekućine i kontaminacije mikroorganizmima. Prirodne kožne podloge uglavnom su kultivirane alogene ili autologne stanične suspenzije koje se koriste same ili zajedno s dermalnim matriksom (230,231). Još uvijek postoji potreba za poboljšanjem vaskularizacije ovih nadomjestaka kako bi se produžilo njihovo trajanje i omogućila bolja integracija s tkivima domaćina.

Svaki gubitak pune debljine kože promjera većeg od 4 cm zahtijeva liječenje presađivanjem, odnosno zamjenom kože (232). Upotreba stranog tkiva omogućuje tu zamjenu, ali i predstavlja rizik od infekcije i imunološkog odbacivanja. Zbog nedostatka keratinocita potrebnih za obnovu epitela, dublje dermalne rane zacjeljuju sporo i neadekvatno pa se za takve rane preporučuje presađivanje kože autolognim presatkom djelomične debljine kože po Thiersch-u, koji uključuje epidermis i dio dermisa. On se s donorskog mjesta (unutarnja strana bedara i stražnjica) uzima tangencijalno, pomoću dermatoma te se postavlja na mjesto rane. Budući da je autotransplantat



dobijen od bolesnikovog vlastitog tkiva, ne postoji rizik od odbacivanja (233). Primjena alografta ljudske kože također štiti podležeća tkiva i omogućuje stvaranje granulacijskog tkiva i kontrakciju rane, a naknadni autotransplant kože i sekundarna kontrakcija kože i epitelizacija omogućuju zadovoljavajuće zatvaranje rane (234).

## 11. ZAKLJUČAK

Dijabetes melitus je kronična bolest koja predstavlja velik javnozdravstveni problem diljem svijeta. Jedna od najtežih komplikacija dijabetesa je dijabetički ulkus, otvorena rana koja nastaje kombinacijom ishemije, dijabetičke neuropatije i sklonosti infekciji. Liječenje dijabetičkog ulkusa je kompleksno i zahtijeva sveobuhvatan pristup koji uključuje različite stručnjake u multidisciplinarnom timu. S obzirom na važnu ulogu ishemije u etiologiji dijabetičkog ulkusa i uloga vaskularnog kirurga u inicijalnom zbrinjavanju, obradi i liječenju bolesnika s dijabetičkim ulkusima je dominantna, ali svaki član tima doprinosi svojim specifičnim vještinama i znanjem kako bi se pacijentu osiguralo najbolje moguće liječenje. To je osobito izraženo u današnje doba, s obzirom na kompleksnost bolesti, kao i razvitak tehnologije i brojnih subspecijalnosti čije se dijagnostičko-terapijske domene preklapaju upravo u području zbrinjavanja dijabetičkog stopala. Timski pristup omogućuje praćenje i procjenu napretka pacijenta, pravovremenu intervenciju i usklađivanje različitih terapijskih aspekata, odnosno optimalno liječenje bolesnika s dijabetičkim stopalom i ulkusom.

Ipak, problematika liječenja dijabetičkog ulkusa uključuje nekoliko izazova. Prvo, postojeći protokoli i smjernice ponekad su nedovoljni ili neprimjenjivi za sve zdravstvene ustanove što otežava pružanje optimalne skrbi za pacijenta. Također, dugotrajno liječenje i briga o bolesnicima s dijabetičkim ulkusima zahtijevaju velike napore i prilagodbe od strane bolesnika, liječnika i medicinskog osoblja, a samo je liječenje i velik financijski teret za pacijenta, njegovatelje i sveukupni zdravstveni sustav.

Potencijalni predmeti diskusije uključuju i poboljšanje protokola i smjernica za liječenje dijabetičkog ulkusa, pristupačnost skrbi za sve pacijente te istraživanje novih terapija i tehnologija. Također treba razmotriti pitanje pristupačnosti financijskih sredstava za skrb o bolesnicima s dijabetičkim ulkusom te potrebu za osnaživanjem bolesnika u svrhu boljeg upravljanja vlastitom bolešću i prevencije komplikacija.

U cjelini, dijabetičko stopalo predstavlja ozbiljan zdravstveni problem, ali multidisciplinarni timovi i kontinuirana podrška bolesnicima mogu donijeti značajno poboljšanje u njihovom liječenju. Kroz daljnje istraživanje, edukaciju i suradnju stručnjaka iz različitih područja možemo

razviti sveobuhvatan pristup koji će osigurati optimalnu njegu i prevenciju komplikacija kod ovih pacijenata.

## 12. ZAHVALE

Prije svega, zahvaljujem se svojem mentoru, doc. dr. sc. Tomislavu Meštroviću na ljubaznosti, savjetima i ponajviše strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada, ali i na svom znanju, iskustvu i ljubavi prema kirurgiji koje mi je prenio putem kliničke nastave.

Neizmjereno hvala mojoj sestri Jani i roditeljima Sanji i Davoru koji su mi bili najveća podrška tijekom školovanja, živcirali se zajedno sa mnom kroz sva učenja te nestrpljivo iščekivali da položim svaki ispit, jer bez vas ovo ne bih uspjela. Hvala baki, dedi i ostatku moje velike obitelji, te članovima obitelji koji nisu više s nama, na motivaciji i podršci kroz svo vrijeme mog života. Moj je uspjeh ujedno i vaš.

Hvala mojoj prijateljici Luciji Didović, s kojom sam učila od prvog pokušaja ispita iz anatomije do posljednjeg završnog ispita. Bez tebe i „fortune“ ne bih položila ovaj faks.

Hvala mojim prijateljima i kolegama s brojnih studentskih poslova koji su se zajedno sa mnom veselili svakom mom uspjehu i s kojima sam zajedno provela najljepše trenutke. Posebno hvala Dinu, Samiju, Jontiju, Lari, Niki, Mari, Barbari, Petri i Dini, jer bez vas ovaj faks ne bi imao smisla.

Na kraju, zahvaljujem mojoj StEPP obitelji na svim lijepim trenucima koje ste mi omogućili te svom znanju i vještinama koje sam kroz rad u Udruzi stekla. U ovih šest godina me vrijeme provedeno s vama najviše vodilo cilju da jednoga dana postanem onakav liječnik „kakav želim biti kad odrastem“.

### 13.LITERATURA

1. Overview | Peripheral arterial disease: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2012 [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg147>
2. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015 Apr 14;36(15):932–8.
3. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, Sigvant B, Kragsterman B, Johansson S, et al. Amputation Rates, Mortality, and Pre-operative Comorbidities in Patients Revascularised for Intermittent Claudication or Critical Limb Ischaemia: A Population Based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2017 Oct;54(4):480–6.
4. Holstein PE, Sørensen S. Limb salvage experience in a multidisciplinary diabetic foot unit. *Diabetes Care*. 1999 Mar;22 Suppl 2:B97-103.
5. Del Aguila MA, Reiber GE, Koepsell TD. How Does Provider and Patient Awareness of High-Risk Status for Lower-Extremity Amputation Influence Foot-Care Practice? *Diabetes Care*. 1994 Sep 1;17(9):1050–4.
6. Sanders LJ, Robbins JM, Edmonds ME. History of the team approach to amputation prevention: pioneers and milestones. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3 Suppl):3S-16S.
7. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40: 6-96.
8. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician*. 2002 Nov 1;66(9):1655–62.
9. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 1994 Sep 29;331(13):854–60.

10. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2016 Apr 9;387(10027):1513–30.
11. Sidawy AN, Perler BA, ur. Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy. 9. izd. Philadelphia: Elsevier; 2019.
12. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. *BMJ.* 2000 Apr 15;320(7241):1062–6.
13. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854–65.
14. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol.* 1992 Feb 15;135(4):331–40.
15. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Dec 1;26(12):3333–41.
16. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 2001 Aug;24(8):1433–7.
17. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016 Feb 1;63(2):3S-21S.
18. Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care.* 2002 Aug;25(8):1444–50.
19. van Schie CHM, Vermigli C, Carrington AL, Boulton A. Muscle weakness and foot deformities in diabetes: relationship to neuropathy and foot ulceration in caucasian diabetic men. *Diabetes Care.* 2004 Jul;27(7):1668–73.
20. Graves DT, Kayal RA. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci J Virtual Libr.* 13:1227.

21. Lawrence R, Xenophon K, Ikeokwu AE. Ray Amputation in a Traumatic Diabetic Foot. *Cureus* [Internet]. 2022 Apr 24 [cited 2023 Jun 17]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/87708-ray-amputation-in-a-traumatic-diabetic-foot>
22. Rathur HM, Boulton AJM. The diabetic foot. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):109–20.
23. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998 Feb 9;158(3):289–92.
24. Coppini DV, Young PJ, Weng C, Macleod AF, Sönksen PH. Outcome on diabetic foot complications in relation to clinical examination and quantitative sensory testing: a case-control study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1998 Sep;15(9):765–71.
25. Duckworth T, Boulton AJ, Betts RP, Franks CI, Ward JD. Plantar pressure measurements and the prevention of ulceration in the diabetic foot. *J Bone Joint Surg Br*. 1985 Jan;67(1):79–85.
26. van Schie CH, Abbott CA, Vileikyte L, Shaw JE, Hollis S, Boulton AJ. A comparative study of the Podotrack, a simple semiquantitative plantar pressure measuring device, and the optical pedobarograph in the assessment of pressures under the diabetic foot. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1999 Feb;16(2):154–9.
27. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. *Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline (2006 Revision)*. *J Foot Ankle Surg*. 2006 Sep 1;45(5):S1–66.
28. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995 Mar 1;273(9):721–3.
29. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: Current concepts. *J Foot Ankle Surg*. 1998 Sep 1;37(5):440–6.
30. Lipsky BA. Osteomyelitis of the Foot in Diabetic Patients. *Clin Infect Dis*. 1997 Dec;25(6):1318–26.
31. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1999 Aug;22(8):1354–60.

32. Longmaid HE, Kruskal JB. Imaging infections in diabetic patients. *Infect Dis Clin North Am*. 1995 Mar;9(1):163–82.
33. Schweitzer ME, Deely DM, Beavis K, Gannon F. Does the use of lidocaine affect the culture of percutaneous bone biopsy specimens obtained to diagnose osteomyelitis? An in vitro and in vivo study. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 May;164(5):1201–3.
34. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop*. 2003 Sep;(414):7–24.
35. Pendsey S. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(2):75.
36. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013 Oct 19;382(9901):1329–40.
37. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):738–43.
38. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2004 Nov;33(4):183–9.
39. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001 Sep 19;286(11):1317–24.
40. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med Lond Engl*. 1997;2(3):221–6.
41. Conen D, Rexrode KM, Creager MA, Ridker PM, Pradhan AD. Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective study. *Circulation*. 2009 Sep 22;120(12):1041–7.
42. Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):820–5.
43. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard



- cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2481–5.
44. Pande RL, Creager MA. Socioeconomic inequality and peripheral artery disease prevalence in US adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Jul;7(4):532–9.
  45. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Feb;18(2):185–92.
  46. Conen D, Everett BM, Kurth T, Creager MA, Buring JE, Ridker PM, et al. Smoking, smoking cessation, [corrected] and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011 Jun 7;154(11):719–26.
  47. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):220-234.e1-2.
  48. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, et al. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 1997 Oct;26(4):551–7.
  49. Mills JL. The application of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification to stratify amputation risk. *J Vasc Surg*. 2017 Mar;65(3):591–3.
  50. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15;376(24):2367–75.
  51. Britton KA, Mukamal KJ, Ix JH, Siscovick DS, Newman AB, de Boer IH, et al. Insulin resistance and incident peripheral artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Vasc Med Lond Engl*. 2012 Apr;17(2):85–93.
  52. Joosten MM, Pai JK, Bertolia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1660–7.
  53. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S55–64.

54. Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, van Baal JG, Lepantalo MJA, Hinchliffe RJ. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 2013 Sep;58(3):814–26.
55. European Society of Radiology (ESR). Summary of the proceedings of the International Summit 2015: General and subspecialty radiology. *Insights Imaging.* 2016 Feb;7(1):1–5.
56. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 1997 Jun;13(6):578–82.
57. Conde ID, Erwin PA. Evaluation of the patient who presents with critical limb ischemia: diagnosis, prognosis, and medical management. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014 Sep;17(3):140–6.
58. Object object. Developing the Vascular Quality of Life Questionnaire: A new disease-specific quality of life measure for use in lower limb ischemia. [cited 2023 Jun 29]; Available from: <https://core.ac.uk/reader/82646360>
59. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K, International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:7–15.
60. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care.* 2012 Dec 10;36(Supplement\_1):S4–10.
61. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Oct 1;39(7):885–910.
62. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 2011 Jan;53(1):220-226.e1-5.
63. Edelman D, Hough DM, Glazebrook KN, Oddone EZ. Prognostic Value of the Clinical Examination of the Diabetic Foot Ulcer. *J Gen Intern Med.* 1997 Sep;12(9):537–43.
64. Akbari CM, Macsata R, Smith BM, Sidawy AN. Overview of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg.* 2003 Mar;16(1):3–11.

65. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2011 Jan;41(1):110–6.
66. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(4):391–8.
67. Korhonen P, Aarnio P. Borderline peripheral arterial disease. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc*. 2008;17(4):175–7.
68. Feringa HHH, Karagiannis SE, Schouten O, Vidakovic R, van Waning VH, Boersma E, et al. Prognostic significance of declining ankle-brachial index values in patients with suspected or known peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2007 Aug;34(2):206–13.
69. Thatipelli MR, Pellikka PA, McBane RD, Rooke TW, Rosales GA, Hodge D, et al. Prognostic value of ankle-brachial index and dobutamine stress echocardiography for cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2007 Jul;46(1):62–70; discussion 70.
70. Suominen V, Uurto I, Saarinen J, Venermo M, Salenius J. PAD as a risk factor for mortality among patients with elevated ABI--a clinical study. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2010 Mar;39(3):316–22.
71. Sahli D, Eliasson B, Svensson M, Blohmé G, Eliasson M, Samuelsson P, et al. Assessment of toe blood pressure is an effective screening method to identify diabetes patients with lower extremity arterial disease. *Angiology*. 2004;55(6):641–51.
72. Salaun P, Desormais I, Lapébie FX, Rivière AB, Aboyans V, Lacroix P, et al. Comparison of Ankle Pressure, Systolic Toe Pressure, and Transcutaneous Oxygen Pressure to Predict Major Amputation After 1 Year in the COPART Cohort. *Angiology*. 2019 Mar;70(3):229–36.
73. Tyrrell MR, Wolfe JH. Critical leg ischaemia: an appraisal of clinical definitions. *Joint Vascular Research Group. Br J Surg*. 1993 Feb;80(2):177–80.
74. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008 Nov;48(5):1197–203.

75. de Graaff JC, Ubbink DT, Legemate DA, Tijssen JG p, Jacobs MJ h m. Evaluation of toe pressure and transcutaneous oxygen measurements in management of chronic critical leg ischemia: a diagnostic randomized clinical trial. *J Vasc Surg.* 2003 Sep;38(3):528–34.
76. Castronuovo JJ, Adera HM, Smiell JM, Price RM. Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 1997 Oct;26(4):629–37.
77. Combining segmental systolic pressures and plethysmography to diagnose arterial occlusive disease of the legs - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/380378/>
78. Quigley FG, Faris IB. Transcutaneous oxygen tension measurements in the assessment of limb ischaemia. *Clin Physiol.* 1991;11(4):315–20.
79. Moneta GL, Yeager RA, Lee RW, Porter JM. Noninvasive localization of arterial occlusive disease: a comparison of segmental Doppler pressures and arterial duplex mapping. *J Vasc Surg.* 1993 Mar;17(3):578–82.
80. Larch E, Minar E, Ahmadi R, Schnürer G, Schneider B, Stümpflen A, et al. Value of color duplex sonography for evaluation of tibioperoneal arteries in patients with femoropopliteal obstruction: a prospective comparison with antegrade intraarterial digital subtraction angiography. *J Vasc Surg.* 1997 Apr;25(4):629–36.
81. Ligush J, Reavis SW, Preisser JS, Hansen KJ. Duplex ultrasound scanning defines operative strategies for patients with limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 1998 Sep;28(3):482–90; discussion 490-491.
82. Proia RR, Walsh DB, Nelson PR, Connors JP, Powell RJ, Zwolak RM, et al. Early results of infragenicular revascularization based solely on duplex arteriography. *J Vasc Surg.* 2001 Jun;33(6):1165–70.
83. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American

Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2011 Jul 26;124(4):489–532.

84. Blackshear WM, Phillips DJ, Chikos PM, Harley JD, Thiele BL, Strandness DE. Carotid artery velocity patterns in normal and stenotic vessels. *Stroke*. 1980;11(1):67–71.
85. Duplex scanning for diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal disease: a prospective study - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3311451/>
86. Cossman DV, Ellison JE, Wagner WH, Carroll RM, Treiman RL, Foran RF, et al. Comparison of contrast arteriography to arterial mapping with color-flow duplex imaging in the lower extremities. *J Vasc Surg*. 1989 Nov;10(5):522–8; discussion 528-529.
87. Accuracy of lower extremity arterial duplex mapping - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1735888/>
88. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
89. Duplex sonography versus angiography for assessment of femoropopliteal arterial disease in a “real-world” setting - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17696618/>
90. Gjønnæss E, Morken B, Sandbaek G, Strandén E, Slagsvold CE, Jørgensen JJ, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography, colour duplex and digital subtraction angiography of the lower limb arteries from the aorta to the tibio-peroneal trunk in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2006 Jan;31(1):53–8.
91. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MGM. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003 May;34(5):1324–32.

92. Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, et al. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology*. 2001 Jul;220(1):179–85.
93. Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, Rahmouni A, Becquemin JP, Luciani A. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Dec;185(6):1641–50.
94. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology*. 1981 Feb;138(2):273–81.
95. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology*. 1992 Jan;182(1):243–6.
96. Owen AR, Robertson IR, Annamalai G, Roditi GH, Edwards RD, Murray LS, et al. Critical lower-limb ischemia: the diagnostic performance of dual-phase injection MR angiography (including high-resolution distal imaging) compared with digital subtraction angiography. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2009 Feb;20(2):165–72.
97. Hingorani A, Ascher E, Marks N, Mutyala M, Shiferson A, Flyer M, et al. Comparison of computed tomography angiography to contrast arteriography for patients undergoing evaluation for lower extremity revascularization. *Vasc Endovascular Surg*. 2007;41(2):115–9.
98. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Schutzer R, Yorkovich W, et al. A comparison of magnetic resonance angiography, contrast arteriography, and duplex arteriography for patients undergoing lower extremity revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2004 May;18(3):294–301.
99. Magnetic resonance angiography versus duplex arteriography in patients undergoing lower extremity revascularization: which is the best replacement for contrast arteriography? - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071431/>
100. Adriaensen MEAPM, Kock MCJM, Stijnen T, van Sambeek MRHM, van Urk H, Pattynama PMT, et al. Peripheral arterial disease: therapeutic confidence of CT versus digital subtraction angiography and effects on additional imaging recommendations. *Radiology*. 2004 Nov;233(2):385–91.

101. Ota H, Takase K, Igarashi K, Chiba Y, Haga K, Saito H, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jan;182(1):201–9.
102. Heijnenbroek-Kal MH, Kock MCJM, Hunink MGM. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology*. 2007 Nov;245(2):433–9.
103. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 28;301(4):415–24.
104. Swanberg J, Nyman R, Magnusson A, Wanhainen A. Selective intra-arterial dual-energy CT angiography (s-CTA) in lower extremity arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014 Sep;48(3):325–9.
105. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg*. 2008 Dec;48(6):1464–71.
106. Simons JP, Goodney PP, Flahive J, Hoel AW, Hallett JW, Kraiss LW, et al. A comparative evaluation of risk-adjustment models for benchmarking amputation-free survival after lower extremity bypass. *J Vasc Surg*. 2016 Apr;63(4):990–7.
107. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int*. 2005 Nov;68(5):2256–63.
108. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*. 2010 Sep 7;153(5):325–34.
109. Turowski B, Schramm P. An Appeal to Standardize CT- and MR-Perfusion. *Clin Neuroradiol*. 2015 Oct;25 Suppl 2:205–10.
110. Non-contrast-enhanced MR angiography in critical limb ischemia: performance of quiescent-interval single-shot (QISS) and TSE-based subtraction techniques - PubMed

[Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352087/>

111. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Jun;54(12):e132-173.
112. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Feb 15;44(4):562–5.
113. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981 Sep;2(2):64–122.
114. Wagner FW. The diabetic foot. *Orthopedics*. 1987 Jan;10(1):163–72.
115. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc*. 2003 Mar;11 Suppl 1:S1-28.
116. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282695/>
117. Beropoulos E, Stavroulakis K, Schwindt A, Stachmann A, Torsello G, Bisdas T. Validation of the Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) classification system in nondiabetic patients treated by endovascular means for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2016 Jul;64(1):95–103.
118. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015 Apr 1;61(4):939–44.
119. Mills JL. Update and validation of the Society for Vascular Surgery wound, ischemia, and foot infection threatened limb classification system. *Semin Vasc Surg*. 2014 Mar;27(1):16–22.
120. Buğday MS, Öksüz E. A new approach at diabetic foot treatment: Phosphodiesterase 5 inhibitors. *Med Hypotheses*. 2020 Aug 1;141:109694.



121. Vietto V, Franco JV, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 10;1(1):CD006544.
122. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006544.
123. Lambert MA, Belch JJF. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med*. 2013 Oct;274(4):295–307.
124. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2004 Aug;33(3):137–44.
125. Belch JJF, Ray S, Rajput-Ray M, Engeset J, Fagrell B, Lepäntalo M, et al. The Scottish-Finnish-Swedish PARTNER study of taprostene versus placebo treatment in patients with critical limb ischemia. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2011 Apr;30(2):150–5.
126. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995 Sep 27;274(12):975–80.
127. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015 Mar;61(3 Suppl):2S-41S.
128. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan 5;67(1):1–12.
129. Miyashita Y, Saito S, Miyamoto A, Iida O, Nanto S. Cilostazol increases skin perfusion pressure in severely ischemic limbs. *Angiology*. 2011 Jan;62(1):15–7.
130. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med Lond Engl*. 2010 Jun;15(3):181–8.
131. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003748.

132. Vitale C, Marazzi G, Pelliccia F, Volterrani M, Cerquetani E, Spoletini I, et al. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *Pharmacol Res.* 2011 Apr;63(4):278-83.
133. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71–86.
134. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2009 May 30;373(9678):1849–60.
135. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959717/>
136. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
137. Lane DA, Lip GYH. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 4;(12):CD003075.
138. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):313–24.
139. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol.* 1998 May;53(5):342–4.
140. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2527–41.
141. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology.* 2010 Jan;254(1):261–9.

142. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1481–6.
143. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889–934.
144. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15325833/>
145. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2255–67.
146. Rogers SL, Magliano DJ, Levison DB, Webb K, Clarke PJ, Grobler MP, et al. A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized controlled trials of atorvastatin and simvastatin. *Clin Ther*. 2007 Feb;29(2):242–52.
147. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, Singh S, McCoach CE, Bang H, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc*. 2014 Apr 10;3(2):e000697.
148. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;2007(4):CD000123.
149. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 19;99(6A):3C-18C.
150. Coronary Plaque Progression and Regression in Asymptomatic African American Chronic Cocaine Users With Obstructive Coronary Stenoses: A Preliminary Study - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060223/>

151. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke - PMC [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928253/>
152. Blomster JI, Woodward M, Zoungas S, Hillis GS, Harrap S, Neal B, et al. The harms of smoking and benefits of smoking cessation in women compared with men with type 2 diabetes: an observational analysis of the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified release Controlled Evaluation) trial. *BMJ Open*. 2016 Jan 8;6(1):e009668.
153. Tonstad S, Johnston JA. Cardiovascular risks associated with smoking: a review for clinicians. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Aug 1;13(4):507–14.
154. The impact of smoking on cardiovascular outcomes and comorbidities in statin-treated patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of the GREACE study - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140546/>
155. Newhall K, Suckow B, Spangler E, Brooke BS, Schanzer A, Tan TW, et al. Impact and Duration of Brief Surgeon-Delivered Smoking Cessation Advice on Attitudes Regarding Nicotine Dependence and Tobacco Harms for Patients with Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg*. 2017 Jan;38:113–21.
156. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2017 Nov 4;390(10107):2050–62.
157. Kok FJ, Kromhout D. Atherosclerosis--epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. *Eur J Nutr*. 2004 Mar;43 Suppl 1:I/2-5.
158. Scribd [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Papers Presented To The French Society For Vascular and Endovascular Surgery (SCVE) | PDF | Blood Pressure | Ischemia. Available from: <https://www.scribd.com/document/553335010/1-s2-0-S0890509620310517-main>
159. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Helal O, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov;82(5):964–71.

160. Shaffer EE, Pham A, Woldman RL, Spiegelman A, Strassels SA, Wan GJ, et al. Estimating the Effect of Intravenous Acetaminophen for Postoperative Pain Management on Length of Stay and Inpatient Hospital Costs. *Adv Ther.* 2017 Jan;33(12):2211–28.
161. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017 Jan;21(1):3.
162. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care.* 1998 May;21(5):855–9.
163. Loeffler RD, Ballard A. Plantar fascial spaces of the foot and a proposed surgical approach. *Foot Ankle.* 1980 Jul;1(1):11–4.
164. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J.* 2004 Jun 30;1(2):123–32.
165. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician.* 1998 Mar 15;57(6):1325–32, 1337–8.
166. Armstrong DG, Lavery LA, Nixon BP, Boulton AJM. It's not what you put on, but what you take off: techniques for debriding and off-loading the diabetic foot wound. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S92-99.
167. Cardinal M, Eisenbud DE, Armstrong DG, Zelen C, Driver V, Attinger C, et al. Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* 2009;17(3):306–11.
168. Lebrun E, Tomic-Canic M, Kirsner RS. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* 2010;18(5):433–8.
169. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet Lond Engl.* 2005 Nov 12;366(9498):1736–43.
170. Hinman CD, Maibach H. Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds. *Nature.* 1963 Oct;200(4904):377–8.

171. Zhang J, Hu ZC, Chen D, Guo D, Zhu JY, Tang B. Effectiveness and safety of negative-pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Jul;134(1):141–51.
172. Akai T, Yamamoto K, Okamoto H, Shigematsu K, Otsu H, Watanabe T, et al. Usefulness of the Bollinger scoring method in evaluating peripheral artery angiography with 64-low computed tomography in patients with peripheral arterial disease. *Int Angiol J Int Union Angiol.* 2014 Oct;33(5):426–33.
173. Calhoun JH, Overgaard KA, Stevens CM, Dowling JPF, Mader JT. Diabetic foot ulcers and infections: current concepts. *Adv Skin Wound Care.* 2002;15(1):31–42; quiz 44–5.
174. Apelqvist J a. P, Lepäntalo MJA. The ulcerated leg: when to revascularize. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(S1):30–5.
175. Pomposelli FB, Jepsen SJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Miller A, et al. Efficacy of the dorsal pedal bypass for limb salvage in diabetic patients: short-term observations. *J Vasc Surg.* 1990 Jun;11(6):745–51; discussion 751-752.
176. Eiberg JP, Hansen MA, Jørgensen LG, Rasmussen JBG, Jensen F, Schroeder TV. In-situ bypass surgery on arteriographically invisible vessels detected by Doppler-ultrasound for limb salvage. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2004 Aug;45(4):375–9.
177. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2018 Aug;68(2):624–33.
178. Mills JL. Open bypass and endoluminal therapy: complementary techniques for revascularization in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24 Suppl 1:S34-39.
179. Khalifa AA, Gueret G, Badra A, Gouny P. Diabetic critical ischemia of lower limbs: distal arterial revascularisation. *Acta Chir Belg.* 2009;109(3):321–6.
180. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to Diabetic Limb Amputation: Basis for Prevention. *Diabetes Care.* 1990 May 1;13(5):513–21.
181. Preventing foot ulcers in patients with diabetes - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15644549/>

182. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1435–8.
183. Goldner MG. The fate of the second leg in the diabetic amputee. *Diabetes*. 1960;9:100–3.
184. Malone JM, Moore W, Leal JM, Childers SJ. Rehabilitation for lower extremity amputation. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1981 Jan;116(1):93–8.
185. Tang PCY, Ravji K, Key JJ, Mahler DB, Blume PA, Sumpio B. Let them walk! Current prosthesis options for leg and foot amputees. *J Am Coll Surg*. 2008 Mar;206(3):548–60.
186. Jaegers SM, Arendzen JH, de Jongh HJ. Changes in hip muscles after above-knee amputation. *Clin Orthop*. 1995 Oct;(319):276–84.
187. Lastória S, Rollo HA, Yoshida WB, Giannini M, Moura R, Maffei FHA. Prophylaxis of deep-vein thrombosis after lower extremity amputation: comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin. *Acta Cir Bras*. 2006;21(3):184–6.
188. McIntosh J, Earnshaw JJ. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infection after major limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2009 Jun;37(6):696–703.
189. Abou-Zamzam AM, Teruya TH, Killeen JD, Ballard JL. Major lower extremity amputation in an academic vascular center. *Ann Vasc Surg*. 2003 Jan;17(1):86–90.
190. Robinson K. Amputation in vascular disease. *Ann R Coll Surg Engl*. 1980 Mar;62(2):87–91.
191. The natural history of great toe amputations - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9232500/>
192. Hastings MK, Mueller MJ, Sinacore DR, Salsich GB, Engsberg JR, Johnson JE. Effects of a tendo-Achilles lengthening procedure on muscle function and gait characteristics in a patient with diabetes mellitus. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2000 Feb;30(2):85–90.

193. Pinzur M, Kaminsky M, Sage R, Cronin R, Osterman H. Amputations at the middle level of the foot. A retrospective and prospective review. *J Bone Joint Surg Am*. 1986 Sep;68(7):1061–4.
194. Schweinberger MH, Roukis TS. Soft-tissue and osseous techniques to balance forefoot and midfoot amputations. *Clin Podiatr Med Surg*. 2008 Oct;25(4):623–39, viii–ix.
195. Sagittal incision for below-knee amputation in ischaemic gangrene - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4818836/>
196. Cull DL, Taylor SM, Hamontree SE, Langan EM, Snyder BA, Sullivan TM, et al. A reappraisal of a modified through-knee amputation in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg*. 2001 Jul;182(1):44–8.
197. Decrease of depression during stroke and amputation rehabilitation - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1592250/>
198. Gallagher P, MacLachlan M. Psychological adjustment and coping in adults with prosthetic limbs. *Behav Med Wash DC*. 1999;25(3):117–24.
199. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6390204/>
200. Results of vein graft reconstruction of the lower extremity in diabetic and nondiabetic patients - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2218839/>
201. <https://fyra.io>. Endovascular Today. Bryn Mawr Communications; [cited 2023 Jul 3]. *Surgical Approaches to Chronic Limb Ischemia*. Available from: [https://evtoday.com/articles/2009-may/EVT0509\\_04-php](https://evtoday.com/articles/2009-may/EVT0509_04-php)
202. Randomization of autogenous vein and polytetrafluorethylene grafts in femoral-distal reconstruction - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6755789/>
203. Challenges of distal bypass surgery in patients with diabetes: patient selection, techniques, and outcomes - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20804940/>



204. Results of a policy with arm veins used as the first alternative to an unavailable ipsilateral greater saphenous vein for infrainguinal bypass - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558728/>
205. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Lammer J, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:179–217.
206. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based diabetes disease management program. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1069–73.
207. Snyder RJ, Frykberg RG, Rogers LC, Applewhite AJ, Bell D, Bohn G, et al. The management of diabetic foot ulcers through optimal off-loading: building consensus guidelines and practical recommendations to improve outcomes. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2014 Nov;104(6):555–67.
208. Wu SC, Crews RT, Armstrong DG. The pivotal role of offloading in the management of neuropathic foot ulceration. *Curr Diab Rep*. 2005 Dec;5(6):423–9.
209. Berner A, Sage R, Niemela J. Keller procedure for the treatment of resistant plantar ulceration of the hallux. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg*. 2005;44(2):133–6.
210. Willrich A, Angirasa AK, Sage RA. Percutaneous tendo Achillis lengthening to promote healing of diabetic plantar foot ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2005;95(3):281–4.
211. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12925622/>
212. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van den Brink A, Koelemay MJW. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014 Jun;47(6):647–55.

213. Murad MH, Altayar O, Bennett M, Wei JC, Claus PL, Asi N, et al. Using GRADE for evaluating the quality of evidence in hyperbaric oxygen therapy clarifies evidence limitations. *J Clin Epidemiol*. 2014 Jan;67(1):65–72.
214. Hageman D, Fokkenrood HJP, Deursen BAC van, Gommans LNM, Cancrinus E, Scheltinga MRM, et al. Randomized controlled trial of vacuum therapy for intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2020 May 1;71(5):1692-1701.e1.
215. Dong HH, Gao BH, Zhu H, Yang ST. [The effects of lower limb intermittent negative pressure therapy on the skin microcirculation perfusion of quadriceps in male rowers]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi Chin J Appl Physiol*. 2019 Feb;35(2):126–9.
216. Crkvenac Gregorek A. Vacumed- Intermittent Vacuum Therapy (IVT) in chronic wound healing. 2022 [cited 2023 Jun 23]; Available from: <https://www.bib.irb.hr/1237428>
217. Meloni M, Izzo V, Vainieri E, Giurato L, Ruotolo V, Uccioli L. Management of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *World J Orthop*. 2015 May 18;6(4):387–93.
218. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935079/>
219. Tocco MP, Ballardini M, Masala M, Perozzi A. Post-sternotomy chronic osteomyelitis: is sternal resection always necessary? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2013 Apr;43(4):715–21.
220. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visoná A, Capogrossi MC, et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2008 May;16(5):972–8.
221. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393508/>
222. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in

- patients with critical limb ischemia - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559703/>
223. Powell RJ, Marston WA, Berceci SA, Guzman R, Henry TD, Longcore AT, et al. Cellular therapy with Ixmyelocel-T to treat critical limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled RESTORE-CLI trial. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2012 Jun;20(6):1280–6.
224. What Are Stem Cells - Health Encyclopedia - University of Rochester Medical Center [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=160&contentid=38>
225. Stem cells: Sources, types, and uses [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323343>
226. Enhancement of mesenchymal stem cell angiogenic capacity and stemness by a biomimetic hydrogel scaffold - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963148/>
227. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12707099/>
228. The Role of Stem Cells During Scarless Skin Wound Healing - PMC [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3985511/>
229. Mei SHJ, Haitsma JJ, Dos Santos CC, Deng Y, Lai PFH, Slutsky AS, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Oct 15;182(8):1047–57.
230. Halim AS, Khoo TL, Mohd. Yussof SJ. Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian J Plast Surg Off Publ Assoc Plast Surg India*. 2010 Sep;43(Suppl):S23–8.
231. Kumar P. Classification of skin substitutes. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2008 Feb;34(1):148–9.

232. Herndon DN, Barrow RE, Rutan RL, Rutan TC, Desai MH, Abston S. A comparison of conservative versus early excision. Therapies in severely burned patients. *Ann Surg*. 1989 May;209(5):547–52; discussion 552-553.
233. An alternative method to minimize pain in the split-thickness skin graft donor site - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12794466/>
234. Rockwell WB, Daane S, Zakhireh M, Carroll KL. Human skin allograft used to treat open wounds after club foot release. *Ann Plast Surg*. 2003 Dec;51(6):593–7.

## 14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. ožujka 1999. godine u Zagrebu. Obrazovanje započinjem u Osnovnoj školi Jabukovac, a po završetku osnovnoškolskog obrazovanja upisujem V. gimnaziju u Zagrebu koju 2017. godine završavam s odličnim uspjehom. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja istovremeno pohađam i Glazbeno učilište Elly Bašić gdje 2013. godine završavam osnovnoškolsko glazbeno obrazovanje iz instrumenta gitare.

U akademskoj godini 2017./2018. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom prve godine studija medicine postajem članica Udruge StEPP, u kojoj sam od 2022. godine bila članica Upravnog odbora, a u akademskoj godini 2022./2023 obnašala dužnost dopredsjednice Udruge. Kroz rad u Udruzi imala sam priliku organizirati i voditi „Trauma edukacije“ i „Edukacije za niže godine“ namijenjene studentima medicine i stomatologije koje se bave tematikom hitne medicine, različite radionice prve pomoći za medicinske laike te edukacije u sklopu projekata u suradnji s brojnim studentskim sekcijama i udrugama. Također sam u sklopu aktivnosti Udruge sudjelovala u organizaciji i provedbi nacionalne javnozdravstvene kampanje „Oživi me“ u suradnji sa Zakladom Hrvatska kuća srca, a pod stručnim vodstvom Hrvatskog kardiološkog društva. Za provođenje kampanje „Oživi me“ 2018. godine dobivam Rektorovu nagradu u kategoriji za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici. Tijekom pandemije COVID-19 sudjelovala sam u asistenciji provođenja trijaže na hitnom prijemu u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“.

Od akademske godine 2020./2021. članica sam Udruge CroMSIC u sklopu koje sam provodila edukacije putem projekata „The Talk“ i „mRAK“ namijenjene učenicima osnovnih i srednjih škola koje se bave tematikom spolnog zdravlja i spolnoprenosivih bolesti. Udruga mi je omogućila da u rujnu 2022. godine odem na IFMSA profesionalnu razmjenu u Plzen, gdje sam praksu na odjelu hitne i intenzivne medicine provela u bolnici „Lochotin“ u sklopu Karlovog Sveučilišta u Plzenu u Češkoj Republici.

U akademskim godinama 2018./2019. i 2019./2020. bila sam demonstrator na Katedri za fiziku i biofiziku, a u akademskoj godini 2019./2020. i na Katedri za histologiju i embriologiju.

Tijekom fakultetskog obrazovanja slobodno sam vrijeme provodila kao član medicinskog tima koji sportska natjecanja u sklopu Unisport Zagreb i CroHoops amaterske košarkaške lige. Također sam kao član medicinskog tima sudjelovala i na osiguravanju sportskih natjecanja Humanijada 2022. te STEM GAMES 2022. i 2023. Godine.

Sudjelovala sam na brojnim kongresima i znanstveno-stručnim skupovima među kojima se ističu „Croatian Student Summit“ i „First International Student Symposium of Future Doctors Educating the World“.

Od 2015. godine djelujem kao volonterka Kluba mladih Gradskog društva Crvenog križa Zagreb gdje kroz volontiranje sudjelujem u brojnim humanitarnim i edukacijskim programima s najvećim fokusom na program prve pomoći.