

Streszczenie:

Wstęp : Zespół stopy cukrzycowej jest przewlekłym powikłaniem cukrzycy, trudnym w leczeniu, prowadzącym często do upośledzenia sprawności, amputacji kończyny dolnej i skrócenia życia chorego. Obecność przewlekłego owrzodzenia stopy wiąże się z ponad dwukrotnym zwiększeniem śmiertelności w porównaniu do chorych na cukrzycę bez tego powikłania. W piśmiennictwie dostępnych jest niewiele badań na temat przyczyn zgonów u chorych z tym powikłaniem. Opublikowane prace dowodzą, że wystąpienie zespołu stopy cukrzycowej istotnie zwiększa ogólne ryzyko zgonu, a także ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu do osób z cukrzycą bez tego powikłania, nie zwiększa jednak ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Cele pracy: Ocena wpływu makro- i mikroangiopatii, nefropatii, neuropatii cukrzycowej oraz zakażenia na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych, amputacji i zgonu u chorych z zespołem stopy cukrzycowej z uwzględnieniem podziału na typy etiopatogenetyczne (neuropatyczny, niedokrwienny, mieszany) oraz analiza wybranych laboratoryjnych wykładników procesu hemostazy, procesu zapalnego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej jako ewentualnych czynników prognostycznych dla incydentów sercowo-naczyniowych, amputacji i zgonu.

Materiał i metody: Badaniem byli objęci pacjenci z rozpoznaniem zespołu stopy cukrzycowej hospitalizowani w Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2014-2018. Do badań zakwalifikowano 89 chorych z rozpoznaniem ZSC, 32 chorych z

cukrzycą bez rozpoznanego ZSC oraz grupę kontrolną 30 zdrowych ochotników. U chorych włączonych do badania zostały wykonane badanie kliniczne (w tym ocena wg klasyfikacji PEDIS), badania laboratoryjne (m.in.ocena wybranych parametrów hemostazy, parametrów zapalnych, wykładników funkcji nerek) oraz badania obrazowe. W czasie pierwszego badania została przeprowadzona ankieta dotycząca danych demograficznych, czasu trwania cukrzycy, obecności i zaawansowania jej powikłań oraz towarzyszących chorób sercowo -naczyniowych i czynników ryzyka tych chorób. Jako okres obserwacji przyjęto czas od chwili hospitalizacji do czasu ostatniego badania kontrolnego/ hospitalizacji/ zgonu. Badanie kliniczne i ankietowe (follow up) zostało powtórzone po okresie obserwacji nie krótszym niż 9 miesięcy.

Wyniki: W grupie chorych z ZSC stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia parametrów zapalnych: OB, CRP oraz większą liczbę leukocytów i płytek krwi, natomiast znamienne niższe było stężenie hemoglobiny w porównaniu z grupą chorych bez ZSC. Istotne statystycznie różnice dotyczyły także stężeń TF, TFPI, vWF, fibrynogenu oraz D-dimerów. Analiza współczynnika korelacji w grupie chorych z zespołem stopy cukrzycowej wykazała dodatnie zależności pomiędzy parametrami ostrej fazy (liczbą leukocytów, OB, CRP i fibrynogenem). Najsilniejszy związek stwierdzono pomiędzy stężeniem TFPI a wykładnikami procesu fibrylizacji, parametr ten korelował też z parametrami funkcji nerek: kreatyniną i eGFR oraz ze stężeniem fosforanów. Stężenie vWF korelowało dodatnio z parametrami ostrej fazy (liczbą leukocytów, CRP oraz fibrynogenu).

W trakcie prowadzonej obserwacji w grupie chorych z ZSC zmarły 23 osoby spośród 86 osób, które ukończyły badanie (26,7%). Przyczynami zgonów były kolejno: choroby sercowo-naczyniowe (47,8%), choroba nowotworowa 21,7%,

posocznica (13%), niewydolność wątroby (4,3%). U 13% chorych z powodu braku dokumentacji medycznej nie ustalono jednoznacznie przyczyny zgonu.

Analiza statystyczna wykazała, że w grupie chorych z ZSC 83,4 % osób przeżyło powyżej 12 miesięcy. Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia pierwszych 12 miesięcy wynosiło 86,6%- najmniej korzystne rokowanie co do przeżycia dotyczyło chorych z rozpoznaniem ZSC niedokrwiennej (74,5%), a najlepsze prognozy są dla chorych z ZSC neuropatycznej: prawdopodobieństwo przeżycia w pierwszym roku wynosiło 96,4%.

Wykazano, że czynnikami rokowniczymi w prognozowaniu przeżycia u chorych z ZSC są: wiek powyżej 64 rż, rozpoznanie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, dializoterapia, obecność zmian miażdżycowych w segmencie udowo-podkolanowym i dystalnym, przebyte amputacji, incydentu mózgowego, ostrego zespołu wieńcowego lub rozpoznanie sepsy w trakcie obserwacji oraz typ neuropatyczny i niedokrwienno ZSC. Analizując badane parametry laboratoryjne, wykazano, że w podgrupie chorych, którzy zmarli stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie prokalcytoniny, kreatyniny, fosforanów oraz niższą wartość eGFR, znamienne wyższe stężenia TFPI, vWF oraz D-dimerów w porównaniu do podgrupy chorych, którzy przeżyli okres obserwacji.

W czasie obserwacji 56,97% chorych przeżyło amputację, w tym ponad połowa (57,14% tzw dużą amputację powyżej stawu skokowego). Poddając zebrane dane analizie wykazano, że czynnikami mającymi wpływ na ryzyko amputacji kończyny są : wiek chorego, wartości parametrów stanu zapalnego (OB, CRP), wartość eGFR oraz stężenie vWF. W grupie chorych, u których konieczna była amputacja obserwowano wyższą sumaryczną punktację w skali PEDIS ocenianą w trakcie kwalifikacji do badania, natomiast obie wyróżnione grupy nie różniły się istotnie pod

względem typów etiopatogenetycznych ZSC, dodatkowych obciążeń chorobami sercowo-naczyniowymi oraz obecności powikłań cukrzycy.

W trakcie badania w grupie chorych z ZSC u 45,34% wystąpiły zdarzenia sercowo naczyniowe. Wykazano, że czynnikami rokowniczymi w prognozowaniu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z zespołem stopy cukrzycowej są: płeć żeńska, rozpoznanie cukrzycy typu 2, przewlekłego niedokrwienia kończyn, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca oraz przewlekłej choroby nerek. Analizując wyniki oznaczeń badanych standardowych wskaźników laboratoryjnych oraz badanych parametrów krzepnięcia w obu podgrupach wykazano, że w podgrupie chorych, którzy w trakcie obserwacji rozwinęli powikłania sercowo-naczyniowe obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenie parametrów związanych z funkcją nerek: kreatyniny, fosforanów oraz niższe wartości eGFR . W tej grupie chorych wykazano także znamienne wyższe stężenie vWF.

Wnioski:

1. Zespół stopy cukrzycowej jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu, szczególnie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, stąd konieczność intensywnej kontroli metabolicznej i rygorystycznej modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.
2. Chorzy z ZSC powyżej 63 roku życia i/lub z przewlekłą chorobą nerek i/lub chorobą tętnic obwodowych powinni być leczeni w poradniach specjalistycznych i otoczeni wyjątkową opieką prewencyjną (edukacją dotyczącą ochrony kończyn przed wszelkimi urazami, zwróceniem uwagi na konieczność samodzielnej, codziennej kontroli stóp, badanie stóp przy

każdej wizycie u lekarza lub pielęgniarki) z uwagi na zwiększone ryzyko amputacji, wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

3. Do prognozowania ryzyka zgonu u chorych z ZSC mogą być wykorzystane parametry laboratoryjne: stężenie D-dimerów, TFPI, vWF, prokalcytoniny, fosforanów, kreatyniny, wartość eGFR; ryzyka amputacji kończyny: parametry stanu zapalnego (OB, CRP), wartość eGFR, stężenie vWF oraz sumaryczna punktacja w skali PEDIS; ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych: stężenie vWF, wartość eGFR.
4. Związki pomiędzy ZSC a ryzykiem zgonu z powodu choroby nowotworowej wymagają podjęcia dalszych badań klinicznych

Abstract:

Introduction: Diabetic foot syndrome (DFS) is a chronic complication of diabetes mellitus (DM), difficult to treat, often leading to impairment of efficiency, amputation of the lower limb and shortening the patient's life. The presence of chronic foot ulceration is associated with a more than twofold increase in mortality compared with diabetic patients without this complication. There are few studies available in the literature on the causes of death in patients with DFS. The studies published prove that the occurrence of DFS significantly increases the overall risk of death, as well as the risk of cardiovascular complications in comparison with people with diabetes without DFS, but does not increase the risk of death from cardiovascular causes.

Purposes : To assess the influence of macro- and microangiopathy, nephropathy, diabetic neuropathy and infection on the occurrence of cardiovascular complications, amputation and death in patients with DFS taking into account the division into etiopathogenic types (neuropathic, ischemic, mixed) and the analysis of selected laboratory indicators of haemostasis, inflammation, carbohydrate and lipid metabolism disorders as possible predictive factors for cardiovascular incidents, amputation and death.

Material and methods: The study included patients with DFS hospitalized in the Department of Angiology, Hypertension and Diabetology at the University Clinical Hospital in Wrocław in the years 2014-2018. 89 patients with diagnosed DFS, 32 patients with DM without diagnosed DFS and a control group of 30 healthy volunteers were qualified for the study. In patients included in the study, a clinical examination (including evaluation according to PEDIS classification), laboratory tests (including evaluation of selected haemostasis parameters, inflammatory parameters, renal

function exponents) and imaging examinations were performed. During the first study, a survey was conducted on demographic data, duration of diabetes, the presence and severity of its complications and accompanying cardiovascular diseases and their risk factors. The observation period was the time from the time of hospitalization to the last follow-up/control check-up/death. The clinical and follow up examination was repeated after an observation period of not less than 9 months.

Results: Significantly higher concentrations of inflammatory parameters were found in the group of patients with DFS: ESR, CRP and a higher number of leukocytes and platelets, whereas haemoglobin concentration was significantly lower in comparison with the group of patients without DFS. Statistically significant differences were also found in concentrations of TF, TFPI, vWF, fibrinogen and D-dimers. The analysis of correlation coefficient in the group of patients with DFS showed positive relationships between acute phase parameters (number of leukocytes, ESR, CRP and fibrinogen). The strongest correlation was found between TFPI concentration and fibrinolysis indices. This parameter also correlated with kidney function parameters: creatinine and eGFR and phosphate concentration. The vWF concentration positively correlated with acute phase parameters (number of leukocytes, CRP and fibrinogen).

In the course of the observation in the group of patients with DFS, 23 people out of 86 who completed the study (26.7%) died. The causes of death were: cardiovascular diseases (47.8%), cancer 21.7%, sepsis (13%), liver failure (4.3%). In 13% of patients, due to lack of medical records, the cause of death was not clearly established. Statistical analysis showed that in the group of patients with DFS 83.4% of people survived over 12 months. The estimated probability of survival in the first 12 months was 86.6% - the least favorable prognosis for survival was in patients with

ischemic DFS (74.5%), and the best prognosis is for patients with neuropathic DFS- the probability of survival in the first year was 96.4%.

It has been shown that prognostic factors in predicting survival in patients with DFS are: age above 64, diagnosis of chronic lower limb ischaemia, dialysis, presence of atherosclerotic lesions in the femoral-popliteal and distal segments, history of amputation, cerebral incident, acute coronary syndrome or diagnosis of sepsis during observation and neuropathic and ischaemic type of DFS. The analysis of laboratory parameters showed that in the subgroup of patients who died, significantly higher concentrations of procalcitonin, creatinine, phosphates and lower value of eGFR, significantly higher TFPI, vWF and D-dimers were found compared to the subgroup of patients who survived the observation period.

During the follow-up 56.97% of patients underwent amputation, more than half of them (57.14%) major amputation above the ankle. The analysis of the collected data showed that the factors influencing the risk of limb amputation are: patient's age, values of inflammatory parameters (ESR, CRP), eGFR value and vWF concentration. In the group of patients, in whom amputation was necessary, a higher total PEDIS score was observed, assessed during the qualification for the study, whereas both distinguished groups did not differ significantly in terms of etiopathogenic types of DFS, additional burden of cardiovascular diseases and the presence of diabetic complications.

During the study, 45.34% of patients with DFS experienced cardiovascular events. It has been shown that prognostic factors for cardiovascular events in patients with diabetic foot syndrome are: female gender, diagnosis of type 2 diabetes, chronic limb ischemia, hypertension, heart failure, ischemic heart disease and chronic kidney disease. The analysis of the results of the tested standard

laboratory indices and clotting parameters in both subgroups showed that in the subgroup of patients who developed cardiovascular complications during the observation, statistically significantly higher concentration of parameters related to kidney function: creatinine, phosphates and lower eGFR values were observed. In this group of patients was also observed significantly higher concentration of vWF.

Conclusions:

1. Diabetic foot syndrome is an important risk factor for death, especially due to cardiovascular complications, therefore intensive metabolic control and rigorous modification of cardiovascular risk factors in this group of patients is necessary.

2. Patients with DFS above 63 years of age and/or with chronic kidney disease and/or peripheral artery disease should be treated in specialist outpatient clinics and receive exceptional preventive care (education on the protection of limbs from all injuries, attention paid to the need for independent, daily foot control, foot examination at each visit to the doctor or nurse) because of the increased risk of amputation, cardiovascular events and death.

3. Laboratory parameters can be used to predict: the risk of death in patients with DFS: D-dimers, TFPI, vWF, procalcitonin, phosphates, creatinine, eGFR value; risk of limb amputation: inflammatory parameters (ESR, CRP), eGFR value, vWF concentration and total PEDIS score; risk of cardiovascular events: vWF concentration, eGFR value.

4. The correlation between DFS and cancer-related risk of death needs further clinical studies.