

Mojca Lunder¹

Noga, ki boli: makrovaskularni in mikrovaskularni zapleti sladkorne bolezni

The Painful Foot: Macrovascular and Microvascular Diabetes Complications

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: diabetična noga, nevropatija, periferna arterijska bolezen, kronični zapleti sladkorne bolezni

Sladkorna bolezen je stanje kronične hiperglikemije, ki povzroča nastanek kroničnih zapletov. Kronične zaplete sladkorne bolezni delimo na makrovaskularne in mikrovaskularne zaplete. Pri nastanku mikrovaskularnih okvar ima ključni pomen hiperglikemija, medtem ko je nastanek makrovaskularnih okvar kompleksnejši, saj so pri njihovem nastanku poleg hiperglikemije ključni tudi drugi dejavniki tveganja za bolezni srca in žilja. Bolniki s sladkorno boleznijo pogosto navajajo bolečine v stopalu, za katere so lahko vzrok makrovaskularni (periferna arterijska bolezen) ali mikrovaskularni (diabetična nevropatija) zapleti. S prepoznavanjem kroničnih zapletov na nogi in pravočasnim ukrepanjem lahko preprečimo nastanek poškodb, amputacij in drugih zapletov na nogi.

ABSTRACT

KEY WORDS: diabetic foot, neuropathy, peripheral arterial disease, chronic diabetic complications

Diabetes mellitus is a condition of chronic hyperglycaemia that causes chronic complications, which can be divided into macrovascular and microvascular complications. Hyperglycaemia is crucial for the occurrence of microvascular complications, whereas the formation of macrovascular complications is more complex – in addition to hyperglycemia, other risk factors for cardiovascular diseases are also important. Diabetes patients frequently report painful foot, which can be caused by macrovascular (peripheral arterial disease) or microvascular (diabetic neuropathy) complications. With early recognition of chronic complications of the foot and proper timing of actions, further injuries, amputations and other complications of the foot could be prevented.

¹ Asist. dr. Mojca Lunder, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; mojca.lunder@kclj.si

UVOD

Sladkorna bolezen (SB) je stanje kronično povišanih vrednosti krvnega sladkorja (1). Njena pojavnost se postopoma povečuje, kar je pričakovati tudi v prihodnjih desetletjih. Poleg bremena same SB veliko zdravstveno težavo predstavljajo njeni kronični zapleti. Med slednje prištevamo mikrovaskularne in makrovaskularne zaplete (2–5). Zgodnje preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje je ključno pri preprečevanju napredovanja mikrovaskularnih in makrovaskularnih zapletov.

MIKROVASKULARNI IN MAKROVASKULARNI ZAPLETI SLADKORNE BOLEZNI

Mikrovaskularni zapleti sladkorne bolezni

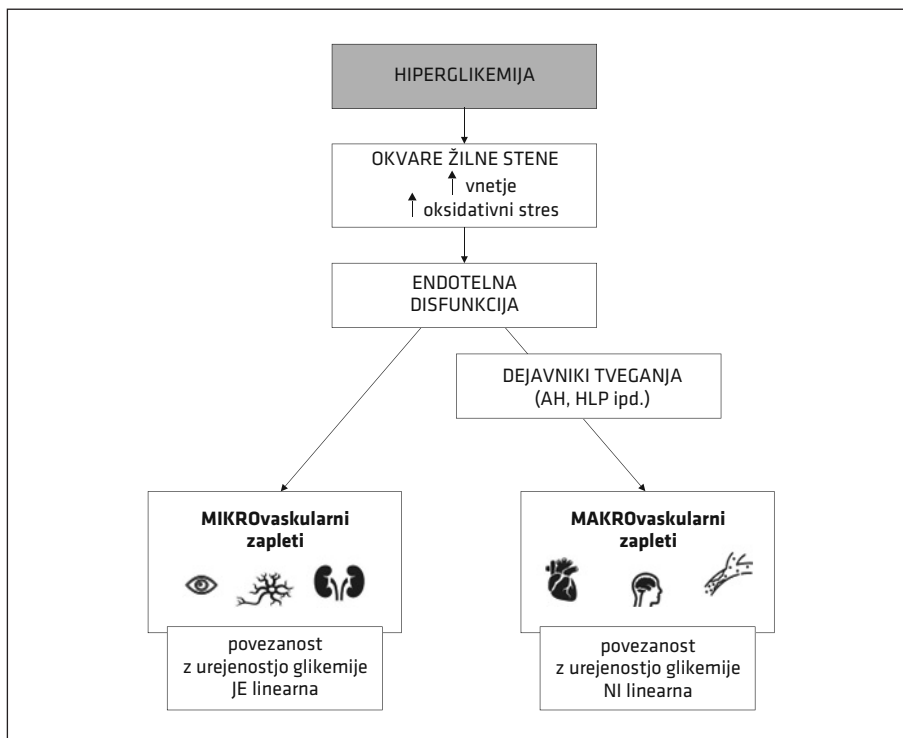
Med mikrovaskularne zaplete SB prištevamo diabetično retinopatijo, nevropatijo in diabetično ledvično bolezen. Mikrovaskularni zapleti prizadenejo predvsem manjše žile, ki omogočajo uravnavanje krvnega tlaka in dostopnost hranilnih snovi tkivom (2, 3). Okvare mikrocirkulacije nastanejo zaradi neposrednega vpliva povišanih vrednosti krvnega sladkorja na endotelijske celice v steni manjših žil. Okvaram endotelijskih celic sledi njihova hipertrofija in zadebelitev žilne stene, ki postopoma pripelje do razvoja mikrovaskularnih zapletov (6). Glede na mehanizem nastanka je jasno, da je pojavnost mikrovaskularnih zapletov povezana z urejenostjo SB – boljše kot je dolgoročno urejena, manjša je verjetnost nastanka in razvoja mikrovaskularnih zapletov. V raziskavah so pokazali, da je povezava med urejenostjo glikemije in pojavnostjo mikrovaskularnih zapletov linearna (slika 1) (7). Povišane vrednosti glikemije v mikrocirkulaciji sprožijo okvaro, ki je v začetnih fazah ob izboljšanju urejenosti glikemije še reverzibilna, v napredovalih fazah pa postane ireverzibilna (5).

Makrovaskularni zapleti sladkorne bolezni

Makrovaskularni zapleti SB prizadenejo predvsem velike arterije in potekajo v obliki ateroskleroze in njenih zapletov. Najpogosteje so prizadete arterije spodnjih udov (periferna arterijska bolezen (PAB)), koronarne arterije (ishemična bolezen srca) in možganske ter karotidne arterije (možgansko-žilne bolezni) (2, 8). Mehanizem nastanka makrovaskularnih okvar je v primerjavi z mikrovaskularnimi okvarami bolj kompleksen. Pri nastanku makrovaskularnih okvar je hiperglikemija tista, ki sproži prve okvare delovanja arterij, med katerimi najprej nastane ravno okrnjeno delovanje endotelija, ki je pri bolnikih s SB izrazito nepovratna okvara. Začetna okvara arterij torej nastane zaradi vpliva hiperglikemije, s čimer se poveča možnost okvar žilne stene, ki nastanejo zaradi ostalih dejavnikov tveganja za aterosklerozo, kot so povišan krvni tlak, povišane vrednosti maščob v krvi ipd. Vpliv dejavnikov tveganja na žilno steno je aditiven, in sicer več dejavnikov tveganja, kot je prisotnih, obsežnejše okvare makrocirkulacije nastanejo. Prepletanje vseh dejavnikov tveganja vodi v nastanek aterosklerotičnih sprememb in posledično v razvoj makrovaskularnih sprememb. Pri preprečevanju okvar makrocirkulacije je urejenost glikemije pomembna le delno oz. le v fazi začetnih okvar arterijske stene. V kasnejših fazah je poleg dobro urejene glikemije pomemben tudi čim boljši nadzor nad drugimi dejavniki tveganja, ki so SB pridruženi, kot so arterijska hipertenzija, dislipidemija, kajenje ipd. (slika 1) (5).

KRONIČNI ZAPLETI SLADKORNE BOLEZNI NA SPODNJIH OKONČINAH

Z bolečinami v nogah so pri bolnikih s SB povezani različni vzroki, od makrovaskularnih zapletov je najpogosteje prisotna PAB, od mikrovaskularnih zapletov pa diabetična nevropatija; možni pa so tudi drugi vzroki.



Slika 1. Shematski prikaz nastanka mikrovaskularnih in makrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni (5). AH – arterijska hipertenzija, HLP – hiperlipoproteinemija.

Periferna arterijska bolezen pri bolniku s sladkorno boleznijo

Pojavnost PAB je pri bolnikih s SB približno petkrat pogostejša kot v splošni populaciji, ocenjeno je, da je PAB prisotna pri 20–40 % bolnikov s SB (9–11). Bolniki s SB in PAB imajo od štiri do petkrat večje tveganje za nastanek kritične ishemije in amputacije spodnje okončine v primerjavi s splošno populacijo (9, 10). Najpogostejši dejavniki tveganja za razvoj in napredovanje PAB so nezdrav življenjski slog, arterijska hipertenzija, dislipidemija, SB, kronična ledvična bolezen, debelost, kajenje, starost in prisotnost bolezni srca in žilja (7).

Za PAB je značilno nastajanje aterosklerotičnih sprememb (plaki) v arterijah spodnjih okončin. V začetnem obdobju so zožitve še klinično nepomembne, zato je PAB večinoma asimptomatska. Ko zožitve napre-

dujejo in postanejo hemodinamsko pomembne, se pojavijo klinični simptomi in znaki, najpogosteje v obliki t. i. intermitentne klavdikacije. To je bolečina, ki se pojavi med hojo po določeni prehojeni razdalji (klavdikacijska razdalja) in po kratkem počitku mine. Ko zožitve dodatno napredujejo, se bolečina pojavi že v mirovanju, kar imenujemo pojav kritične ishemije, ki ud ogroža (12). Pri bolnikih s SB je prizadetost arterij v sklopu PAB običajno večsegmentna, napredovanje aterosklerotičnih sprememb je hitrejše, pogosteje je prisotna kronična kritična ishemija in razjede na spodnjih okončinah, povečana je možnost okužbe, amputacije so pogostejše, celjenje ran je slabše (11, 13). Mehanizem nastanka PAB pri bolnikih s SB je bolj zapleten v primerjavi s splošno populacijo, saj je izrazitejša aktivacija vnetnega odgovora in oksidativnega stresa (10).

Diagnostika periferne arterijske bolezni

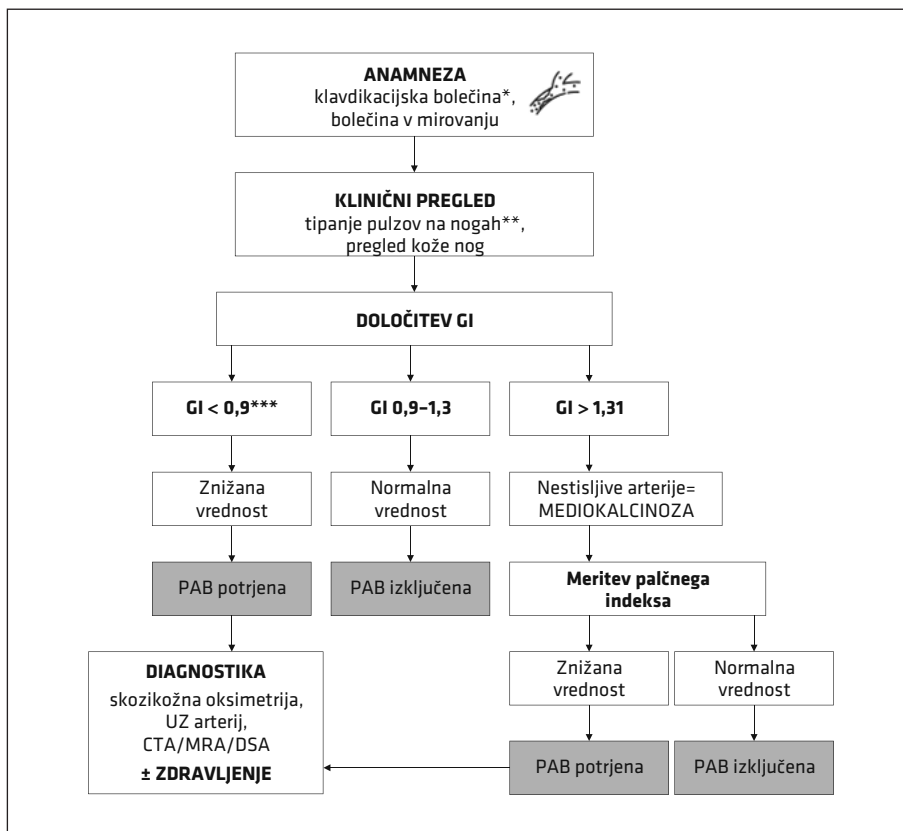
Pri anamnezi smo pozorni na pojav klavdikacijske bolečine; ob razvoju kritične ishemije se bolečina pojavlja v mirovanju. Pri kliničnem pregledu je ključno tipanje perifernih arterijskih pulzov (stegenskega, podkolenskega in stopalnih pulzov *a. dorsalis pedis* in *a. tibialis posterior*). Ob pregledu kože ugotavljamo prisotnost trofičnih sprememb, razjed ali celo gangrene. Pomembno je poudariti, da je klinična slika pri bolnikih s SB in že prisotno periferno nevropatijo težja, saj zaradi periferne nevropatije pogosto značilnih klavdikacijskih bolečin oz. bolečine v mirovanju ne občutijo (11, 12, 14). Zaradi mediokalcinoze (manj stisljive arterije) so periferni pulzi lahko zavajajoče tipni in na osnovi zgolj kliničnega pregleda lahko spregledamo PAB (15).

Osnovna diagnostična preiskava za odkrivanje PAB je meritev gleženjskega indeksa (GI), ki je razmerje med najvišjim izmerjenim sistoličnim tlakom na gležnju in najvišjim izmerjenim sistoličnim tlakom na nadlakti. Vrednost GI razvrsti bolnike s PAB na različne stopnje bolezni (slika 2). Dodatno lahko opravimo tudi meritev segmentnih perfuzijskih tlakov na spodnjih okončinah, pri kateri izmerimo tlake na več ravneh (14, 16). Pri bolnikih s SB, ki imajo mediokalcinozo, je vrednost GI nad 1,31 (3, 10). Pri teh bolnikih je v nadaljnji diagnostiki potrebna pletizmografska meritev tlaka palca na nogi. Mediokalcinoza namreč ne prizadene drobnih arterij prstov nog, zato so v tem predelu arterije stisljive in lahko izmerimo arterijski tlak. Tako lahko določimo t. i. palčni indeks, ki je razmerje med perfuzijskim tlakom palca in sistoličnim tlakom na nadlakti (slika 2) (11, 17). Poleg naštetih metod si pomagamo tudi s skozikožno oksimetrijo (angl. *transcutaneous oximetry*, TcPO₂), s pomočjo katere določimo nasičenost krvi s kisikom v kapilarah, ki ležijo 1–2 mm pod kožo (11, 18, 19). Najbolj natančno opredelitev razsežnosti PAB omogočajo slikovne metode, ki so podlaga

za odločanje o revaskularizacijskih posegih. Med slikovne metode uvrščamo UZ-dopplersko preiskavo arterij, računalniško tomografijo z angiografijo (angl. *computed tomography angiography*, CTA) ali magnetno-resonančno angiografijo (angl. *magnetic resonance angiography*, MRA). Digitalna subtrakcijska angiografija (angl. *digital subtraction angiography*, DSA) omogoča anatomske opredelitev sprememb in tudi istovčasni revaskularizacijski poseg (11, 14, 16). Poenostavljen diagnostični algoritem za odkrivanje PAB pri bolniku s SB je prikazan na sliki 2.

Zdravljenje periferne arterijske bolezni

Za preprečevanje napredovanja PAB je potreben čim boljši nadzor nad dejavniki tveganja, s čimer lahko upočasnimo napredovanje PAB, kar je še posebno pomembno pri bolnikih s SB (11, 20). Porast glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}) za 1 % poveča pojavnost PAB za 28 %, poveča pa se tudi verjetnost amputacije spodnjih udov. Zato je pri bolnikih s SB ključnega pomena čim boljša ureditev glikemije, za večino bolnikov je cilj HbA_{1c} < 7,0 % (7). Nujen je tudi čim boljši nadzor nad ostalimi dejavniki tveganja in dobra sekundarna preventiva. Bolnike motiviramo za zdrav življenjski slog. Svetujemo opustitev kajenja. Potrebna je tudi dobra urejenost krvnega tlaka (zaželeno vrednost < 140/85 mmHg), kjer so pomembni zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Ključen je tudi čim boljši nadzor nad maščobami (ciljna vrednost lipoproteinov nizke gostote (angl. *low density lipoprotein*, LDL) je < 1,8 mmol/l, glede na najnovejša mednarodna priporočila celo < 1,4 mmol/l), kjer so pomembni statini in druga antihiperlipemična zdravila. Priporočeno je tudi, da vsi bolniki s simptomatsko PAB in SB prejemaajo antiagregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino v odmerku 75–150 mg/dan (v primeru njenega neprenašanja pa klopidoгрел v odmerku 75 mg/dan) (11, 20–22). Glede na rezultate nedavnih raziskav so



Slika 2. Poenostavljen diagnostični algoritem za odkrivanje periferne arterijske bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Gleženjski indeks je razmerje med najvišjim izmerjenim sistoličnim tlakom na gležnju in najvišjim izmerjenim sistoličnim tlakom na nadlakti. * - ob prisotnosti diabetične nevropatije je lahko klavdikacijska bolečina odsotna, ** - pulzi na nogah so pri mediokalcinozi lahko lažno tipni, *** - vrednost gleženjskega indeksa $< 0,4$ pomeni kritično ishemijo. GI - gleženjski indeks, PAB - periferna arterijska bolezen, CTA - računalniška tomografija z angiografijo (angl. *computed tomography angiography*), MRA - magnetnoresonančna angiografija (angl. *magnetic resonance angiography*), DSA - digitalna subtrakcijska angiografija (angl. *digital subtraction angiography*).

ugotovili, da je dodatek rivaroksabana v odmerku dvakrat po 2,5 mg dnevno k acetylsalicilni kislini 100 mg dnevno pri bolnikih s simptomatsko PAB statistično značilno zmanjšal tveganje za ishemične dogodke v spodnji okončini (akutna ishemija uda, kronična kritična ishemija, velika amputacija uda). Tveganje se je zmanjšalo za kar 46 %, zato se dodatek rivaroksabana v tej skupini bolnikov še posebej priporoča (v primeru, da bolnik nima kontraindikacij za uvedbo) (23).

Diabetična nevropatija

Diabetična nevropatija je okvara normalnega delovanja živčevja, prizadene lahko senzorično, motorično in avtonomno živčevje (24). Razširjenost diabetične nevropatije je ocenjena na 16–66 %. Verjetnost za njen nastanek se poveča s trajanjem SB in s slabim nadzorom glikemije (24, 25).

Najpogostejše prepoznana oblika nevropatije pri bolniku s SB je simetrična senzorično-motorična nevropatija, ki ima tudi ključno vlogo pri razvoju diabetične noge.

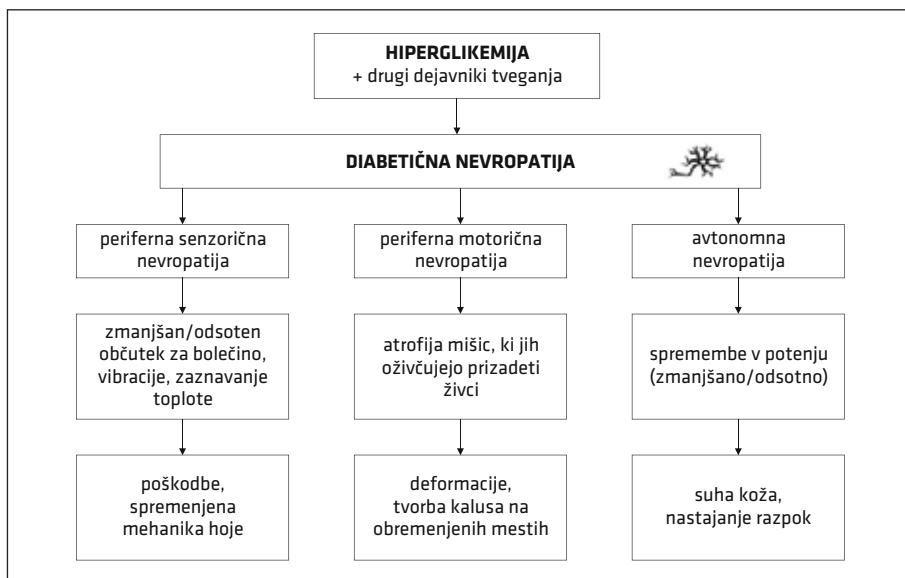
Zanjo je značilna prizadetost senzoričnih in motoričnih živcev, začne se v najbolj distalnih delih okončin (14). Senzorična nevropatija se kaže kot izgubljen oz. oslavljen občutek za dotik, bolečino, vibracijo ali temperaturo (25). Zaradi izgube zaščitne občutljivosti na stopalu so bolniki nagnjeni k poškodbam in nastanku nebolečih razjed ter zapletom, kot so okužbe in amputacije. Nekateri bolniki imajo obliko boleče senzorične nevropatije, pri kateri se pojavljajo spontane bolečine, ki jih bolniki lahko občutijo kot zbadanje, mravljinčenje, pekoče bolečine, nemirne noge, krče, ipd. Simptomi in znaki senzorične nevropatije se značilno poslabšajo ponoči in v mirovanju (24, 25). Okvara perifernega motoričnega živčevja vodi v atrofijo in izgubo moči distalnih mišic stopala in posledično v nastanek deformacij stopala. Značilna je fleksija interfalangealnih sklepov in hiperekstenzija metakarpofalangealnih sklepov, kar vodi v nastanek značilne deformacije stopala z razvojem kladivastih oz. krempljastih prstov, ki spremenijo mehaniko stopala, pritiski na stopalo postanejo nepravilno raz-

porejeni, stopalo je tako izpostavljeno poškodbam (14, 24, 25).

Avtonomna nevropatija vključuje prizadetost avtonomnih živcev po celotnem telesu. Na stopalu povzroča spremembo teksture in turgorja kože ter suhost in razpokanost kože (14). Koža postane bolj toga, nastajajo hiperkeratotične spremembe. Te je treba redno odstranjevati, saj ob napredovanju povzročajo čedalje večji pritisk na globoka tkiva in s tem povečujejo tveganje za nastanek razjede (24, 25). Nastanek in značilnosti diabetične nevropatije na nogi sta prikazana na sliki 3.

Diagnostika diabetične nevropatije

Prisotnost senzorične nevropatije ocenjujemo s preizkusom občutljivosti na dotik z desetgramskim Semmes-Weinsteinovim monofilamentom. Poleg tega ocenjujemo tudi občutek za vibracije s 128 Hz glasbenimi vilicami in občutek za toplotno zaznavanje. Lahko preizkušamo tudi občutek za bolečino. Bolečo nevropatijo vrednotimo s pomočjo standardiziranih vprašalnikov (14). Zgodnje odkrivanje diabetične neuro-



Slika 3. Shematski prikaz nastanka in značilnosti diabetične nevropatije na nogi (17, 26, 27).

patije je ključno pri preprečevanju nadaljnjih zapletov, ki poslabšajo kakovost življenja in povečajo umrljivost (14, 24, 25).

Zdravljenje diabetične nevropatije

Ob izgubi zaščitne občutljivosti so bolniki nagnjeni k pogostejšim poškodbam. Zato so ob potrditvi nevropatije ključni preventivni ukrepi in dobra podučenosn bolnika, saj s tem preprečujemo nastanek razjed (14). Za preprečevanje nastanka in napredovanja diabetične nevropatije je ključen čim boljši nadzor nad urejenostjo glikemije. Poleg tega se svetuje tudi čim boljši nadzor nad klasičnimi dejavniki tveganja za bolezn srca in žilja, bolnike spodbujamo k redni telesni aktivnosti (14, 24, 25).

Zdravljenje boleče diabetične nevropatije poteka stopenjsko. Od nefarmakoloških ukrepov je ključnega pomena zdrav življenjski slog. Od farmakološkega zdravljenja imamo na voljo zdravila različnih skupin. Kot zdravilo prvega izbora se priporočajo antiepileptiki (pregabalin in gabapentin) in antidepresivi (duloksetin in amitriptilin). Med zdravila drugega izbora sodijo zdravila z lokalnim delovanjem in tramadol, zdravila tretjega izbora so ostali opiodi. Če zdravilo prvega izbora nima zadostnega učinka, ga zamenjamo z drugim zdravilom ali drugo zdravilo dodamo prvemu. Številni bolniki za učinkovito obvladovanje bolečine potrebujejo več kot eno zdravilo (14, 24, 25).

Pred pričetkom zdravljenja diabetične nevropatije je treba izključiti druge vzroke senzorično-motoričnih nevropatij, kot so prehransko pomanjkanje (npr. pomanjkanje vitamina B₁₂), zloraba alkohola, uremija, hipotiroidizem, paraneoplastična nevropatija, nevropatija, povzročena z zdravili, vaskulitis ipd. (25).

Diabetična noga

Diabetična noga predstavlja skupino sindromov, pri katerih nevropatija, ishemija in

okužba povzročijo propad tkiva, kar vodi v povečanje obolenosti in lahko tudi v amputacijo (26). O nevropatskem stopalu govorimo, ko je prisotna samo nevropatija; o neuroishemičnem stopalu pa, če pa je pridružena še ishemija. Nevropatsko stopalo je običajno deformirano, rožnato, toplo, s primerno kapilarno polnitvijo, običajno je prisotna suha koža. Stopalni pulzi so tipni, odsotna pa je občutljivost na desetgramski monofilament; oslabljen je tudi občutek za bolečino in temperaturo. Razjede so praviloma neboleče, večinoma se nahajajo na podplatu – na mestih največje obremenitve. Neuroishemično stopalo je redko deformirano, pogosto je cianotično, hladno, z upočasnjeno kapilarno polnitvijo, z deformiranimi nohti in zmanjšano poraščenostjo; stopalni pulzi običajno niso tipni. Občutek za bolečino je običajno normalen, zato so rane boleče in se pojavljajo na robovih stopala, predvsem na konicah prstov (11, 26, 27).

ZAKLJUČEK

Kronični zapleti SB predstavljajo veliko zdravstveno težavo pri bolnikih s SB, saj povzročajo večjo invalidnost, slabšo kakovost življenja in zgodnejšo umrljivost. Nastanek mikrovaskularnih zapletov lahko zmanjšamo z izboljšanjem urejenosti glikemije. Nastanek makrovaskularnih zapletov je kompleksnejši, zato je ključna celostna obravnava bolnika s SB, ki vključuje čim boljši nadzor nad dejavniki tveganja. Pri obravnavi bolnikov s SB se pogosto srečujemo z bolečinami v nogah, za katere so od kroničnih zapletov SB lahko vzrok makrovaskularni (PAB) ali mikrovaskularni zapleti (diabetična nevropatija). S prepoznavanjem kroničnih zapletov na nogi in pravočasnim ukrepanjem lahko preprečimo nastanek poškodb, amputacij in drugih zapletov, nastanek diabetične noge ter bolniku tudi izboljšamo kakovost življenja.

LITERATURA

1. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, et al. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30 (3): 331–43.
2. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in *diabetes mellitus*: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20 (4): 546–51.
3. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 Suppl 5: S35–42.
4. Jakus V, Sandorova E, Kalninova J, et al. Monitoring of glycation, oxidative stress and inflammation in relation to the occurrence of vascular complications in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Physiol Res.* 2014; 63 (3): 297–309.
5. Lunder M, Janic M, Sabovic M. Prevention of vascular complications in *diabetes mellitus* patients: Focus on the arterial wall. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019; 17 (1): 6–15.
6. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, et al. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol.* 2017; 90: 1–7
7. Skrha J, Soupal J, Skrha J Jr., et al. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016; 17 (1): 103–10.
8. King RJ, Grant PJ. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic. *Herz.* 2016; 41 (3): 184–92.
9. Naidoo P, Liu VJ, Mautone M, et al. Lower limb complications of *diabetes mellitus*: a comprehensive review with clinicopathological insights from a dedicated high-risk diabetic foot multidisciplinary team. *Br J Radiol.* 2015; 88 (1053): 20150135.
10. Yang SL, Zhu LY, Han R, et al. Pathophysiology of peripheral arterial disease in *diabetes mellitus*. *J Diabetes.* 2017; 9 (2): 133–40.
11. Janic M, Lunder M. Sodobna obravnava periferne arterijske bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo. *Med Razgl.* 2018; 57 (4): 557–67.
12. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni. *Zdrav Vestn.* 2017; 86: 158–74.
13. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015; 6 (7): 961–9.
14. Zaletel J, Ravnik Oblak M. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. 3rd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika Ljubljana; 2016.
15. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (5): 921–9.
16. Foley TR, Armstrong EJ, Waldo SW. Contemporary evaluation and management of lower extremity peripheral artery disease. *Heart.* 2016; 102 (18): 1436–41.
17. Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJ. Clinical assessment of patients with peripheral arterial disease. *Semin Intervent Radiol.* 2014; 31 (4): 292–9.
18. Shishebor MH. Acute and critical limb ischemia: When time is limb. *Cleve Clin J Med.* 2014; 81 (4): 209–16.
19. Peter-Riesch B. The diabetic foot: The never-ending challenge. *Endocr Dev.* 2016; 31: 108–34.
20. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013; 34 (39): 3035–87.
21. European Stroke Organisation. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32 (22): 2851–906.
22. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373 (9678): 1849–60.
23. Kruger PC, Anand SS, de Vries TAC, et al. Patients with peripheral artery disease in the COMPASS trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 56 (6): 772–3.
24. Vinik AI. Clinical practice. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med.* 2016; 374 (15): 1455–64.

25. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–54.
26. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28 Suppl 1: 225–31.
27. Urbančič Rovan V. Diabetična noga. In: Vujičić S, Poljanec Bohnc M, Žargaj B, eds. *Sladkorna bolezen*. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2013. p. 331–48.