

Nehojící se rány u diabetiků

MUDr. Jan Stryja, Ph.D.

Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Podlesí a.s., Třinec
Vzdělávací a výzkumný institut AGEL o.p.s.

Diabetes mellitus je závažné onemocnění, jehož incidence v české populaci neustále stoupá. Ulcerace syndromu diabetické nohy jsou závažnou pozdní komplikací diabetu. Na poruše hojení diabetických ulcerací se podílí řada patofyziologických faktorů: diabetická polyneuropatie, makroangiopatie a mikroangiopatie, získané poruchy imunitních funkcí a reparace tkání u diabetiků, přítomné komorbidity nebo nežádoucí účinky podávaných léků. Mezi nejčastější zevní vyvolávající příčiny ulcerací patří otlaky, popáleniny, ragády, cizí tělesa proniklá kůží, drobné úrazy, plísňové infekce, unguis incarnatus a panaritium. Léčba ulcerací má, stejně jako patofyziologie syndromu diabetické nohy, komplexní charakter.

Klíčová slova: syndrom diabetické nohy, ulcerace, hojení.

Non-healing wounds in diabetics

Diabetes mellitus is a grave illness with rising up incidence in the Czech population. Diabetic foot ulcers are serious late complication of diabetes. Many pathophysiological factors participate on the diabetic ulcer healing failure: diabetic polyneuropathy, macroangiopathy and microangiopathy, acquired immunological disorders and tissue reparation failures in diabetics, present co-morbidities or drug adverse reactions. The most common external causes of diabetic ulcers are: calluses, burns, skin splits, alien bodies penetrating the skin, small injuries, mould infections, ingrowth nails and dactylitis. The treatment and pathophysiology of diabetic foot ulcers are complex.

Key words: diabetic foot syndrome, ulcer, healing.

Med. praxi 2015; 12(2): 68–71

Úvod

Diabetes mellitus je závažné chronické onemocnění způsobené řadou genetických faktorů a vlivů prostředí. Diagnóza diabetes mellitus zahrnuje skupinu metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií. Diabetes patří mezi tzv. civilizační onemocnění, jejichž výskyt v populaci má v současnosti celosvětově vzestupnou tendenci. Incidence diabetu stoupá zejména v důsledku zvyšující se průměrné délky života, stoupající incidence obezity, sedavého životního stylu a změny stravovacích návyků současné populace.

Epidemiologie

Podle údajů ÚZIS (1) bylo v České republice v roce 2012 ordinacemi diabetologů a praktických lékařů registrováno celkem 841 227 osob s diagnostikovaným diabetem mellitem. Počet osob postižených cukrovkou vzrostl oproti roku 2011 o 1,9% a prevalence tohoto onemocnění v České republice tak přesáhla 8% obyvatel. Nově diagnostikován byl v roce 2012 diabetes u 37 534 žen a 34 529 mužů, z toho 284 osob bylo ve věku do 19 let. U převážné většiny pacientů s diabetem byl diagnostikován diabetes mellitus II. typu (nezávislý na inzulinu, 91,8%). Z hlediska tzv. pozdních orgánových komplikací diabetu vznikly v roce 2012 u 43 248 nemocných trofické poruchy v oblasti chodidla a kotníku, které vedly ke vzniku tzv. syndromu diabetické nohy.

Syndrom diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy je definován (2) jako „infekce, ulcerace nebo destrukce hlubokých tkání chodidla (včetně kotníku) spojená s neuropatií a/ nebo s postižením periferních tepen na dolní končetině u nemocných s diabetem“. Mezi nejčastější klinické nálezy zahrnující syndrom diabetické nohy patří gangrény v oblasti terminálních částí prstů, ragády v meziprstí a na patách s nasedající flegmónou měkkých tkání, ulcerace v oblasti hlaviček metatarzálních kostí s hyperkeratotickým lemem v okolí (malum perforans pedis) a tylomy, purulentní artritidy drobných kloubů chodidla, flegmóny a abscesy hlubokého kompartmentu chodidla, patologické fraktury a deformity vzniklé ve spojitosti s Charcotovou osteoartropatií. Současně bývá přítomen různý stupeň tkáňové ischemie, diabetická neuropatie. Do syndromu diabetické nohy se řadí i pacienti s Charcotovou neuropatickou osteoartropatií a osteomyelitidou, stavy po amputacích na dolních končetinách a stavy po zhojení ulcerace či gangrény. Ulcerace na chodidlech vzniklé v důsledku periferní polyneuropatie a angiopatie však zdaleka neznamenají jedinou příčinu poruchy hojení. Mezi jejich časté zdravotní problémy patří výše uvedené lokální infekce měkkých tkání a skeletu (abscesy, flegmóny, osteomyelitidy, hnisavé artritidy, tinea pedis chodidla) a traumata (traumatické ablance nehtových plotének, fraktury článků prstů a metatarzů, drobná bodná poranění často kom-

plikovaná přítomností cizích těles aj.). Traumatické léze chodidla jsou u řady diabetiků v důsledku senzorické polyneuropatie objeveny až s odstupem několika dnů. K jejich vzniku mohou přispět i tylomy na chodidle, které v případě nedostatečného odlehčení chodidla dlouhodobě traumatizují kůži a podkoží a vedou ke vzniku neuropatických ulcerací. S ohledem na vyšší věk nacházíme u řady nemocných s diabetem další komorbidity, které mohou vést ke vzniku dlouhodobě nehojících se ran (chronická žilní insuficience, kožní nádory – spinocelulární karcinom, viz obr. č. 1).

Klinická klasifikace syndromu diabetické nohy

V klinické klasifikaci diabetické nohy používáme nejčastěji dva systémy. Klasifikace podle Wagnera (3) je založena na posouzení hloubky ulcerace a přítomnosti infekce. Dobře koreluje s klinickou závažností ulcerace, stále patří k nejužívanějším způsobům popisu ulcerací. Nedostatkem Wagnerovy klasifikace je to, že nezohledňuje přítomnost ischemie. Další nepřesností je fakt, že přítomnost rané infekce vede vždy k zařazení ulcerace do stupně 3, bez ohledu na rozsah infekce. Tzv. Texaská klasifikace (4) je další v současnosti používanou klasifikací syndromu diabetické nohy. Diabetické léze se hodnotí podle hloubky ulcerace stupněm 0 – III s tím, že každý stupeň má stadium A (bez infek-

Obrázek 1. Spinocelulární karcinom vzniklý v oblasti nehojící se ulcerace pahýlu po transmetatarsální amputaci u diabetika II. typu.



Obrázek 2. Typické místní projevy infekce syndromu diabetické nohy. 2a: pohled na planta pedis s malým neuropatickým vředem. 2b: pohled na dorsum pedis totožného pacienta



ce a ischemie), stadium B (s infekcí), stadium C (s ischemií) a stadium D (s infekcí i s ischemií).

Patofyziologie syndromu diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy patří mezi tzv. pozdní komplikace diabetu. Hlavním pato-

fyziologickým mechanismem jejich vzniku je chronická hyperglykemie. Glukóza se intracelulárně metabolizuje na sorbitol a fruktózu. Extracelulárně vede chronická hyperglykemie k neenzymatické glykosylaci proteinů, která mění jejich chemické i fyzikální vlastnosti. Glykované proteiny poškozují cévní endotel (zvyšují jeho permeabilitu, mění povrchový náboj bazální membrány, uvolňují zánětlivé mediátory), stimulují proliferaci fibroblastů (stoupá produkce extracelulární matrix), myofibroblastů (ve stěně cév) a mezangiálních buněk (v glomerulech), stimulují migraci, aktivaci a uvolnění zánětlivých mediátorů z makrofágů a lymfocytů (5). Za klíčovou příčinu rozvoje pozdních komplikací je v současné době považován oxidační stres vyvolaný dlouhodobou hyperglykemií (6). Vedle oxidačního stresu se rozvíjí i tzv. nitrační stres. Těmito procesy vznikají reaktivní formy kyslíku a dusíku, které napomáhají rozvoji endotelové dysfunkce. Glukózou indukovaná aktivace enzymu proteinkináza C zvyšuje ve tkáních hladinu diacylglycerolu, v důsledku čehož se zvyšuje produkce extracelulárních hmot, cytokinů, růstových faktorů a proliferace buněk cévní stěny (7). Hyperglykemie vytváří prokoagulační stav v oblasti arteriální části cévního řečiště tím, že působí na agregaci trombocytů, snižuje fibrinolytickou aktivitu a zvyšuje aktivitu PAI-1 (aktivátor inhibitoru plazminogenu) (8).

Z klinického hlediska dle hlavní patofyziologické příčiny lze diabetickou nohu rozdělit na neuropatickou a angiopatickou. Toto dělení je ale značně nepřesné, protože v naprosté většině případů se na poruše hojení diabetické ulcerace podílejí obě složky (tzv. neuroischemická ulcerace). Podle odhadů IWGDF (2) je v rozvinutých zemích téměř 60% nových ulcerací spojeno s periferní angiopatií (neuroischemické a ischemické vředy). S ohledem na prognózu a možnosti léčby končetinové ischemie je proto nutné vždy posoudit podíl a možnosti léčby diabetické angiopatie.

Diabetická angiopatie

Diabetická mikroangiopatie je charakterizovaná difúzním ztlusněním bazální membrány a zvýšenou propustností cévní stěny pro plazmatické proteiny. Tyto změny nacházíme na úrovni kapilár, venul a arteriol. Je hlavní příčinou rozvoje orgánových komplikací diabetu: diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie. Manifestace těchto změn koreluje s délkou trvání a stupněm kompenzace diabetu. Diabetická mikroangiopatie na dolních končetinách se neprojevuje tímto typickým histologickým obrazem.

V důsledku diabetické autonomní neuropatie dochází k dilataci a-v shuntů, zatímco arterioly na periférii zůstávají zúžené. V důsledku hypercirkulace může být dolní končetina teplá, zdánlivě dobře prokrvená, průtok kožními a svalovými kapilárami je ale snížený (9). Na úrovni kapilár dochází k hyperkoagulačním intravaskulárním změnám a ke zvýšení viskozity krve s poruchou kapilárního průtoku.

Změny cévního řečiště diabetiků na úrovni tepen středního a většího kalibru se označují jako diabetická makroangiopatie (7). Vznikají nezávisle na délce trvání diabetu a mají charakter akcelerované aterosklerózy. Ischemická choroba dolních končetin se vyskytuje 10krát častěji u diabetiků ve srovnání se stejně starými osobami bez přítomnosti diabetu (10). Riziko rozvoje ICHDK se také zvyšuje při špatné kompenzaci diabetu. Selvin ve své metaanalýze studií potvrdil, že na každý vzestup glykovaného hemoglobinu o 1% se zvyšuje riziko ICHDK o 26% (11). Diabetická makroangiopatie postihuje typicky tepny dolních končetin periferně od arteria poplitea. Tepny v oblasti ileofemorální jsou postiženy méně často. Také pedální tepny diabetiků, zejména arteria dorsalis pedis, bývají aterosklerotického postižení relativně ušetřeny (12). Symptomy končetinové ischemie jsou u diabetiků vlivem senzitivní neuropatie modifikovány: svalová ischemie často není provázena kladivacími a klidovými bolestmi a ulcerace na chodidle bývají často v místech vystavených tlaku. Na akceleraci aterosklerotických změn u diabetiků se podílí také přítomná dyslipoproteinémie a arteriální hypertenze.

Pro postižení tepen středního kalibru u diabetu typická mediokalcinóza (Moenckeborgova skleróza). Vyskytuje se až u 50% diabetiků (7). Je projevem autonomní neuropatie. I když sama podstatným způsobem průtok krve neomezuje, spolupodílí se na akceleraci aterosklerózy a zejména zkresluje výsledky angiologických vyšetření (angiografie, dopplerovské vyšetření a tlakový index kotník-paže) a znesnadňuje provádění endovaskulárních i chirurgických revaskularizací.

Diabetická neuropatie

Diabetickou neuropatii lze na základě mezinárodního konsenzu definovat jako nezánnětlivě poškození funkce a struktury periferních somatických nebo autonomních nervů na podkladě metabolicko-vaskulární patofyziologie (13). Diabetická neuropatie má autonomní, senzickou a motorickou složku. Postižení vasa nervorum má za následek postupně progredující poruchu vedení impulzů v postižených nervech. V oblasti končetin se au-

tonomní neuropatie projevuje jednak shuntovou cirkulací s hyperemií (končetina je teplá, prosáklá až oteklá), dále postižením inervace potních a mazových žláz (snížené pocení, kůže je suchá, zvýšeně fragilní, snadno praská) se sklonem k tvorbě plantárních hyperkeratóz (9). Periferní senzo-motorická polyneuropatie vede k demyelinizaci (klinicky se projevuje vznikem parestézií, bolestí, částečné až kompletní ztráty citlivosti) a k axonální degeneraci (klinicky se vznikem svalové atrofie). Typicky má symetrickou distální distribuci (ruce, nohy). Motorická neuropatie vede ke svalové slabosti a atrofii interoseálních svalů chodidla s následným zborcením podélné a příčné klenby nohy. Vznikají flekní deformity prstů, které se spolu se sníženou pohyblivostí kloubů spolupodílejí na změně biomechanického zatížení nohy se zvýšením plantárního tlaku a zvýšením stříhových sil (14). V důsledku toho se mění celkový stereotyp chůze diabetika, vznikají další deformity (kladívkové prsty, prominence hlaviček metatarzů) a tvoří se hyperkeratózy. Hyperkeratózy stlačují hlubší struktury kůže, zvyšují plantární tlak, vedou k lokální ischemii, která může způsobit ztrátu tkáně a vznik ulcerace (15). Pokud dojde v důsledku nadměrné zátěže chodidla k zaskrvácení do hyperkeratóz, zvyšuje se riziko vzniku infekce a ulcerace.

Důsledkem pokročilé diabetické neuropatie je také tzv. Charcotova osteoartropatie. Charcotova choroba je neuropatické progresivní destruktivní onemocnění kostí a kloubů nohy, které vede k odvápnění skeletu, patologickým frakturám a deformitám, subluxaci a luxaci kloubů v postižené oblasti (16). K aktivaci tohoto procesu mohou vést traumata, nadměrná zátěž, operační výkony na noze, revaskularizace, osteomyelitida, případně exacerbace rané infekce. Na počátku akutního stadia Charcotovy osteoartropatie způsobuje autonomní neuropatie místní hyperemii, která napomáhá kostní resorpci a vede k lokální osteoporóze. Vlivem ztráty vnímání bolesti a propriocepčního citu v kombinaci s opakovanými mikrotraumaty dochází v tomto terénu k postupné destrukci kostí a kloubů. Ke vzniku deformit dále přispívá aktivace osteoklastů, atrofie interoseálních svalů a zvýšení tlaku působícího na chodidlo. Klinicky pozorujeme na noze jednostranný otok, bolestivost a zarudnutí spolu se zvýšením kožní teploty. V důsledku patologických fraktur v osteoporotickém terénu a zánětlivého postižení vazů a kloubů dochází k jejich dislokaci a objevují se deformity. V chronickém stadiu Charcotovy osteoartropatie dochází k přestavbě skeletu chodidla a fixaci deformit, klesá otok, zarudnutí i kožní teplota. Těžké deformity často znemož-

ňují nemocnému pohyb chůzí a v důsledku extrémního patologického plantárního tlaku vznikají nehojící se ulcerace.

Infekce a diabetes mellitus

Zvýšený výskyt infekcí je pro pacienty s diabetem typický. Diabetes mellitus vede k oslabení systémové odpovědi na zánět a k nespecifickým poruchám imunity, na nichž se podílí jak poruchy cévního zásobení a hyperglykemie, tak snížená migrace a aktivace leukocytů, včetně poruch fagocytárních funkcí polymorfonukleárních leukocytů (17). U pacientů s diabetem byly popsány i změny specifické imunity (humorální i buněčné složky). Infekce je bezprostřední příčinou amputací u 25–50 % diabetiků.

Infekce diabetických ulcerací je nejčastějším důvodem hospitalizace pacientů se syndromem diabetické nohy a často je i hlavní příčinou amputací (18). Hodnocení rány z hlediska závažnosti infekce je nutné provést až po debridementu hyperkeratóz a nekrotiz. Akutní infekce měkkých tkání na chodidle diabetika (obrázek 2) se v ideálním případě projevuje zarudnutím, otokem, lokálním ztepláním, fluktuací, případně spontánní perforací a evakuací abscesu. Flegmóna je známkou infekce i bez mikrobiologického průkazu infekčního agens. Infikovaná diabetická (chronická) ulcerace se vyznačuje stagnací hojení, rozpadem spodiny rány a jejím prohloubením, změnou barvy granulací, okraje rány jsou podminované, spodina může fluktuovat, je přítomen zápach z rány a zvýšená raná sekrece, na spodině se mohou objevit nekrózy. Přesto je nutné počítat s tím, že infekce syndromu diabetické nohy mají odlišný průběh od infekcí nediabetiků – lokální i celkové projevy infekce a sepse nejsou plně vyjádřeny, často chybí lokální vazodilatace a erytém, chybí leukocytóza, vysoké teploty, sedimentace a adekvátní zvýšení CRP (19). U pacientů s infekcí SDN můžeme pozorovat obtížně korigovatelnou hyperglykémii. Na kůži nad infekčním fokusem dochází ke zvýšení kožní teploty, což je jedna z důležitých známek infekce. Neuropatická hypestézie až anestezie jsou příčinou minimální bolestivosti léze. Diabetici tak přicházejí k prvnímu ošetření často pozdě a s pokročilým lokálním nálezem. Infekce syndromu diabetické nohy jsou obvykle smíšené a mají chronický průběh.

Rozlišujeme povrchní infekce měkkých tkání (nepřesahuje do svalů, kostí, šlach a kloubů, původcem jsou většinou grampozitivní bakterie), hluboké infekce měkkých tkání (původcem jsou většinou gramnegativní bakterie a anaeroby), infekce neohrožující končetinu, infekce končetinu ohrožující (flegmóna, absces, osteomyelitida,

ulcerace Wagner 3,4,5, nekrotizující fasciitis, purulentní artritida) a infekce ohrožující život pacienta. Klinicky se hluboká infekce nohy projevuje nejčastěji jako absces, flegmóna, septická artritida, tendosynovitida, ostitida a osteomyelitida. Osteomyelitidu diagnostikujeme (19) na základě asepticky odebraného vzorku kostní tkáně s pozitivním histopatologickým a kultivačním nálezem, nebo na základě přítomnosti alespoň 3 kritérií z níže uvedených: hluboká ulcerace, na jejíž spodině sondujeme kost, celkové známky infekce, pozitivní nález zobrazovacích vyšetření a pozitivní kultivace z hlubokých tkání nebo flegmóny. I přes efektivní antibiotickou terapii dochází k rekurenci infekce ve dvaceti až třiceti procentech případů, zejména u pacientů s osteomyelitidou.

Komplexní porucha hojení u pacientů s diabetes mellitus

Na vzniku ulcerací u diabetiků a poruše hojení se podílí řada faktorů a poruch, které s diabetem jako typickým chronickým onemocněním souvisejí. Patří sem neuropatie (periferní i autonomní), ischemická choroba dolních končetin, kouření, infekce (rané infekce, abscesy, flegmóny, osteomyelitidy, hnisavé artritidy), těžké deformity (zejména Charcotova osteoartropatie) a poruchy pohyblivosti kloubů na noze (které vedou k patologickému zvýšení plantárního tlaku), hyperkeratózy a edémy, získaná porucha imunity, nežádoucí vlivy komorbidit i zavedené medikace. V důsledku chronické hyperglykemie a chronické ischemie dochází u diabetiků k narušení procesu hojení na několika úrovních: poškození tvorby a remodelace kolagenu, narušení diferenciace fibroblastů, inhibice angiogeneze a epitelizace, byla popsána i porucha baktericidních funkcí makrofágů a granulocytů (20). Představa, že odstraněním jedné příčiny nehojení rány u diabetika dojde záhy ke zhojení ulcerace, je proto mylná. Základem péče o pacienty se SDN je systematická edukace nemocného, včasná diagnostika typických komplikací a snaha o kauzální terapii příčiny vzniku ulcerace.

Mezi nejčastější zevní vyvolávající příčiny ulcerací patří otlaky, popáleniny, ragády, cizí tělesa proniklá kůží, drobné úrazy, plísňové infekce, unguis incarnatus a panaritida. Léčba ulcerací má tedy, stejně jako patofyziologie syndromu diabetické nohy, komplexní charakter.

Literatura

1. Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2012. Aktuální informace č. 24 Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. Praha 9. 7. 2013. Dostupný z: <http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/diabetologie-pece-diabetiky>.

2. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot 2011, The Netherlands 2011. [Internet]. ©2011 [cited 2013 May 21]. Dostupné z: http://www.iwgdf.org/index.php?option=com_content&task=view&id=16&Itemid=26
3. Wagner FW. The dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981; 2: 64–122.
4. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1996 Nov-Dec; 35(6): 528–531.
5. Škrha J. *Diabetologie*. 1. vyd. Praha: Galén; 2009. str. 64, 417 s.
6. Škrha J. Oxidační stres a jeho vztah ke komplikacím diabetu. *Interní Med*. 2010; 12(9): 414–418.
7. Broulíková A. Diabetes mellitus a cévní onemocnění. *Interní med*. 2011; 13(5): 199–201.
8. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type II diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Aug; 24(8): 1476–1485.
9. Jirkovská A et al. Syndrom diabetické nohy. 1.vyd. Praha: Maxdorf; 2006. str. 32, 400 p.
10. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May 11; 241(19): 2035–2038.
11. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004 Sep; 141(6): 421–31.
12. Staffa R. *Záchrana kriticky ischemické končetiny – pedální bypass*. Vyd. 1. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2005. str. 32, 112 p.
13. Lacigová S, Jirkovská A, Rušavý Z. Standardy diagnostiky a léčby diabetické neuropatie. *DMEV*. 2012; 15(1): 35–40. [Internet]. ©2012 [cited 2013 May 22]. Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2012/01/07_standard_neuropatie_dmev_1-12.pdf.
14. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876709> Oct; 33(10): 2285–2293.
15. Jirkovská A, Bém R. *Praktická podiatrie. Základy péče o pacienty se syndromem diabetické nohy*. 1. vyd. Praha: Maxdorf; 2011. str. 35, 139p.
16. Fejfarová V, Jirkovská A. Syndrom diabetické nohy. *Diabetologie. Postgraduální medicína*. 2011; 13(4): 414–423.
17. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care*. 1992 Feb; 15(2): 256–260.
18. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications*. 1999 Sep-Dec; 13(5–6): 254–263.
19. Jirkovská A, Lacigová S, Rušavý Z, Bém R. Doporučený postup péče o nemocné se syndromem diabetické nohy. *Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa*. 2012; 15 (1): 42. [Internet]. ©2012 [cited 2013 May 21]. Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2012/01/08_standard_diab_noha_dmev_1-12.pdf.
20. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005 Nov 12; 366(9498): 1736–1743.

Článek přijat redakcí: 12. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 26. 1. 2015

MUDr. Jan Stryja, Ph.D.

Komplexní kardiiovaskulární centrum, Nemocnice
Podlesí a.s., Třinec
Dolní Lomná 281, 739 82 Dolní Lomná
jan.stryja@atlas.cz
