

T. Koblik<sup>1</sup>, J. Sieradzki<sup>1</sup>, R. Sendur<sup>2</sup>, J. Biernat<sup>2</sup>, K. Czarnobilski<sup>2</sup>, E. Gryz<sup>3</sup>, W. Pawlik<sup>2</sup>,  
A. Szczudlik<sup>3</sup>, A. Gaddi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>2</sup> Instytut Fizjologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>3</sup> Klinika Neurologii, Instytut Neurologii; *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński

<sup>4</sup> University of Bologna, Bologna, Włochy

# Wpływ stosowania insuliny i sulodeksydu (*Vessel Due F*) na leczenie zespołu stopy cukrzycowej Badanie pilotażowe przeprowadzone wśród starszych chorych

The effect of insulin and sulodexide (*Vessel Due F*) on diabetic foot syndrome  
Pilot study in elderly patients

## STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena skuteczności stosowania insuliny wraz z sulodeksydem (mieszanina 80% pochodnych heparyny i 20% siarczanu dermatanu) w leczeniu owrzodzeń stóp oraz określenie ich wpływu na mikrokrążenie skórne i neuropatię cukrzycową. Chorzy z zaawansowaną neuropatią cukrzycową i owrzodzeniem stopy losowo przydzielono do grupy leczonej insuliną (I) z sulodeksydem (S) (n = 12) lub do grupy kontrolnej leczonej insuliną z placebo (P) (n = 6) przez 10 tygodni. Za pomocą metody dopplerowskiego lasera, oceniano skórny przepływ krwi w stopach (LDF, *laser doppler flow*) w spoczynku oraz po 30- i 60-sekundowym niedokrwieniu. Ocenie poddano również przewodnictwo nerwowe na podstawie czuciowych i ruchowych potencjałów wywołanych. U chorych na cukrzycę skórny przepływ po niedokrwieniu był 2,5 raza krótszy w kończynie

z owrzodzeniem niż w stopie zdrowej. Obserwowano znamienne wzrost przepływów skórnych po 30- i 60-sekundowym niedokrwieniu po zakończeniu terapii (grupa IS, owrzodzenie stopy, LDF — 60 s; od  $99,1 \pm 14,3$  do  $218,6 \pm 28,6$  PU,  $p < 0,001$ , grupa IP od  $110,5 \pm 13,0$  do  $164,8 \pm 15,4$  PU,  $p < 0,05$ ). Czas przekrwienia reaktywnego uległ wydłużeniu w grupie IS (IS: od  $30,3 \pm 2,9$  do  $43,9 \pm 2,2$  s,  $p < 0,001$ ; IP: od  $28,7 \pm 3,0$  do  $33,3 \pm 3,3$  s, NS). W grupie IS 92% owrzodzeń stóp uległo zagojeniu w ciągu 46,4 dnia, natomiast w grupie IP 83% w ciągu 63,0 dnia. Badania przewodnictwa nerwowego nie wykazały różnic nasilenia neuropatii w obrębie grup i pomiędzy grupami. W stopach z owrzodzeniami sulodeksyd i insulina poprawiają przepływ skórny w odpowiedzi na niedokrwienie, nie wpływając na przewodnictwo nerwowe. Kliniczne efekty działania sulodeksydu, sumując się z działaniami insuliny, mogą istotnie skrócić czas niezbędny do całkowitego wyleczenia owrzodzenia. Ostateczne potwierdzenie przedstawionych wstępnych wyników wymaga dalszych badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** zespół stopy cukrzycowej, obwodowa neuropatia cukrzycowa, glikozaminoglikany

Przedrukowano za zgodą z: *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2001, 15, 69–74

Copyright © 2001 by Elsevier Science

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 1, 49–56

Tłumaczenie: lek. med. Anna Kosmol

Wydanie polskie: Via Medica

**ABSTRACT**

To assess the efficacy of insulin plus sulodexide (a mixture of 80% heparin-like substances and 20% dermatan sulphate) on diabetic ulcers, and its influence on foot skin microcirculation and diabetic neuropathy. Two groups of diabetic patients, suffering from severe neuropathy and ulceration, were randomly assigned to insulin (I) plus sulodexide (S) (n = 12) or insulin plus placebo (P) (n = 6) therapy, for 10 weeks. Laser Doppler assessment of foot skin flow (LDF), at rest and 30 or 60 s after arterial occlusion, and nerve conduction tests (sensorial evoked and motoric conduction potentials) have been evaluated in both groups. Postischaemic flow was 2.5 times shorter in ulcerated vs. non-ulcerated feet in diabetic patients. A significant increase in flows after 30 and 60 s ischaemia was detected in both groups at the end of therapy (IS group, ulcerated foot, LDF = 60 s: from  $99.1 \pm 14.3$  to  $218.6 \pm 28.6$  PU,  $P < 0.001$ . IP group = from  $110.5 \pm 13.0$  to  $164.8 \pm 15.4$  PU,  $P < 0.05$ ). The length of reactive hyperaemia was higher in IS vs. IP group (IS: from  $30.3 \pm 2.9$  to  $43.9 \pm 2.2$  s,  $P < 0.001$ ; IP: from  $28.7 \pm 3.0$  to  $33.3 \pm 3.3$  s, ns). Ninety-two percent of ulcers heals in a mean time of 46.4 days (IS group) vs. 83% and 63.0 days, respectively, in IP group. Nerve conduction studies have not demonstrated within- and between-group differences. Sulodexide and insulin improve the postischaemic skin flow in ulcerated feet, without affecting nerve conduction tests. The effect of sulodexide results additive to insulin; it is clinically relevant, in the view of the possibility of reducing the time needed to completely heal ulcers. The ultimate validation of these preliminary results requires extensive trials.

**Key words:** diabetic foot syndrome, peripheral diabetic neuropathy, glycosaminoglycans

Powikłania cukrzycy, szczególnie wśród osób w podeszłym wieku, są główną przyczyną amputacji kończyn dolnych: u 50% starszych osób chorujących na cukrzycę rozwija się zespół stopy cukrzycowej [1, 2], 1 na 5 pacjentów z owrzodzeniem stopy wymaga amputacji. W populacji Medicare (Minnesota, 1993–1995) połowa amputacji dokonywanych u chorych na cukrzycę dotyczy osób starych [1]. Tak samo sytuacja przedstawia się w Europie [3].

Koszty związane z powikłaniami zespołu stopy cukrzycowej (miażdżyca zarostowa tętnic obwodowych, neuropatia obwodowa, owrzodzenia stopy, amputacje kończyn) stanowią około 30% całkowitych kosztów związanych z opieką nad chorymi na

cukrzycę, szczególnie w warunkach leczenia zamkniętego [4].

Dowodzono, że działania zapobiegawcze [5] oraz odpowiednia opieka podiatryczna [6] zmniejszają ryzyko amputacji o połowę.

Działania prewencyjne są „kluczem do sukcesu” [2] w leczeniu stopy cukrzycowej. Polegają one głównie na identyfikacji i w miarę możliwości na eliminowaniu czynników ryzyka, ochronie stóp przed skrajnymi warunkami [7] oraz odpowiednim postępowaniu w przypadku powstania owrzodzeń stóp [8]. Wyniki leczenia owrzodzeń stóp cukrzycowych zależą od wyrównania metabolicznego cukrzycy [9], stopnia zaawansowania miażdżycy tętnic oraz stopnia neuropatii odpowiadającej za zaburzenia autoregulacji mikrokrążenia [10, 11].

Celem badania była ocena wpływu sulodeksydu (*Vessel Due F*), leku przeciwzakrzepowego o udowodnionej skuteczności w leczeniu miażdżycy kończyn dolnych [12], na przebieg gojenia owrzodzeń stóp. Przesłanką do zastosowania sulodeksydu są również ostatnie doniesienia na temat wpływu sulodeksydu na obrót glikozaminoglikanów ściany naczyń [13] i właściwości reologiczne krwi [14].

**Materiał i metody****Grupa badana**

Do badania włączono 18 hospitalizowanych chorych z przewlekłym zespołem stopy cukrzycowej i owrzodzeniem jednej stopy (tab. 1). Chorych z bardzo źle kontrolowaną cukrzycą (często nieprzestrzegających diety i zasad stosowania leków), rodzinną hiperlipoproteinemią, chorobą układową bądź nowotworową, z cechami rozpoczynającej się zgorzeli stopy, wykluczono z badania.

**Metody badawcze i leczenie**

Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Wszyscy chorzy przeszli 5-dniowy okres wstępny badania, wykorzystany na dostosowanie dawek insuliny (I). Losowo przydzielono ich do grupy otrzymującej sulodeksyd (S) lub placebo (P), w proporcji 2 do 1. Chorzy z grupy leczonej sulodeksydem (IS, n = 12) (*Vessel Due F*, Alfa Wassermann, Bologna, Italy) przez 15 dni otrzymywali 600 LRV (1 ampułka) leku dziennie, a następnie przez 2 miesiące 250 LSU (1 kapsułka) 2 razy dziennie. Chorym z grupy otrzymującej placebo (IP, n = 6) podawano identyczne zastrzyki, a następnie kapsułki, przez taki sam okres czasu. Wszyscy chorzy przestrzegali zbilansowanej bezcukrowej diety o wysokiej zawartości błonnika (węglowodany stanowiły 55%, białko

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

	Grupa IS	Grupa IP
Wielkość grupy (n)	12	6
Cukrzyca typu 1 (n, %)	2 (16,6)	2 (33,3)
Cukrzyca typu 2 (n, %)	10 (83,4)	4 (66,7)
Mężczyźni	8 (66,7)	3 (50,0)
Kobiety	4 (33,3)	3 (50,0)
Wiek ( $\bar{x}$ , SD)	52,6 (8,5)	57,2 (11,1)
Czas od rozpoznania		
cukrzyca ( $\bar{x}$ , SD)	16,2 (9,9)	13,3 (11,3)
BMI ( $\bar{x}$ , SD)	29,5 (5,3)	28,2 (6,5)
Ghb ( $\bar{x}$ , SD)	8,5 (1,8)	6,9 (1,3)
Retinopatia (n, %)	9 (75,0)	4 (66,7)
Retinopatia		
proliferacyjna (n, %)	3 (25,0)	2 (33,3)
Nefropatia (n, %)	9 (75,0)	2 (33,3)
Neuropatia (n, %)	12 (100,0)	6 (100,0)
Palenie tytoniu (n, %)	4 (33,3)	4 (66,7)
Nadciśnienie tętnicze (n, %)	5 (41,2)	4 (66,7)
Hiperlipoproteinemia (n, %)	5 (41,2)	5 (83,3)

IS — insulina + sulodeksyd, IP — insulina + placebo, wartości wyrażone jako średnia ( $\bar{x}$ ) i odchylenie standardowe (SD)

22%, tłuszcze 28% całkowitego zapotrzebowania kalorycznego) [15]. Leczenie owrzodzeń polegało na odciążeniu miejsca owrzodzenia, celowanej antybiotykoterapii i codziennych zmianach opatrunków. Dieta i leczenie miejscowe były identyczne w obu grupach badanych. W czasie badania nie dołączano żadnych dodatkowych leków. Wszyscy chorzy zostali poinformowani o przebiegu badania i wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. Badania laboratoryjne i testy diagnostyczne wykonano przed włączeniem sulodeksydu i po zakończeniu badania. Pod koniec badania przeprowadzono również ankiety oceniające zdyscyplinowanie chorych, dotyczące diety i przyjmowania leków.

### Ocena przepływu włósczkowego

Przepływ przez włósczki skórne oceniano w spoczynku i po przejściowym niedokrwieniu w celu oceny możliwości zmian autoregulacji mikrokrążenia [16].

Po 30-minutowym spoczynku i po 5 minutach odpoczynku z uniesioną kończyną, mierzono przepływ w kapilarach w temperaturze pokojowej (21<sup>0</sup> C) przy pomocy elektrody 401 Angled (Periflux 4001, Master Laser Doppler flow-meter). Kalibrację elektrod i zmiany przepływów w czasie badania oceniano za pomocą oprogramowania Perisoft (Perimed), przepływy podano w jednostkach standardowych (PU);

standaryzacji danych dokonano względem wartości uznanych za zerowe, to znaczy przy całkowitym zamknięciu tętnicy [17–19].

Przepływ spoczynkowy oceniano w 6 punktach (3 proksymalnych i 3 dystalnych) na grzbietowej powierzchni stopy z owrzodzeniem oraz zdrowej. Wyniki przedstawiono jako średnią wartość spoczynkowych przepływów z 6 punktów (rLDF, *rest laser doppler flow*).

Przepływy po zamknięciu naczynia rejestrowano za pomocą elektrod umieszczonych proksymalnie na grzbietowej powierzchni stopy pomiędzy pierwszą a drugą kością śródstopia. Po 5 minutach rejestracji przepływów spoczynkowych mankiety umieszczonej na kończynie wypełniano do wartości ciśnienia tętniczego 220–240 mm Hg, ciśnienie to utrzymywano przez 30 sekund, w tym czasie rejestrowano przepływy „zerowe”. Po zwolnieniu ucisku mierzono szczytowy przepływ podczas następnego przekrwienia (pLDF, *peak LDF*, w PU), czas do wystąpienia przekrwienia (tpLDF, *time of onset LDF*, [s]) oraz czas trwania przekrwienia (HD, *hyperaemia duration* [s]). Wartością wyliczoną jest procentowa zmiana przepływów (% LDF, definiowana jako (pLDF–rLDF)/rLDF. Po 10-minutowej stabilizacji przepływów w mikrokrążeniu powtarzano pomiary dla 60-sekundowego okresu niedokrwienia.

### Ocena stopnia zaawansowania neuropatii

Przewodnictwo nerwowe oceniano za pomocą stymulująco-rejestrujących elektrod powierzchniowych — Shapire 2 ME (Medelec, UK). Czuciowe potencjały wywołane (SEP, *sensory evoked potentials*) rejestrowano metodą ortodromową z użyciem elektrody okężnej, rejestrującej próg czuciowy, amplitudę wywołanej reakcji czuciowej, latencję odpowiedzi oraz szybkość przewodnictwa [20] w prawym nerwie łokciowym i pośrodkowym oraz obu w nerwach łydkowych.

Potencjały ruchowe (MP, *motoric potentials*) rejestrowano nad prawym nerwem łokciowym i pośrodkowym, prawym strzałkowym oraz lewym piszczelowym. Podczas badania oceniano wywołane potencjały ruchowe, latencję odpowiedzi, fałę F oraz szybkość przewodnictwa nerwowego [20]. Podczas wszystkich testów oceniających przewodnictwo nerwowe temperaturę skóry utrzymywano w przedziale 31–33<sup>0</sup>C.

### Metody statystyczne

W grupie badanej rozkład parametrów objętych obserwacją odbiega od normalnego ze względu na małą liczebność grupy. Do analizy statystycznej użyto testów nieparametrycznych. Test Manna-Whitneya U zastosowano w celu porównania wyników uzyskanych

Tabela 2. Przepływy w mikrokrążeniu skórnym w spoczynku oraz po 30- i 60-sekundowym niedokrwieniu, w zdrowych i chorych stopach, w grupie IS i IP

	n	t = 0				t = +8 wartości				p Δ% w grupach	p pomiędzy grupami		
		średnia	SEM	min	max	średnia	SEM	min	max		t = 0	t = 8	
<b>Przepływy spoczynkowe</b>													
Stopa z owrzodzeniem, grupa IS	12	12,3	0,9	7,7	16,1	12,1	0,7	7,7	15,9	-2,4	NS	NS	NS
Stopa z owrzodzeniem, grupa IP	6	11,6	1,3	7,6	15,2	12,3	1,1	9,3	16,2	6,3	NS		
Zdrowa stopa, grupa IS	12	12,4	1,0	7,4	17,2	12,8	0,9	7,6	17,6	3,4	NS	NS	NS
Zdrowa stopa, grupa IP	6	12,6	0,9	9,6	15,1	13,0	1,0	9,6	15,9	3,2	NS		
<b>Przeptyw po 30-sekundowym niedokrwieniu</b>													
Stopa z owrzodzeniem, grupa IS	12	77,1	23,1	15	170	170,1	18,9	25	268	120,6	<0,001	NS	NS
Stopa z owrzodzeniem, grupa IP	6	51,7	15,2	25	111	147,0	16,2	89	197	184,5	<0,01		
Zdrowa stopa, grupa IS	12	159,2	22,3	58	244	173,9	15,7	74	255	9,2	NS	NS	NS
Zdrowa stopa, grupa IP	6	170,3	15,5	128	196	164,1	14,6	127	212	-3,7	NS		
<b>Przeptyw po 60-sekundowym niedokrwieniu</b>													
Stopa z owrzodzeniem, grupa IS	12	99,1	14,3	52	186	218,6	28,6	52	401	120,5	<0,001	NS	< 0,05
Stopa z owrzodzeniem, grupa IP	6	110,5	13,0	74	153	164,8	15,4	111	212	49,1	<0,01		
Zdrowa stopa, grupa IS	12	226,0	15,2	116	293	226,9	13,1	136	274	0,4	ns	NS	NS
Zdrowa stopa, grupa IP	6	225,5	18,9	174	283	213,5	21,0	149	274	-5,3	ns		

Wartości prawdopodobieństwa w ostatniej kolumnie (porównanie pomiędzy grupami) dotyczą porównania na początku badania (t = 0, lewa strona) i po zakończeniu badania (prawa strona)

z zapisów na stopach z i bez owrzodzeń, jak również do porównywania danych pomiędzy grupami. Do porównywania danych w grupach (wyniki badań laboratoryjnych każdego chorego uzyskane na początku i końcu badania) użyto testu Friedmana.

## Wyniki

### Jednorodność grupy, przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz występowanie działań niepożądanych terapii

Wiek, czas trwania cukrzycy, BMI i hemoglobiny glikowanej w obu grupach były zbliżone (tabl. 1). W obu grupach z podobną częstością występowały powikłania cukrzycy ( $\chi^2 = 1,07$ ,  $p > 0,1$ ), jak również czynniki ryzyka (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipoproteinemia;  $\chi^2 = 0,074$ ,  $p > 0,1$ ).

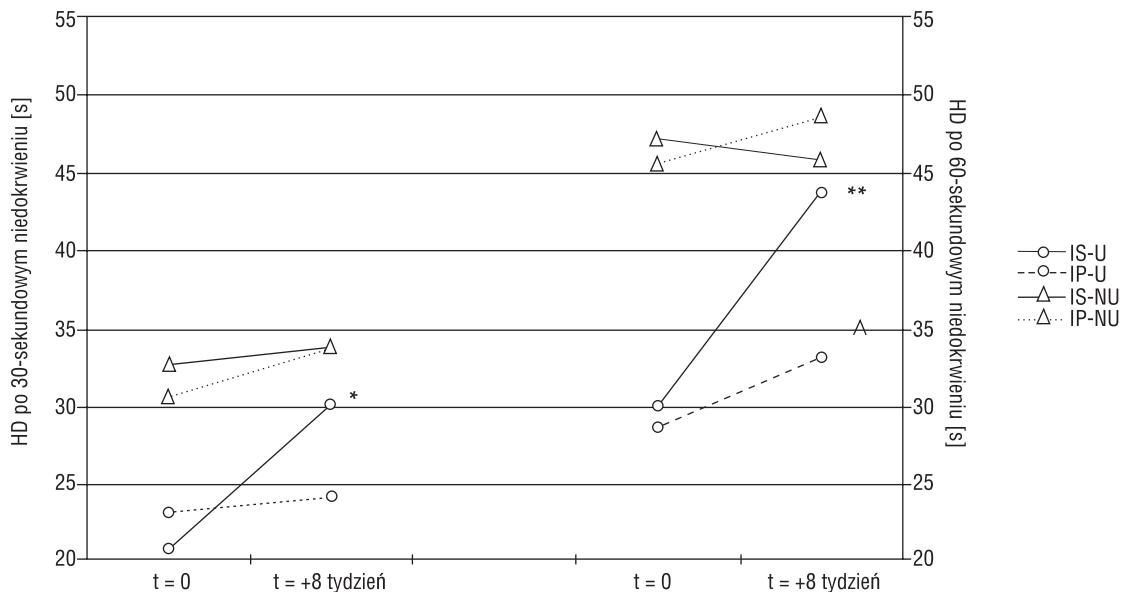
Wszyscy pacjenci regularnie przyjmowali sulodexyd lub placebo oraz insulinę, jak również stosowali dietę. W czasie badania nie obserwowano działań niepożądanych terapii.

### Przeptyw skórnym w spoczynku i po reaktywnym przekrwieniu

Stwierdzono, że średnie wartości rLDF są porównywalne w kończynach zdrowych i z owrzodzeniami (wartości odpowiednio 12,4 vs. 12,1 PU,  $p > 0,1$  przy t = 0 i 12,2 vs. 12,8 PU,  $p > 0,1$  przy t = +8; wartości dla poszczególnych grup badanych przedstawia tabl. 2). Nie odnotowano zmian rLDF w grupie IS i IP po upływie +8 tygodni.

W stopie z owrzodzeniem, po 30-sekundowym niedokrwieniu, wartość przepływu maksymalnego (pLDF) była 5-krotnie większa niż wartość przepływu spoczynkowego (rLDF) (14-krotny wzrost przepływu w stopie bez owrzodzenia). Wartości pLDF (tab. 2) wzrosły statystycznie w obu grupach, jednak wzrost wartości HD był znamieny statystycznie ( $p < 0,05$ ) jedynie w grupie IS (ryc. 1).

W grupie IS na końcu badania wartości pLDF i HD nad stopą z owrzodzeniem (pLDF = 170 PU, HD = 31 s) były podobne do wartości uzyskiwanych z zapisu nad stopami bez owrzodzeń (pLDF = 159–



**Rycina 1.** Czas trwania przekrwienia reaktywnego (HD, *hyperaemia duration*) po niedokrwieniu trwającym 30 sekund (prawa strona) i 60 sekund (lewa strona) u chorych na cukrzycę na stopach z owrzodzeniem (U, *ulcerated*) i bez owrzodzenia (NU, *non ulcerated*), przed i po leczeniu; \* $p < 0,05$ , w grupie, \*\* $p < 0,01$  w grupie, ^  $p < 0,05$  pomiędzy grupami

173 PU, HD = 31–34 s). W stopie bez owrzodzenia 60-sekundowe niedokrwienie doprowadza do 18-krotnego wzrostu przepływu w porównaniu z wartościami spoczynkowymi oraz do 1,4-krotnego po 30-sekundowym niedokrwieniu (dla stopy z owrzodzeniem odpowiednio: 8,7 i 1,7). W grupie IS zaobserwowano znaczący wzrost pLDF (tab. 2) i HD (ryc. 1) (w grupie: pLDF  $\pm$  120%,  $p < 0,001$ ; HD  $\pm$  43%,  $p < 0,01$ ; pomiędzy grupami: pLDF  $\pm$  33%,  $p < 0,05$ , HD  $\pm$  26%,  $p < 0,05$ ). Ostateczna wartość pLDF w grupie IS wynosi 218,6 PU. Monoterapia insuliną nie poprawia parametrów przepływu w stopach bez owrzodzeń, wartości HD (ryc. 1) i pLDF pod koniec badania (165 PU vs. 213–227 PU) w porównaniu z wartościami notowanymi na zdrowych stopach.

### Gojenie się owrzodzeń

W grupie IS u 92% chorych owrzodzenie stóp uległo całkowitemu zagojeniu w średnim czasie 46,4 ( $\pm$  5,2) dnia. W grupie IP u 83% chorych nastąpiło wygojenie owrzodzeń w średnim czasie 63 ( $\pm$  8,5) dni (95 CI dla różnic:  $-36,7 + 3,47$ ,  $t = 1,75$ ,  $df = 16$ ,  $p = 0,09$ ).

### Czuciowe potencjały wywołane i testy przewodzenia ruchowego

Testy elektrofizjologiczne przeprowadzone na początku badania potwierdziły podobny stopień zaawansowania neuropatii w obu grupach badanych, z zaznaczonym upośledzeniem SEP i MP we wszystkich badanych okolicach ciała. Pomimo dużej liczby

analizowanych zmiennych w obu grupach nie wykazano statystycznie (oraz klinicznie) istotnych efektów zależnych od zastosowanego leczenia (tab. 3).

### Wnioski

Wpływ sulodeksydu na przebieg nefropatii cukrzycowej (dowodzony wpływ na mikro- i makroalbuminurię) [21] i miażdżycę zarostową tętnic obwodowych (zmniejszenie dystansu chromania przestankowego) [12, 22] został dokładnie przebadany. Prezentowane wyniki potwierdzają pozytywny wpływ sulodeksydu na mikrokrążenie skórne w zespole stopy cukrzycowej:

- w przypadku chorych z owrzodzeniem stopy reaktywny przepływ skórny po okresie 30-sekundowego niedokrwienia w obu grupach badanych był większy niż wartości wyjściowe; po 60-sekundowym niedokrwieniu wartości pLDF i HD w grupie IS były istotnie statystycznie większe ( $p = 0,013$ ) niż w grupie leczonej jedynie insuliną;
- wyniki leczenia owrzodzeń stóp w obu grupach były zachęcające;
- sulodeksyd nie wpływał na przewodnictwo nerwowe, przepływ spoczynkowy, pLDF i HD w stopach bez owrzodzenia.

Brak różnic pomiędzy przepływami spoczynkowymi w stopach z owrzodzeniem i wyleczonych potwierdza niewielką przydatność tego parametru do kontrolowania przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. Wyniki publikowane w literaturze na temat niższego przepływu spoczynkowego w stopie z owrzodzeniem nie są jednoznaczne. Jednocześnie potwierdzo-

Tabela 3. Wyniki badań przewodnictwa nerwowego przeprowadzone na początku i na końcu badania w grupach IP i IS

Parametr	Grupa IP t = 0	Grupa IP t = +8	Grupa IS t = 0	Grupa IS t = +8	Wartości prawidłowe
Amplituda czuciowa przewodnictwa prawego nerwu pośrodkowego [ $\mu$ V]	6,5	6,6	6,7	6,7	> 16,0
Szybkość przewodnictwa prawego nerwu pośrodkowego [m/s]	36,2	37,0	37,8	38,0	> 49,8
Amplituda czuciowa przewodnictwa prawego nerwu łokciowego [ $\mu$ V]	3,6	3,8	4,6	4,8	> 15,0
Szybkość przewodnictwa prawego nerwu łokciowego [m/s]	33,5	34,5	23,3	24,5	> 44,5
Amplituda czuciowa przewodnictwa prawego nerwu łydkowego [ $\mu$ V]	0,37	0,46	0,39	0,44	> 16,0
Szybkość przewodnictwa prawego nerwu łydkowego [m/s]	3,1	3,6	3,1	3,4	> 40,0
Amplituda czuciowa przewodnictwa lewego nerwu łydkowego [ $\mu$ V]	0,40	0,50	0,48	0,55	> 16,0
Szybkość przewodnictwa lewego nerwu łydkowego [m/s]	23,0	22,0	23,0	23,0	> 40,0
Amplituda ruchowa przewodnictwa prawego nerwu pośrodkowego [mV]	6,7	6,6	5,7	5,6	> 5,0
Szybkość przewodnictwa prawego nerwu pośrodkowego [m/s]	45,1	45	45,1	46,0	> 49,6
Amplituda ruchowa przewodnictwa prawego nerwu łokciowego [mV]	4,3	4,2	4,3	4,8	> 5,0
Szybkość przewodnictwa prawego nerwu łokciowego (ruchowy) [m/s]	47,8	48,2	47,8	48,2	> 51,0
Amplituda ruchowa przewodnictwa prawego nerwu piszczelowego [mV]	1,9	1,2	0,95	1,0	> 5,0
Szybkość przewodnictwa prawego nerwu piszczelowego [m/s]	23,5	24,7	25,5	26,7	> 43,0
Amplituda ruchowa przewodnictwa prawego nerwu strzałkowego [mV]	1,8	1,2	0,80	1,0	> 4,0
Szybkość przewodnictwa prawego nerwu strzałkowego [m/s]	26,0	25,2	27,7	28,0	> 44,0

Nie znaleziono statystycznie istotnych różnic zarówno wewnątrz grup, jak i pomiędzy grupami

no przydatność pLDF w monitorowaniu przebiegu zespołu stopy cukrzycowej [10, 18, 23].

W przeszłości z różnym skutkiem podejmowano próby farmakologicznego wpływu na mikrokrążenie stóp za pomocą takich leków, jak: blokery adrenergiczne, blokery kanału wapniowego, inhibitory ACE, antagoniści endoteliny, nitraty, kwas  $\gamma$ -linolenowy, pentoksyfilina [11, 24, 25]. Motywem podjęcia niniejszych badań był fakt, iż zmiany w mikrokrążeniu występujące w cukrzycy typu 2, są czynnikiem patogenetycznym dla neuropatii cukrzycowej [26] i *vice versa*.

Badanie wykazało znamienne zwiększenie przepływu krwi po niedokrwienu w wyniku skojarzonej

terapii insuliną i sulodeksydem, bez jednoczesnego zmniejszenia stopnia neuropatii ocenianej testami przewodnictwa nerwowego o dużej specyficzności [19, 20]. Zdaniem autorów wpływ sulodeksydu na właściwości reologiczne krwi, pozwalający usunąć głównie „naczyniową składową” powstawania owrzodzeń stóp, powoduje poprawę warunków przepływu skór nego po niedokrwienu.

W zespole stopy cukrzycowej sulodeksyd może zwiększyć korzystny efekt wyrównania metabolicznego cukrzycy [27] poprzez obniżenie stężenia fibrynogeny [12, 28], zmniejszenie lepkości krwi [14], bezpośredni wpływ na komórki śródbłonna, fibryrolizę [13] i powstawanie mikrozakrzepów na poziomie zawło-

śniczowym [29]. Ponadto, sulodeksyd ułatwia hydrolizę VLDL do triglicerydów dzięki aktywacji śródbłonkowej lipazy lipoproteinowej [28] u chorych z hipertriglicydemią i mieszanymi hiperlipoproteinemiami, często współistniejącymi z cukrzycą typu 1 i 2.

Ostatnio wykazano, że obecność siarkowych pochodnych łańcuchów glikozaminoglikanów, odgrywa znaczącą rolę w patogenezie proteinurii (następuje zmniejszenie ujemnego ładunku w błonie podstawnej kłębuszka nerkowego), mikro- i makroangiopatii [30]. Ponadto, według hipotezy Steno [31], zaburzenia produkcji glikozaminoglikanów w różnych typach komórek (śródbłonka, mezangium itp.) mogą prowadzić do rozwoju angiopatii i białkomoczu. Ta teoria pozwala tłumaczyć prawdopodobny mechanizm wpływu terapeutycznego podawania glikozaminoglikanów w neuropatii i angiopatii cukrzycowej, polegający na odnowie ujemnego ładunku w kłębuszkach nerkowych, uwrażliwieniu na działanie proteaz i odnowie syntezy macierzy *mezangium* kłębuszków [30]. Jednakże, oprócz wszystkich „potencjalnych” mechanizmów działań sulodeksydu, niniejsze badanie potwierdza celowość prób poprawy mikrokrążenia, pomimo zniechęcających wyników badań przeprowadzanych w przeszłości.

Opieka nad chorymi na cukrzycę jest problemem na skalę światową. Główne powikłania cukrzycy (choroba niedokrwienna serca, miażdżyca tętnic obwodowych, neuropatia, nefropatia), nierzadko współistniejące u jednego chorego, są częstym zjawiskiem. Wiele obowiązujących wytycznych kładzie szczególny nacisk na rolę połączenia działań prewencyjnych z terapią hipoglikemizującą [2–4, 7]. Prezentowane wyniki sugerują dodatkowy korzystny wpływ sulodeksydu w leczeniu cukrzycy kontrolowanej dietą i insuliną. Jest możliwe, że sulodeksyd stanie się lekiem pierwszego wyboru uzupełniającym leczenie insuliną w zespole stopy cukrzycowej.

## PIŚMIENNICTWO

- Diabetes-related amputations of lower extremities in Medicare population — Minnesota. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 1993–1995; 47: 649–652.
- Sanders L.J.: Diabetes mellitus. Prevention of amputation. *Journal of American Podiatric Medical Association* 1994; 84: 322–328.
- Trautner C., Haastert B., Giani G., Berger M.: Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 1006–1009.
- Reiber G.E., Lipsky B.A., Gibbons G.W.: The burden of diabetic foot ulcers. *American Journal of Surgery* 1998; 176 (2A): 55–105.
- Boulton A.J., Meneses P., Ennis W.J.: Diabetic foot ulcers: a framework for prevention and care. *Wound Repair and Regeneration* 1999; 7: 7–16.
- Sowell R.D., Mangel W.B., Kilczewski C. J., Normington J.M.: Effect of podiatric medical care on rates of lower-extremity amputation in a Medicare population. *Journal of American Podiatric Medical Association* 1999; 89: 312–317.
- Boulton A.J.: Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the study of diabetes. *Diabetes & Metabolism* 1998; 24 (3): 55–65.
- Margolis D.J., Kantor J., Berlin J.A.: Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: 692–695.
- Shaw J.E., Boulton A.J.: The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes* 1997; 46 (S2): 585–615.
- Arora S., Smakowski P., Fryberg R.G., Simeone L.R., Freeman R., LoGerfo F.W., Veves A.: Differences in foot and forearm skin microcirculation in diabetic patients with and without neuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1339–1344.
- Cameron N.E., Cotter M.A.: Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 31–37.
- Gaddi A., Galetti C., Illuminati B., Nascetti S.: Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *Journal of International Medical Research* 1996; 24: 389–406.
- Gambara G., Skrha J., Ceriello A.: Glycosaminoglycan therapy for long-term diabetic complication. *Diabetologia* 1998; 41: 975–979.
- Lunetta M., Salanitri T.: Lowering of plasma viscosity by the oral administration of the glycosaminoglycan sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *Journal of International Medical Research* 1992; 20: 45–53.
- American Diabetes Association: Position statement: nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 21–28.
- Fagrell B.: Advances in microcirculation network evaluation: an update. *International Journal of Microcirculation* 1995; 15: 34–40.
- Ludwig A., Caspary M.D., Creutzig A.: Orthostatic vasoconstrictor response in patients with occlusive arterial disease assessed by laser Doppler flux and transcutaneous oximetry. *Journal of Vascular Disease* 1996; 47: 165–173.
- Tooke J.E., Ostergren I., Fagrell B.: Synchronous assessment of human skin microcirculation by laser Doppler flowmetry and dynamic capillaroscopy. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental* 1983; 2: 277–284.
- Walmsley D., Wiles P.G.: Reactive hyperaemia in skin of the human foot measured by laser Doppler flowmetry: effects of duration of ischaemia and local heating. *International Journal of Microcirculation: Clinical and Experimental* 1990; 9: 345–355.
- Ohgaki K., Nakano K., Shigeta H., Nakamura N., Iwamoto K., Makino M., Takanashi Y., Kajiyama S., Kondo M.: Ratio of motor nerve conduction velocity to F-wave conduction velocity in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 615–618.
- Solini A., Carraro A., Barzon J., Crepaldi G.: Therapy with glycosaminoglycans lowers albumin excretion rate in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Nutrition and Metabolism* 1994; 7: 304–307.
- Crepaldi G., Fellin R., Calabrò R., Rossi A., Descovich G.C., Gaddi A., Rimondi S., Ventura A., Mannarino E., Ciuffetti G., Senin U., Mancini M., Rubba P., Ricci G., Strano A., Capurso A., Pozza G.: Double blind multicenter trial on a new medium molecular weight glycosaminoglycan: current therapeutic effects and perspectives for clinical use. *Atherosclerosis* 1990; 81: 233–243.
- Rayman G., Malik R.A., Sharma A.K., Day J.L.: Microvascular response to tissue injury and capillary ultrastructure in the foot skin of type I diabetes patients. *Clinical Science* 1995; 89: 467–474.
- Cameron N.E., Cotter M.A.: Potential therapeutic approaches to the treatment or prevention of diabetic peripheral neuro-

- pathy. Evidence from experimental studies. *Diabetes Medicine* 1993; 10: 593–605.
25. Keen H.: The gamma-linoleic acid in multicenter trial group treatment of diabetic neuropathy with gamma-linoleic acid. *Diabetes Care* 1993; 16: 8–15.
  26. Tesfaye S., Malik R., Ward J.D.: Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 847–854.
  27. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 977–986.
  28. Harenberg J.: Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Medicinal Research Reviews* 1998; 18: 1–20.
  29. Corbu C., Predoi D., Goicea D.: Sulodexide treatment in retinal vein obstruction. *Oftalmologia* 1996; 40: 393–397.
  30. Gambaro G., Van der Woude F.J.: Glycosaminoglycans: use in treatment of diabetic neuropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11: 359–368.
  31. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., Kofoed-Enevoldsen A.: Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.