

A diabétesz-láb pathogenesis, kezelési lehetőségei, a megelőzés jelentősége

The pathogenesis of diabetic foot syndrome, the importance of prevention and further therapeutic possibilities

PARAGH LILLA DR., VIRÁG LÁSZLÓ DR.¹, IRINA SAWHNEY DR.,
REMENYIK ÉVA DR., SZABÓ ÉVA DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika
Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézet¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A diabétesz világszerte népegészségügyi probléma. Jelentőségét a társuló tünetek, szövődmények adják. A diabéteszben szenvedők 75%-ának vannak bőrtünetei. Minimális, alig észrevehető tünetekből infekció, súlyos szövődmények jöhetnek létre. A diabéteszben kialakuló neuropathia és angiopathia következményeként diabétesz-láb szindróma alakulhat ki. A betegség pathomechanizmusa összetett. Az ér endothel diszfunkció egyik jellemzője a csökkent regenerációs képesség, melyben szerepük van az endotheliális progenitor sejtek diszfunkciójának, jelentős szerepe van az oxidatív stressznek, az oxidatív stressz következtében kialakuló poli-ADP-ribóz polimeráz (PARP) aktivációnak. A neuropathia kialakulásában fontos a poli-ol út, mely Schwann sejt károsodáshoz vezet. A következményesen kialakuló diabétesz-láb kezelése komplex, multidiszciplináris feladat. Az időben elkezdett, megfelelő kezelés akár végtagmentést is jelenthet. Hangsúlyoznunk kell a korai tünetek felismerésének fontosságát, továbbá a gondozás jelentőségét.

Kulcsszavak:
diabétesz-láb szindróma - neuropathia -
vasculopathia - komplex kezelés -
prevenció

SUMMARY

Diabetes is a worldwide public health problem. There is big significance of associated symptoms and disease complications. The 75% of diabetic patients have skin symptoms. Minimal, barely noticeable symptoms can lead to infections and serious complications. The onset of neuropathy and angiopathy in diabetes can lead to the development of diabetic foot. The pathogenesis of the disease is complex. One of the features is vascular endothelial dysfunction due to endothelial progenitor cell dysfunction, oxidative stress and oxidative stress triggered poly-ADP-ribose polymerase (PARP) activation leading to reduced regenerative capacity of the endothelium. The polyol pathway plays a significant role in the development of neuropathy, which leads to Schwann cell damage. Management of consequently developed diabetic foot is complex, it is a multidisciplinary task. Early recognition and appropriate treatment starting intime can often prevent impairment of limb function even limb loss. We must emphasize the importance of prevention, early recognition of symptoms, and the importance of close follow-up and care.

Key words:
diabetic foot syndrome - neuropathy -
vasculopathy - complex treatment -
prevention

A diabétesz növekvő tendenciát mutat és ma mintegy 381.8 millió embert érint világszerte (1). Magyarországon a felnőtt lakosság 6%-a, az idős lakosság 13%-a cukorbeteg, azonban számuk évente fokozatosan növekszik. A világon 2035-re – becslések szerint – 591.9 millió cukorbeteg fog számot tartani (2). A diabétesz kezelése nem csak egészségügyi gondot okoz, hanem

egyre növekvő szociális és gazdasági problémát is jelent. Kimutatták, hogy a mozgásbeszűkülés kockázata 80%-kal magasabb a cukorbeteg esetében, mint egészséges társaiknál (3). Ennek háttérében a betegség során kialakult metabolikus eltérések következtében beindul visszafordíthatatlan folyamatok állnak. Az egyik gyakori szövődmény a diabétesz-láb szindróma kialakulása. Kli-

Levelező szerző: Dr. Szabó Éva
e-mail: eszabo@med.unideb.hu

nikai megjelenésében meleg tapintatú, száraz bőrű, talpi hyperkeratózissal, esetleges csont deformitással vagy fekélyekkel rendelkező alsó végtag jellemzi, és legsúlyosabb következménye az amputáció lehet. Mai napig a diabétesz következtében kialakult komplikációk felelősek az amputációk 40-60%-áért. A komplikációk megelőzésének elsődleges feladata az eltérések hátterében lévő pathomechanizmus felderítése, és a kezelés sikerének záloga az egyre fejlődő és egyre szélesebb körben elérhető modern terápiák alkalmazása. A XX. század óta a diabétesz-lábbal kapcsolatos információink ugrásszerűen gyarapodtak. Cikkünk összefoglalja a diabétesz-láb pathogenezisét, továbbá kezelési lehetőségeit és rámutat az időben végzett megfelelő kezelés prevenciójának jelentőségére.

A diabétesz-láb pathogenezise

A diabétesz-láb a diabéteszben szenvedőknél a neuropathia és a vasculopathia következtében kialakuló, az alsóvégtagra lokalizálódó, a bőrt, lágyrészeket, ízületeket, csontokat érintő, különböző súlyosságú tünetek összessége.

Kialakulásának hátterében microvasculáris eltérések és a következményesen létrejövő perifériás sensomotoros és autonóm neuropathia áll. A megnövekedett vércukor érték következtében az oxidatív és nem oxidatív glikolízis, valamint a sejtek lipolízise során létrejövő degradációs termékek képződése révén az ér endothel funkció megváltozik. Növekszik az adhéziós molekulák expressziója, valamint csökken a NO produkció. Így mind a proatherogén hatás és mind a perifériás, a kis ereket érintő vasokonstriktió túlsúlyba kerül, ezáltal romlik a perifériás idegek és a lágy szövetek keringése (4). Nem szabad megfeledkezünk azonban a neuronok szintjén bekövetkező változásokról, melyek hátterében a tartós hyperglycaemia következtében beindult poliál utvonalon során létrejött szorbitol axonokban történő felhalmozódása és az ezt követő sejtbe történő folyadék beáramlás következtében létrejött Schwann sejt károsodás áll (5). Ezen hatások is hozzájárulnak ahhoz a tényhez, hogy a cukorbeteg 25%-ánál alakul ki fekély valamikor életük folyamán (6). Az érdiszfunkció kialakulásában szerepe van az endotheliális progenitor sejtek (EPC) diszfunkciónak, melynek következtében zavart szenved ezen sejtek proliferációja és differenciációja. Az EPC egyik legfontosabb funkciója angiogén faktorok termelése. Az EPC diszfunkció miatt csökken a vasculáris regenerációs potenciál, s ennek egyik következménye a csökkent neoangiogenezis, ami hozzájárul a diabéteszes betegekben tapasztalható károsodott sebgyógyulási folyamathoz (7).

Klinikai adatok is alátámasztják az erek érintettségének jelentőségét. A Framingham tanulmányban azt találták, hogy a cukorbetegekben a perifériás érbetegség 2,5-3-szor gyakoribb, mint a nem diabéteszes kontroll csoportban (5). Egy Angliában folytatott vizsgálat során a cukorbeteg 1/3-ánál fordult elő sensomotoros peri-

feriás neuropathia (5). Young és mtsai vizsgálata szerint a perifériás neuropathiában - még kimutatható perifériás érbetegség hiányában is - hétszer nagyobb volt az alsó végtagi fekélyek kialakulási gyakorisága a 4 éves vizsgálati periódus alatt (5).

Az ér endothel diszfunkció kialakulásában jelentős szerepe van az oxidatív stressznek, melynek során reaktív intermedierek szabadulnak fel. A reaktív intermedierek közül kifejezett jelentőséggel bír a peroxinitrit, melynek DNS károsító hatása következtében poli-ADP-ribóz polimeráz (PARP) aktiváció történik. Több tanulmány is igazolta a PARP aktiváció szerepét a diabétesz és szövődéneinek kialakulásában. Streptozotocin indukálta diabéteszben a PARP farmakológiai gátlása jelentősen javította az érdiszfunkció metabolikus és funkcionális paramétereit. A magas glükózszint által aktivált transzkripciósfaktor, az NFκB a PARP-1 deficiens sejtekben szuppresszált állapotban van. Az NFκB, mely a gyulladáshoz vezető aktiválódásának egyik főszereplője, PARP gátlás hatására inaktív marad, ami hozzájárul a diabéteszben PARP gátlás hatására bekövetkező csökkent gyulladáshoz (8).

Neuropathia, vasculopathia következtében kialakuló tünetek Charcot láb kialakulása

A száraz bőr a diabéteszben szenvedők egyik gyakori tünete, ami nemcsak a törzsre lokalizálódhat, hanem a végtagokra is. A bőrszárazság hátterében részben a dehidratálódás, a fokozott vizeletürítés áll, részben pedig a verejtékmirigyek funkciózavara, ami a C típusú idegrostokat érintő autonóm neuropathia következtében kialakuló csökkent sudomotor funkció eredménye. Az autonóm idegrendszer károsodásának további következményeként az érfal simaizomtónus diszregulációja alakul ki. A káros vasoreguláció következtében arteriovenosus shuntok nyílnak meg, a csontok véráramlása is fokozódik, ami csontreszorpcióhoz vezet. A csontok strukturális ellenállása csökken. Kis trauma hatására is törés, diszlokáció, az ízületek destrukciója jöhet létre. A folyamat végül a jellegzetes Charcot láb kialakulásához vezet (9). A Charcot láb vagy neuropathiás arthropathia, az előláb és a boka ízületeinek denerváció indukálta degenerációja (9). A perifériás motoros neuropathia is hozzájárul a láb szerkezeti deformitásához. A perifériás motoros neuropathia következtében a musculi interossei pedis és a talpi zsírpárna atrofíája jön létre, ami a láb szerkezeti deformitásait vonja maga után. Csontszerkezeti eltérések, tarso-metatarsalis ízületi deformitások is kialakulhatnak, gyakori a digitus malleus (kalapácsujj) és a hallux valgus (1. ábra). A perifériás szenzoros neuropathia miatt fájdalomérzés csökkenés jön létre, melynek következtében észrevétlen mikrosérülések pl. cipő nyomása, trauma (szög, olló, gally szúrása), vagy termikus sérülések alakulhatnak ki. A láb szerkezeti deformitásainak következtében káros nyomáspontok jönnek létre, az inflexióra való fogékonyság és a csökkent szenzoros funkció



1. ábra
Digitus malleus (kalapácsujj)

kellő talajt képeznek a súlyos, nehezen gyógyuló fekélyek kialakulására (5).

A diabétesz-lábon kialakuló szövődmények

A neuropathia és angiopathia következtében kialakuló Charcot lábón jellegzetes helyeken kóros nyomáspontok keletkeznek, leggyakrabban az I. és III. metatarsus fejecs magasságában. E területeken hyperkeratózis, súlyosabb esetben ulcus alakul ki (2. ábra). Az infekció hajlam és a csökkent sensoros funkciók talaján a talpon kialakult fekélyeket malum perforans pedisnek nevezzük. Gyógyulási hajlamát csökkenti a cukorbetegség következtében létrejött neutrophil funkciókárosodás, a TGF- β (transforming growth factor) szint csökkenése, valamint upregulációjának hiánya (5). Mindezek mellett a sebgyógyulásban központi szerepet játszó, a sebgyógyulás kezdeti stádiumát beindító molekulák, növekedési faktorok és receptoraiknak szintje is csökkent, mint pl.: KGF (keratinocyte growth factor), TGF- β 1 (transforming growth factor beta), NGF (nerve growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), IL-8, IL-10, IL-15, NT-3 (neurotrophin-3), substance P, CGRP (calcitonin gene related peptide) (6). Csökken a Hif-1 α (hipoxia indukált faktor) és a VEGF (vascular endothelial growth factor), angiogenezisért felelős faktorok szintje is, melynek hátterében a csökkent IGF-1 (insulin like growth factor) termelődés állhat (10). A fokozott infekcióhajlam miatt gyakoriak a köröm, bőr és lágyrész fertőzések (11).

Diabétesz-láb diagnosztizálása és kezelése

Mivel a diabétesz-láb tünetei nagyon sokfélék lehetnek, a kezelés elkezdése előtt meg kell állapítani, hogy a beteg tünetei milyen súlyossági fokúak. A tünetek súlyossága alapján 3 csoportba sorolhatjuk az eseteket. A legenyhébb forma az az állapot, amikor seb és gyulladás még nincs jelen. Súlyosabb forma, amikor seb is kialakult, de gyulladás nincs. A legsúlyosabb csoportba azok az esetek tartoznak, amikor gyulladás áll fenn sebbel vagy anélkül. A megfelelő csoportba sorolást és korai felismerést számos diagnosztikai módszer segíti.

A neuropathia korai felismerése nehéz, mert tünetmentesen kezdődik, ezért csak kifejezett odafigyeléssel lehet az első jeleket észrevenni. A neuropathia első jeleit, melyre a láb érzészavara hívhatja fel a figyelmet, hangvilla vizsgálattal tudjuk diagnosztizálni. A vizsgálat során a mediális bokacsontra helyezett, rezgésbe hozott 8 fokú skálával jelölt, kalibrált hangvillán pathológiás esetben a finomabb rezgéseket nem éri a beteg, ha az érték a skálán 6-os vagy alacsonyabb, sensoros neuropathia áll fenn. Másik vizsgálati lehetőség a sensoros neuropathia kimutatására a talpak területén 10 g súlyú nylon monofilamenttel végzett protektív érzés vizsgálat. A perifériás keringés rendszeres vizsgálatával a diabétesz érkárosító hatásait ismerhetjük fel korai stádiumban. A kezdődő érszűkület gyakran észrevétlenül kezdődik, melyet fájdalom sem kísér. Rendszeres doppler-ultrahang vizsgálattal célszerű fél évente, de legalább évente nyomon követni az erek állapotát (12).

A lábdeformitások szintén lassan, észrevétlenül kezdődnek. Először kóros nyomáspontok alakulnak ki, ami egyszerű fizikális vizsgálattal észrevétlen maradhat. A diagnózis felállítása speciális műszeres vizsgálat, elektro-podoszkóp segítségével, ortopédiai konzultáció során illetve ortopédiai műszerész által végezhető el (3. ábra). Ha kalapácsujj, hallux valgus vagy más eltérés is fennáll, további ortopédiai vizsgálat javasolt. Ha a seb krónikusan fennáll, gyakran osteomyelitis is kialakul, emiatt csont-röntgen elvégzése és -csontérintettség esetén – szintén ortopédiai konzultáció szükséges.

Diabétesz-láb kezelése, ha gyulladás nem áll fenn

Abban az esetben, amikor seb és gyulladás még nem áll fenn, fontos a progresszió megelőzése, stabil állapot fenntartása. Ennek érdekében a szénhidrát anyagcsere egyensúlyban tartása az egyik alapvető feladat. Keringésjavító gyógyszerekkel (pl. pentoxifillin), az érendothel regenerálódását segítő szerekkel (pl. sulodexide) késleltethetjük a progressziót. A keringési elégtelenség következtében gyakran ödéma is kialakul a végtagokon, ami az artériás keringés romlásának további progresszióját is okozhatja. A nyiroködéma csökkentésére óvatos nyirokdrenázs kezelés, kompressziós terápia és gyógytorna javasolt, melyet bőrgyógyászati és angiológiai javaslat alapján szakképzett gyógytornász végez (4. ábra). Az ödéma csökkentésével javul az artériás keringés és a mikrocirkuláció is. Súlyos artériás szűkület esetén kompressziós terápia nem alkalmazható. A podiáter általi mérés során kapott értékek



2. ábra

A. Malum perforans kezelés előtt vastag környéki talpi hyperkeratózissal. B. A seb intelligens kötszerrel fedve, hyperkeratosis eltávolítása után. C. Granulációs szövetű sebalap. D. Negatív nyomáson alapuló sebkezelés [vacuum assisted closure (VAC) kezelés]. E. 5 héttel a sebkezelés elkezdése után, F. 11 hetes kezelést követő teljes gyógyulás



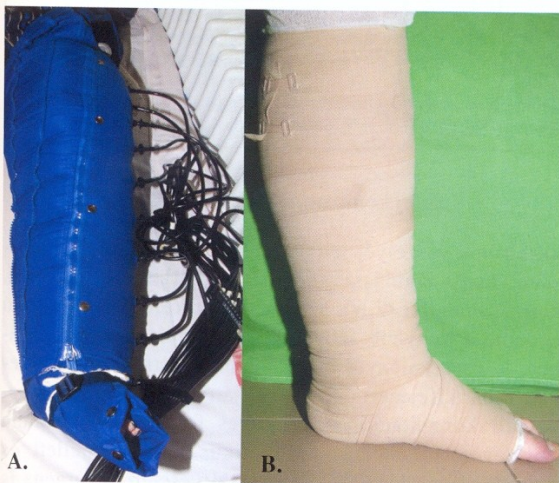
3. ábra
Talpnymás vizsgálat: Elektro-podoszkóp

alapján a kóros nyomáspontokat tehermentesítő betét, illetve a lábról készült pontos mintavétel után úgynevezett diabéteszes cipő készíthető (5. ábra), ez utóbbira jellemző, hogy széles feje és vastag talpa van, ami védi a lábat a traumától. A kóros nyomáspontok területén hiperkeratózis alakul ki, a megvastagodott szaruréteget szalicilsav tartalmú, puhító-hámplasztó krém alkalmazása után tompa eszközzel szabad eltávolítani. Fontos a mikrosérülések korai felismerése és kezelése. A beteget fel kell világosítani a láb naponkénti önvizsgálatának fontosságáról. A gyakran előforduló kezdődő infekciók (onychomycosis, paronychia, unguis incarnatus, interdigitális erosio) időben elkezdett megfelelő kezelésével a következményes súlyosabb fertőzések megelőzhetők. Fontos az óvatos, gondos lábápolás, helyes körömvágás. Sok esetben orvosi irányítással végzett pedikűr szükséges.

Diabétesz-láb kezelése, ha seb is kialakult a lábon

A diabétesz lábbon leggyakrabban a kóros nyomáspontok területén alakul ki seb a talpon az I. és III. metatarsus fejecss magasságá-

ban. A sebekben gyakran kevert baktériumflóra található sokszor kifejezett fertőzés jeleivel. Erre utal a seb debrisel, gyakran biofilmmel fedettsége, odor, és a hyperemiás szövetkörnyezet. Sebrevízió alkalmazásával bakteriológiai tenyésztés javasolt a sebalapról, és ha a seb üreges, mély, akkor a seb mély pontjáról vett sebváladékból, szövettörmeléből. A sebfertőzés klinikai jelei esetén célzott antibiotikus kezelés is szükséges a seb megfelelő lokális kezelése mellett. Ha a csontröngyen osteomyelitist igazol, ortopédiai konzultáció és terápia szükséges. Az ulcus lokális kezelése során javasolt a nedves sebkezelés elvén alapuló kötszerek alkalmazása. Fokozott váladékozás esetén szivacs alapú sebfedők, kevesebb exsudáció esetén alginát tartalmú lapok javasoltak (13). Fertőzött sebekben ezüst tartalmú sebfedőt használhatunk ismert antimikrobiális hatása miatt (14, 15). Aktív széntartalmú lapok jó abszorpciós képességük miatt az odort is csökkentik. A seb környéki hiperkeratosis oldása is esszenciális. A diabéteszes sebek



4. ábra
A. Nyirokdrenázs kezelés, B. Kompressziós terápia



5. ábra
Gyógycipő diabétesz-lábra



6. ábra

Negatív nyomású sebkezelő rendszer központi konzolja

gyakran nem gyógyulnak hagyományos kezelési módra, így szükség lehet más módszerekre. A negatív nyomás segítségével történő kezelés (vacuum-assisted closure: VAC) során a sebalap feltelődik, granulálttá válik, mely alkalmassá teszi a sebalapot autológ bőr-transzplantátum befogadására, de a seb bőr-transzplantáció nélkül, csak a VAC kezelés hatására is záródhat (6. ábra). A VAC terápia hatékonyságáról diabéteszes ulcus kezelése során számos szerző beszámol (2. kép), (16, 17). A sebgyógyulást további adjuváns módszerekkel tehetjük hatékonytá, így pl. a hyperbarikus oxigénkezelés javítja a mikrocirkulációt, elősegíti a granulációs szövet képződését (18).

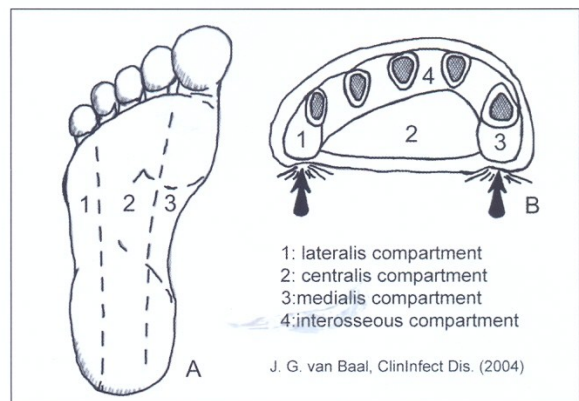
Diabétesz-láb kezelése, ha gyulladás is fennáll

Ha gyulladás is fennáll, a szénhidrát anyagcsere gyakran felborul, szükséges diabetológussal konzultálni, és szükség esetén az antidiabetikus terápiát módosítani. Meg kell vizsgálni, hogy a betegnél nem áll-e fenn súlyos artériás keringési elégtelenség, esetleges angiológiai vagy érsebészeti konzultáció indokolt lehet. Diabéteszes lábon gyakran a gyulladás a lágyrészek mellett a csontot is érinti, ezért röntgen vizsgálat javasolt esetlegesen fennálló osteomyelitis diagnosztizálása céljából. Ha nagyfokú oedema, láz áll fenn, ez compartment



7. ábra

Gyulladás és ulcus a lateralis kompartmentben diabétesz-lábon



8. ábra

Lábfej kompartmentjeinek felosztása

szindróma veszélyét jelentheti. A láb anatómiai sajátossága, hogy tágulásra képtelen osteofasciális rekeszei, kompartmentjei (7. és 8. ábra) következtében nagyfokú oedema a mélyebb szövetek, strukturák komprimálásához, következményes hipoxiájához, destrukciójához vezet. Tehát kifejezett oedemával járó gyulladás esetén sebészeti konzultáció, mély széles feltárás, fasciotómia szükséges, szisztémás antibiotikus kezelés mellett és nyitott sebkezelés (19). Progresszió esetén gangraena is kialakulhat, mely esetben már az amputáció elkerülhetetlen (20).

Összegzés

A diabétesz láb kezelése interdiszciplináris feladat, és a sikeres ellátáshoz belgyógyász, diabetológus, angiológus, érsebész, sebész, bőrgyógyász, rehabilitációs szakorvos, ortopéd szakorvos, ortopédiai műszerész, podiáter (sajnos Magyarországon még nincs erre megfelelő képzés), sebkezelő nővér, gyógytornász/lymphoterapeuta, dietetikus nővér összehangolt együttműködése szükséges, melyhez elengedhetetlen a megfelelő beteg compliance. Hangsúlyoznunk kell a megelőzés jelentőségét, mely folyamatban a diabétesz időben történő felismerése az elsődleges feladat. A már kialakult angiopathia kezelésében a kutatási eredmények új terápiás lehetőségeket vetítenek elénk. Mivel a diabétesz következtében létrejövő ér endothel diszfunkció kialakulásában fontos szerepet játszik az oxidatív stressz- PARP aktiváció útvonal, és állatmodellekben a PARP farmakológiai gátlása jelentősen javítja az ér funkciókat, a PARP gátlók újszerű, a szöveti perfúziót fokozó terápiás modalitássá válhatnak (21). Ezáltal bővíthet a már egyébként is széles és egyre növekvő palettája a diabétesz-láb hatékony kezelési módszereinek.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény írása TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 és a hivatkozott kísérletes munkák a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projektek keretében valósultak meg. A projektek az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOM

1. Beagley J., Guariguata L., Weil L. *mtsai*: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* (2014) 103(2), 150-60.
2. Guariguata L., Whiting D. R., Hambleton I.: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* (2014) 103(2), 137-49.
3. Magyar Diabetes Társaság <http://www.diabet.hu/betegtajekoztato.aspx> (adat: 2014. Mar.)
4. Bruhn-Olszewska B., Korzon-Burakowska A., Gabig-Cimińska M., P. *mtsai*: Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim. Pol.* 2012 vol. 59, no. 4, pp. 507-513.
5. Shaw J. E. and Boulton A. J.: The Pathogenesis of Diabetic Foot Problems: An Overview. *Diabetes*, (1997) Sep., vol. 46, no. Supplement_2, pp. S58-S61.
6. Boulton A. J. M.: The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* (2008) May, vol. 24, no. S1.
7. Loomans C. J., de Koning E. J., Staal F. J. és *mtsai*: Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes*. (2004) 53(1),195-9.
8. Garcia Soriano F., Virág L., Jagtap P. és *mtsai*: Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med.* (2001) 7(1), 108-13.
9. Kaynak G., Birsel O., Güven M. F. és *mtsai*: An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabet Foot Ankle.* (2013) Aug 2, 4. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21117.
10. Srinivas Teppala, Anoop Shankar: Association Between Serum IGF-1 and Diabetes Among U.S. Adults, *Diabetes Care.* (2010) 33(10), 2257-2259.
11. Papini M., Cicoletti M., Fabrizi V. és *mtsai*: Skin and nail mycoses in patients with diabetic foot. *G Ital Dermatol Venereol.* (2013) 148(6), 603-8.
12. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A diabetes mellitus kórisztézéséről, a cukorbetegség kezeléséről és gondozásáról a felnőtt korban. *Egészségügyi Közlöny* (2010) *Szept.* (21), 2935-2990.
13. Lalau J. D., Bresson R., Charpentier P. és *mtsai*: Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. *Diabetes Metab.* (2002) *Jun*;28(3), 223-9.
14. Lázaro-Martínez J. L., Cecilia-Matilla A., Aragón-Sánchez J.: Treatment of infected diabetic foot ulcers clinical effectiveness of a dressing of alginate and hydrocolloid, with silver fiber. Analysis of results of a series of cases. *Rev Enferm.* (2013) 36(11), 29-34.
15. Jude E. B., Apelqvist J., Spraul M. és *mtsai*: Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* (2007) 24(3), 280-8.
16. Zhang J., Hu Z. C., Chen D. és *mtsai*: Effectiveness and safety of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar 11. Epub ahead of print
17. Eneroth M., van Houtum W. H.: The value of debridement and Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) Therapy in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* (2008) May-Jun;24 Suppl 1:S76-80. doi: 10.1002/dmrr.852
18. Löndahl M.: Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of diabetic foot ulcers. *Med Clin North Am.* 2013 Sep;97(5):957-80. doi: 10.1016/j.mcna.2013.04.004. Epub 2013 Jul 6.
19. Rauwerda J. A.: Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* (2004) 20 Suppl 1, S41-4.
20. Dalla Paola L., Faglia E.: Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach. *Curr Diabetes Rev.* (2006) 2(4), 431-47.
21. Szabó Cs.: Roles of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Pharmacol Res.* (2005) 52 (1), 60-71.

Érkezett: 2014. 05. 15.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.