

Strokovni prispevek/Professional article

# PERIFERNA ARTERIJSKA OKLUZIVNA BOLEZEN IN KRČNE ŽILE PRI DIABETIKIH

## PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE AND VARICOSE VEINS IN DIABETIC PATIENTS

*Blaž Mlačak<sup>1</sup>, Danica Rotar-Pavlič<sup>2</sup>, Branimir Ivka<sup>3</sup>, Boris Krajačič<sup>4</sup>*<sup>1</sup> Zdravstveni dom, Cesta bratstva in enotnosti 71, 8330 Metlika<sup>2</sup> Inštitut za varovanje zdravja, Trubarjeva 1, 1000 Ljubljana<sup>3</sup> Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto<sup>4</sup> Zdravstveni dom Novo mesto, Kandijska c. 4, 8000 Novo mesto

Prispelo 2004-02-20, sprejeto 2004-07-20; ZDRAV VESTN 2004; 73: 885-7

**Ključne besede:** *diabetes melitus; periferna arterijska okluzivna bolezen; visoki sistolični tlaki; krčne žile; noge***Izvleček** – Izhodišča. Sladkorna bolezen je samostojen dejavnik tveganja za aterosklerozo, ki za 1,5- do 3-krat povečuje incidenco srčno-žilnih zapletov. Cilj naše raziskave je bil ugotoviti razliko v pogostosti periferne arterijske okluzivne bolezni, mediokalcinoze na spodnjih udih in krčnih žil med diabetiki in zdravimi preiskovanci.**Metode.** V testni skupini je bilo 138 diabetikov med 23. in 88. letom starosti, od tega 60 moških in 68 žensk. Kontrolna skupina, ki je imela 138 preiskovancev brez diabetesa, je bila primerljiva s testno po starosti, spolu in poklicu. Periferno arterijsko okluzivno bolezen in mediokalcinozo na spodnjih udih smo diagnosticirali s pomočjo ultrazvočnega doplerskega detektorja in elektronskega oscilografa, medtem ko smo krčne žile ugotavljali s kliničnim pregledom.**Rezultati.** Periferno arterijsko okluzivno bolezen smo diagnosticirali pri 26% diabetikov in pri 8,7% preiskovancev kontrolne skupine. Razlika je statistično pomembna ( $p < 0,001$ ). Mediokalcinozo na arterijah spodnjih udov smo ugotovili pri 8,7% diabetikov in pri 3,6% preiskovancev kontrolne skupine ( $p < 0,05$ ). 70,3% diabetikov in 68% preiskovancev kontrolne skupine je imelo krčne žile na spodnjih udih. Razlika v prevalenci krčnih žil in kroničnega venskega popuščanja med testno in kontrolno skupino ni bila statistično pomembna.**Zaključki.** Raziskava je pokazala, da je periferna arterijska okluzivna bolezen pogosta pri preiskovancih z diabetesom. Ugotavljanje dejavnikov tveganja za aterosklerozo in zgodnja diagnoza periferne arterijske okluzivne bolezni pri diabetikih sta upravičena s ciljem preprečevanja aterosklerotičnih zapletov.

### Uvod

Sladkorna bolezen je najpogostejša endokrina bolezen, ki kot samostojen dejavnik tveganja za aterosklerozo približno podvojuje umrljivost zaradi kardiovaskularnih bolezni. Na podlagi skupne analize podatkov večjega števila raziskav sta pri

**Key words:** *diabetes mellitus; peripheral arterial occlusive disease; high systolic pressure; varicose veins; lower limbs***Abstract** – Background. Diabetes mellitus is an independent risk factor which increase cardiovascular morbidity and mortality by 1.5–3 times. The aim of this study was to determine the difference in the frequency of peripheral arterial occlusive disease, mediocalcinosis of the lower limbs and varicose veins between diabetic patients and healthy subjects.**Patients and methods.** The test group included 138 diabetic patients, 60 males and 78 females, aged between 23 and 88. The control group consisted of 138 patients without diabetes, who were comparable to the test group by age, sex, and profession. Peripheral arterial occlusive disease and mediocalcinosis were diagnosed in the lower extremities by means Doppler ultrasound and electronic oscillography. Varicose veins were diagnosed clinically.**Results.** Peripheral arterial occlusive disease was diagnosed in 26% of patients with diabetes mellitus, and in 8.7% of the control group. The difference is statistically significant ( $p < 0.001$ ). Mediocalcinosis of the lower limbs was diagnosed with 8.7% of the diabetic patients and 3.6% of healthy controls ( $p < 0.05$ ). 70.3% patients in the diabetic group and 68% patients in the control group had varicose veins of the lower limbs. This difference is not statistically significant, as the differences did not appear at all stages of chronic venous insufficiency.**Conclusions.** Our study has demonstrated that peripheral arterial occlusive disease is frequently present in diabetes mellitus. We are certainly justified in determining the presence of other risk factors in diabetes with the aim of early prevention and therapy.

diabetikih incidenca in prevalenca srčno-žilnih zapletov 1,5- do 3-krat večja kot v splošni populaciji (1–3). Večjo umrljivost za srčno-žilnimi vzroki pri diabetikih razlagamo z večjim številom dejavnikov tveganja za aterosklerozo (sindrom inzulinske odpornosti) in z zmanjšano gostoto heparansulfat-proteoglikana, ki je vzrok za proteinurijo in obširno okvaro v

področju mikro- in makroobtoka (4). Periferna arterijska okluzivna bolezen (PAOB) in mediokalcinoza ali medioskleroza sta boleznii, ki se pogosto kombinirata pri eni osebi, obstajajo pa tudi primeri medioskleroze visoke stopnje brez aterosklerotičnih sprememb na intimi iste arterije. Obstajajo mnenja, da so varice ali krčne žile pogostejše pri sladkornih bolnikih in osebah s PAOB v primerjavi z zdravimi osebami in preiskovanci s hemodinamsko neoporečnimi arterijami (5, 6).

Cilj naše raziskave je ugotoviti razliko v prevalenci PAOB, mediokalcinoze na arterijah spodnjih udov in krčnih žil med sladkornimi bolniki in zdravimi preiskovanci.

## Preiskovanci in metode

Raziskava je zajela 138 diabetikov med 23. in 88. letom starosti, povprečna starost je bila 62 let, od tega je bilo 60 moških in 78 žensk. Od 163 registriranih in pisno klicanih bolnikov (občina Metlika ima 8300 prebivalcev, diabetiki so registrirani v antidiabetičnem dispanzerju v Novem mestu) se je na pregled odzvalo 138 preiskovancev. Od 138 pregledanih sladkornih bolnikov jih ima 19 ali 13,8% inzulinsko odvisni diabetes.

Uporabili smo metodo vzporejanja vezanih parov, tako da je v kontrolni skupini bilo tudi 138 preiskovancev. Vsakemu diabetiku smo našli njegov par, najbližjega sosedo po mestu bivanja približno iste starosti ( $\pm 1$  leto), spolu in po možnosti z enakim poklicem. Skupini sta bili primerljivi po starosti, spolu in zahtevnosti poklica oziroma na poklic vezani telesni dejavnosti. V kontrolno skupino je bila oseba uvrščena, če so bile vrednosti glukoze v krvi na tešče 5,6 mmol/L ali nižje.

PAOB na spodnjih udih smo diagnosticirali z merjenjem sistoličnega krvnega tlaka s pomočjo ultrazvočnega doplerskega detektorja. Sistolični tlak na nadlahti smo merili s pomočjo živosrebrnega tlakomera po Riva-Rocciju, medtem ko smo tlak na arterijah stopala merili s pomočjo ultrazvočnega doplerskega detektorja v mirovanju in minuto po obremenitvi. Obremenitev z dviganjem na prste stopala smo standardizirali s 30 dvigi v eni minuti, pri čemer je bila višina pete ob dvigu najmanj 5 cm. Za patološko vrednost pri PAOB smo imeli vrednost gleženjskega indeksa  $\leq 0,9$  (7).

Za patološko vrednost, čezmerno zvišani krvni tlak na arterijah stopala ali mediokalcinozo smo imeli vrednost sistoličnega tlaka, izmerjenega v mirovanju nad a. dorsalis pedis in (ali) a. tibialis posterior desne ali leve noge, ki je za najmanj 50 mm Hg (6,7 kPa) višji od sistoličnega tlaka na nadlahti, ki smo ga izmerili tudi v mirovanju (8). Mediokalcinozo torej opredeljuje sistolični tlak v višini gležnja, ki je 50 mm Hg večji kot na nadlahti oziroma gleženjski indeks, ki je večji od 1,3. Pogoji za korektno merjenje je tudi, da ni edema stopala kot tudi ne hiperkeratotičnih sprememb na koži. PAOB na spodnjih udih pri preiskovancih z visokim sistoličnim tlakom smo diagnosticirali s pomočjo elektronskega oscilografa »Pulsorette S 3300« (Rose KG, Trier, Nemčija) z beleženjem utripa v mirovanju in minuto po obremenitvi. Za patološko vrednost, arterijsko okluzivno bolezen, smo imeli razliko v oscilometrijskem indeksu (desno-levo), večjo od 30%, in če je čas pojavljanja vrha oscilografske krivulje nastopil po 0,25 sekunde (9). Pri preiskovancih z mediokalcinozo smo dodatno, s pomočjo akralne oscilografije, poleg časa pojavljanja oscilografske krivulje vrednotili tudi njeno obliko. Registracijo akralnega oscilograma smo opravili s pomočjo pletizmografa (EC-5R plethysmograph, Hokanson, ZDA), ki omogoča še posnemanje akralnega oscilograma. Normalna oscilografska krivulja, ki dosega višino 2–4 cm, ima strmi ascendentni krak in oster vrh z jasno izraženim dikrotnim valom v descendentnem delu krivulje. Za patološko vrednost smo imeli čas pojavljanja vrha oscilografske krivulje, ki je nastopil po 0,25 sekunde od začetka ascendentnega dela krivulje. Krivulja je bila ob tem brez dikro-

tije s spremenjeno obliko (aplanirana, integrirajoča ali anarhična). Poleg znižanih amplitud smo torej pri obojestransko prisotni PAOB ugotavljali patološko obliko oscilografske krivulje in zaznali, tj. več kot 0,25 sekunde trajajoče pojavljanje vrha oscilografske krivulje (9).

Za varice smo imeli cilindrične ali ampularne razširitve ven v povirju vene safene magne in parve (trunkusne varice), nju-nih številnih stranskih vej (retikularne varice) ter zbirnih ven in venul kože in podkožja (metličaste varice ali teleangiektazije).

Za raziskovanje bolezenskih sprememb na venskem sistemu spodnjih udov smo uporabili klasifikacijo CEAP. Omenjena klasifikacija vključuje klinični (C), etiološki (E), anatomske (A) in patofiziološki (P) vidik opredelitve kronične venske odpovedi. Klinični del klasifikacije temelji na kliničnih znakih kronične venske bolezni in zajema sedem razredov (10): 0 = ni vidnih ali tipljivih znakov venske bolezni, 1 = teleangiektazije ali retikularne varice, 2 = krčne žile (varice), 3 = oteklina, 4 = kožne spremembe (hiperpigmentacija, lipodermatoskleroza), 5 = kožne spremembe, opisane pri razredu 4, in zaceljena venska razjeda in 6 = prej omenjene kožne spremembe in aktivna venska razjeda.

S pomočjo testa hi-kvadrat smo določili značilnost razlike v prevalenci periferne arterijske okluzivne bolezni, visokih sistoličnih tlakov na arterijah stopala in krčnih žil med skupino sladkornih bolnikov in zdravih preiskovancev.

## Rezultati

Pogostnost pojavljanja periferne arterijske okluzivne bolezni, mediokalcinoze in krčnih žil pri diabetikih in kontrolni skupini je prikazana v razpredelnici 1.

Razpr. 1. *Prevalenca periferne arterijske okluzivne bolezni (PAOB), mediokalcinoze in kroničnega venskega popuščanja (KVP) pri diabetikih in kontrolni skupini.*

Table 1. *Prevalence of peripheral arterial occlusive disease (PAOD), mediocalcinosis and chronic venous insufficiency (CVI) in diabetic and control group.*

| Bolezensko stanje<br>Pathological state                                  | Diabetiki<br>Diabetic group<br>N = 138 |      | Kontrolna skupina<br>Control group<br>N = 138 |      |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------|-----------------------------------------------|------|
|                                                                          | Število<br>Number                      | %    | Število<br>Number                             | %    |
| PAOB                                                                     |                                        |      |                                               |      |
| PAOD                                                                     | 36                                     | 26   | 12                                            | 8,7  |
| Mediokalcinoza<br>Mediocalcinosis                                        | 12                                     | 8,7  | 5                                             | 3,6  |
| Brez varic, stadij 0<br>No varicose veins, stage 0                       | 41                                     | 29,7 | 43                                            | 31,2 |
| Metličaste ali retikularne, stadij 1<br>Branched or reticulated, stage 1 | 30                                     | 21,7 | 31                                            | 22,5 |
| Trunkusne varice, stadij 2<br>Truncated varices, stage 2                 | 36                                     | 26,2 | 37                                            | 26,8 |
| Oteklina, stadij 3<br>Oedema, stage 3                                    | 20                                     | 14,5 | 19                                            | 13,8 |
| Lipodermatoskleroza, stadij 4<br>Lipodermatosclerosis, stage 4           | 8                                      | 5,8  | 6                                             | 4,3  |
| Zaceljena venska razjeda, stadij 5<br>Healed venous ulcer, stage 5       | 1                                      | 0,7  | 1                                             | 0,7  |
| Aktivna venska razjeda, stadij 6<br>Active venous ulcer, stage 6         | 2                                      | 1,4  | 1                                             | 0,7  |

Periferno arterijsko okluzivno bolezen (PAOB) smo ugotovili pri 36 (26%) bolnikih v diabetični skupini in pri 12 (8,7%) preiskovancih v kontrolni skupini. Razlika je statistično pomembna ( $p < 0,001$ ). 71% bolnikov s PAOB ima krčne žile,

medtem ko smo varice ugotovili pri 72% varovancev z zdravimi arterijami. Razlika ni statistično pomembna. Visoke sistolične tlake na arterijah spodnjih udov smo ugotovili pri 7 (11,7%) moških in 5 (6,4%) ženskah z diabetesom, medtem ko so visoke sistolične tlake imeli 4 (6,7%) moški in 1 (1,3%) ženska v kontrolni skupini. Pri diabetikih smo v primerjavi s kontrolno skupino našli pomembno večje število preiskovancev z visokim sistoličnim tlakom na spodnjih udih ( $p < 0,05$ ). Pri 20% diabetikov z visokim sistoličnim tlakom na spodnjih udih smo hkrati ugotovili PAOB.

70,3% diabetikov in 68% varovancev kontrolne skupine ima krčne žile na spodnjih udih. Ta razlika ni statistično pomembna, ravno tako ni razlike v prevalenci vseh stadijev kroničnega venskega popuščanja med diabetiki in kontrolno skupino.

## Razpravljanje

Rezultati naše raziskave kažejo pomembno večjo pogostnost PAOB pri diabetikih, v primerjavi s kontrolno skupino, pri čemer se to dejstvo ujema z izsledki drugih epidemioloških raziskav (1–3). To razlagamo z dejstvom, da je diabetes melitus pomemben, neodvisen dejavnik tveganja, ki združen z drugimi dejavniki, pospešuje razvoj mikro- in makroangiopatije. Z ozirom na pomembno prevalenco aterosklerotičnih zapletov pri sladkornih bolnikih je upravičeno ugotavljanje in skrbno zdravljenje dejavnikov tveganja za aterosklerozo ter zgodnja diagnoza PAOB pri diabetikih s ciljem preprečevati aterosklerotične zaplete. V diabetični in kontrolni skupini smo ugotovili veliko prevalenco krčnih žil in kroničnega venskega popuščanja. Pri tem je potrebno poudariti, da je v testni in kontrolni skupini velik odstotek oseb, starejših od 60 let. Starost pa je pomemben dejavnik tveganja za vse kronične bolezni, tako tudi za nastanek krčnih žil. Preiskovanci obeh skupin s klinično pomembnimi in bolezenskimi krčnimi žilami (stadij 3, 4, 5 in 6) imajo zaplete pogostejše (globoka venska tromboza, težja oblika kroničnega venskega popuščanja) kot varovanci s klinično nepomembnimi varicami. Hkrati nismo ugotovili pomembno večjega števila krčnih žil in kroničnega venskega popuščanja pri diabetikih in bolnikih s PAOB. Nekateri avtorji so ugotovili večjo prevalenco patoloških stanj venskega obtoka pri diabetikih in pri bolnikih s PAOB (5, 6, 11). Ti nastanek aterosklerotične venopatije pri PAOB utemeljujejo z zmanjšano oskrbo sosednjih ven s kisikom in hranljivimi snovmi, kar pripelje do tromboze, poškodbe venskega zida in insuficience venske zaklopke. Zaradi arterijske stenoze in širjenja kolateralnega krvotoka in venul hkrati slabi mehanizem zmanjšanja arterijsko-venske razlike (»vis a tergo«) in zaradi ishemije mišic krače slabi učinek mišične tlačilke. V resnici pa ta povezava ni dokazana. To potrjujejo tudi naši rezultati. Gre za naključna opažanja posameznih avtorjev, pri katerih so na prisotnost ali odsotnost varic poleg arterijske okluzivne bolezni najverjetneje vplivale še druge spremenljivke, kot so dednost, starost, spol, ortostaza, plosko stopalo itd. Aterosklerotska venopatija, tj. varica, povzročena z aterosklerotsko stenozo arterije, je relativno redka. Drugi dejavniki tveganja za nastanek varic pri opazovani in kontrolni skupini, ki so veliko pogostejši, nadomestijo učinek PAOB kot dejavnika tveganja za nastanek krčnih žil in kroničnega venskega popuščanja.

Dosedanje raziskave so potrdile, da sistolični krvni tlak, izmerjen nad a. dorsalis pedis ali a. tibialis posterior, ki je za 50 mm Hg višji od krvnega tlaka nad a. brachialis, potrjuje diagnozo mediokalcinoze (8). Glede na to, da v naši raziskavi nismo rentgenološko (difuzno kopičenje apnastih snovi v linearni in prstanasti obliki na arteriji) potrdili diagnoze mediokalcinoze, smo vrednosti sistoličnega krvnega tlaka nad arterijami spodnjih udov, višje za 50 mm Hg od tlakov nad a. brachialis, uvrstili v skupino visoki sistolični tlaki.

Z našo raziskavo smo potrdili, da so visoki sistolični tlaki nad arterijami spodnjih udov sorazmerno pogosti pri ženskih in moških diabetikih ter starejših moških brez sladkorne bolezni.

Avtorji trdijo, da je mediokalcinoza za diabetes tipična, ne pa tudi specifična patološka sprememba, ker podobne poapnitve tunike medije najdemo tudi pri bolnikih na hemodializi. Medtem ko je pri diabetesu za poapnitev tunike medije odgovorna hiperglikemija, se pri uremičnih bolnikih kot dejavnik za razvoj bolezni omenjajo vrednosti parathormona in zvišane vrednosti kalcija in fosfata (12, 13). Kot možni etiološki dejavniki se navajajo še protin, hipertenzija in nekatere oblike kolagenoz ter stanja po simpatektomiji (12, 14). V naši raziskavi so bili vsi varovanci kontrolne skupine z visokim sistoličnim tlakom na nogah hipertonični, starejši od 65 let. Za dokaz, da je hipertenzija dejavnik tveganja za mediosklerozo, bi bila potrebna prospektivna epidemiološka raziskava, ki bi v določenem obdobju spremljala hipertonične brez arterijske kalcifikacije (normalni krvni tlaki na nogah) in testirala razliko v incidenci mediokalcinoze med hipertonični in preiskovanci z normalnim krvnim tlakom.

V raziskavi smo pri 20% varovancev s pomočjo elektronske oscilografije diagnosticirali hkrati pojavljanje visokega krvnega tlaka in arterijske okluzivne bolezni. Zaradi tega se nam zdi pomembno omeniti fenomen psevdohipertonije, nerealno izmerjenega visokega krvnega tlaka nad arterijami spodnjih udov pri mediokalcinozi, ki je višji od krvnega tlaka nad arterijami rok, ob hkratnem pojavljanju periferne arterijske okluzivne bolezni. Treba je poudariti, da je zvišan sistolični tlak pri mediokalcinozi lažen in nastane zaradi slabe stisljivosti okorelih arterij. V tem primeru mikromanometrija (nizki sistolični tlaki) in akralna oscilografija (patološki oscilogram) pojasnita nerealno visoke vrednosti sistoličnega tlaka, izmerjenega s pomočjo ultrazvočne doplerske metode zaradi medioskleroze, ob hkratnem obstoju hemodinamsko aktivne stenoze na istem žilnem segmentu (12). Zdravnik ne sme zavreči diagnoze arterijske okluzivne bolezni (ob jasni klinični sliki) zato, ker je s posredno metodo izmeril zvišani ali normalni tlak na spodnjem udju.

## Literatura

1. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46–51.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 434–44.
3. Widmer LK, Stahelin HB, Nissen C, Da Silva A. Venen-Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Bern-Stuttgart-Wien: H. Huber Verlag, 1981: 181–203.
4. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K et al. Microalbuminuria. *Diabetes Care* 1992; 15: 1181–91.
5. Emter M, Schaper C, Alexander K. Koinzidenz von arterieller Verschlusskrankheit und chronischer Venensuffizienz. *Phlebol Protokoll* 1990; 19: 215–22.
6. Grossman K, Lauten A. Zur Koinzidenz von Arteriosclerosis obliterans und der Venenerkrankungen. *Ber Ges Inn Med* 1978; 11: 131–3.
7. Mahler F. Systolische Druckmessung nach Belastung. In: Kriessmann A, Bollinger A, Keller M eds. *Praxis der Doppler Sonographie*. Stuttgart-New York: G. Thieme Verlag, 1982: 32–9.
8. Janka HU, Stadle E, Albert ED, Scholz S, Mehnert H. Mediasklerose bei Diabetiker – eine Sonderform der Makroangiopathie. *Vasa* 1980; 9: 281–5.
9. Kappert A. *Lehrbuch und Atlas der Angiologie*. 9. erweiterte Auflage. Bern-Stuttgart-Wien: H. Huber Verlag, 1979: 74–81.
10. Poredos P. Klasifikacija kroničnega venskega popuščanja (KVP). *Krinski rehabilitacijski dnevi* 2002; 8: 28–33.
11. Shobinger R. Die arteriosklerotische Venopathie. *Zbl Phlebologie* 1965; 4: 101–5.
12. Bollinger A. *Funktionelle Angiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1979: 84–7.
13. Marosi L, Ehringer H, Minar E et al. Mediasklerose bei Dialysepatienten und nieren transplantierten Patienten. *Vasa* 1983; 12: 103–8.
14. Goebel FD, Füessl HS. Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1983; 24: 347–50.