

Anna Korzon-Burakowska

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego
i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego w Gdańsku

Bóle nóg u chorych na cukrzycę

Lower extremities pain in patients with diabetes

STRESZCZENIE

Jedną z najczęstszych dolegliwości, na które skarżą się pacjenci z cukrzycą zgłaszający się do swojego lekarza rodzinnego, są bóle nóg. W bardzo wielu przypadkach wszelkie dolegliwości bólowe nóg u pacjentów z cukrzycą są rutynowo przypisywane niedokrwieniu i w ten sposób leczone, tymczasem przyczyn może być wiele. Zmiany zwyrodnieniowe, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) czy napady dny moczanowej mogą — podobnie jak w ogólnej populacji — występować również u chorych na cukrzycę. W rozpoznaniu różnicowym należy jednak uwzględnić przede wszystkim bóle związane z polineuropatią cukrzycową, które mają pewne charakterystyczne cechy pozwalające odróżnić je od dolegliwości na tle niedokrwienia kończyn. Właściwa diagnoza pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 156–163

słowa kluczowe: cukrzyca, bóle nóg, polineuropatia cukrzycowa, niedokrwienie kończyn dolnych

ABSTRACT

Lower extremities pain is one of the common complains in patients with diabetes. Routinely ischemia is thought to be responsible and accordingly drugs improving blood flow are prescribed while causes can be various and multiple. Rheumatoid arthritis or gout may affect people with diabetes as well as general population. Differential diagnosis should however always comprise diabetic polyneuropathy. Neuropathic pain in patients with diabetes has characteristic features which very often allow to differentiate it from the pain of leg ischemia and to initiate proper treatment.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 156–163

key words: diabetes mellitus, leg pain, diabetic polyneuropathy, leg ischemia

Jak przewidują światowe prognozy, populacja chorych na cukrzycę będzie w najbliższych latach wzrastać [1], co oznacza, że zwiększy się również liczba pacjentów z tym schorzeniem pozostających

pod opieką lekarza rodzinnego. Ponieważ metody terapii cukrzycy są ciągle doskonalsze, z mniejszą częstością pojawiają się powikłania ostre tej choroby, wzrasta natomiast występowanie przewlekłych powikłań cukrzy-

Adres do korespondencji:

lek. Anna Korzon-Burakowska
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego
i Diabetologii GUMed
ul. Dębinki 7c
80–211 Gdańsk
e-mail: akorzon@wp.pl

cy. Chorzy zgłaszać się będą do lekarza nie tylko w celu modyfikacji leczenia, ale również z powodu dolegliwości będących między innymi skutkiem tych powikłań. Skarg chorego nie należy automatycznie wiązać bezpośrednio z cukrzycą — jak to się często dzieje — lecz należy przeprowadzić rzetelne postępowanie różnicujące. Do najczęściej zgłaszanych przez chorego dolegliwości, z których powodu odwiedza on swojego lekarza, są bóle kończyn dolnych. W bardzo wielu przypadkach wszelkie dolegliwości bólowe nóg u pacjentów z cukrzycą rutynowo przypisuje się niedokrwieniu i w ten sposób leczy, tymczasem przyczyn może być wiele (tab. 1).

Poszukując przyczyny dolegliwości bólowych kończyn dolnych, należy zwrócić uwagę przede wszystkim na charakter bólu — czy jest on ostry czy tępy, czy pojawia się nagle czy jest stały, czy występuje w spoczynku czy też nasila się w czasie chodzenia, czy towarzyszą mu inne objawy, takie jak na przykład obrzęk, zaczerwienienie, lokalny wzrost ucieplenia.

Poniżej omówione zostaną najczęściej występujące schorzenia.

ZMIANY ZWYRODNIENIOWE STAWÓW

Schorzenie to polega na powstaniu zmian degeneracyjnych w stawach — zaburzenia

mechaniczne prowadzą do niszczenia struktur kostnych i chrzęstnych. Klinicznie objawia się to bólem najczęściej pojawiającym się w wyniku obciążenia zajętego stawu w czasie ruchu, a także w pozycji stojącej. Oszczędzanie zmienionego chorobowo stawu może skutkować zanikami mięśniowymi w jego okolicy. Nie istnieją żadne badania laboratoryjne pozwalające potwierdzić powyższe rozpoznanie, dlatego w diagnostyce pomocne jest wykonanie radiogramów [2]. Zmiany zwyrodnieniowe stawów u chorych na cukrzycę zwłaszcza typu 2 mogą występować częściej niż w ogólnej populacji, co ma związek z obserwowaną w tej grupie pacjentów otyłością.

W przypadkach, kiedy dolegliwości dotyczą jednego stawu, u chorych na cukrzycę po wykluczeniu urazu oraz bakteryjnego stanu zapalnego należy przede wszystkim wziąć pod uwagę **dnę moczaniową**. Ostry napad dny moczaniowej charakteryzuje się silnym bólem, zaczerwienieniem i obrzękiem zajętego stawu — najczęściej dotyczy stawów śródstopno-palcowych stopy (klasycznie zajęty jest pierwszy z tych stawów). Trzeba pamiętać, że w takich sytuacjach prawidłowe stężenie kwasu moczowego we krwi nie wyklucza rozpoznania. Może pojawić się

Tabela 1

Najważniejsze przyczyny bólów nóg u chorych na cukrzycę

Mięśniowo-szkieletowe	Naczyniowe
Kurcze mięśni	Żyłaki i niewydolność żylna
Zespoły cieśni	Zamknięcie naczyń (niedokrwienie)
Złamania patologiczne	Zapalenie żyły
Reumatoidalne zapalenie stawów	Metaboliczne
Zmiany zwyrodnieniowe	Dna moczaniowa
Urazowe	Zapalne
Skręcenia	Infekcyjne zapalenie stawów
Złamania	Zapalenie kości, tkanek miękkich
Krwiaki	Bóle przeniesione
Nowotworowe	Zmiany w obrębie kręgosłupa
Pierwotne i przerzutowe guzy kości	
Neurologiczne	

gorączka, a także podwyższone leukocytoza i OB, co wymaga różnicowania z bakteryjnym stanem zapalnym. W wątpliwych przypadkach konieczne może być wykonanie badania płynu stawowego na obecność kryształów moczanu sodu i badanie mikrobiologiczne. W terapii istotną rolę odgrywa dieta oraz leki obniżające stężenie kwasu moczowego w okresie międzynaпадowym, a w zaostrzeniach stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne.

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Choroba o podłożu autoimmunologicznym w swojej klasycznej formie objawia się bólem i obrzękiem drobnych stawów stóp i rąk, pacjenci często skarżą się również na uczucie porannej sztywności stawów trwającej czasem do kilku godzin. Dotyczy częściej kobiet niż mężczyzn w wieku 40–60 lat. Kryteria diagnostyczne reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) obejmują:

- sztywność poranną stawów trwającą > 1 godziny w ciągu co najmniej 6 tygodni;
- stan zapalny stawów i obrzęk tkanek miękkich 3 z 14 stawów przez co najmniej 6 tygodni;
- stan zapalny stawów dłoni przez co najmniej 6 tygodni;
- symetryczny stan zapalny stawów przez co najmniej 6 tygodni;
- obecność podskórnych guzków;
- obecność czynnika reumatoidalnego;
- zmiany radiologiczne wykazujące obecność nadżerek kostnych.

Cztery pierwsze kryteria kliniczne powinny trwać co najmniej 6 tygodni, a dla postawienia pewnego rozpoznania RZS muszą być spełnione cztery z powyższych siedmiu kryteriów.

W postępowaniu terapeutycznym ważne jest wczesne wdrożenie leczenia modyfikującego przebieg choroby, jak na przykład metotreksatem, aby zapobiec nieodwracalnym zniekształceniom stawów, sterydy podaje się raczej dostawowo, a nie ogólnie, zwłaszcza



Rycina 1. Wygląd stawów w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) — ze zbiorów dr Ż. Smoleńskiej — za zgodą

u chorych z cukrzycą, chociaż praktyka kliniczna wskazuje, że nawet miejscowe zastosowanie steroidów może prowadzić do znacznego, przemijającego wzrostu glikemii.

Wygląd stóp u chorych na RZS w stadium zaawansowanym przedstawia rycina 1.

Doniesienia dotyczące związku i częstszego występowania RZS u chorych na cukrzycę są jak dotychczas sprzeczne [3, 4].

NIEWYDOLNOŚĆ ŻYLNIA

Zwykle pojawia się w sytuacji, kiedy uszkodzeniu ulegają zastawki żyłne i krew w krążeniu żylnym się cofa, uszkadzając ściany naczyń. Pacjenci najczęściej skarżą się na obrzęki podudzi, uczucie ciężkości nóg, ból i zmęczenie kończyn w trakcie chodzenia. Ulgę przynosi uniesienie na chwilę kończyn powyżej poziomu serca. W badaniu przedmiotowym często zaobserwować można zmiany troficzne i przebarwienia skóry podudzia, jak również w skrajnych przypadkach trudno gojące się owrzodzenia. Należy wspomnieć, że niewydolności żyłnej nie zawsze towarzyszą widoczne żylakowato poszerzone naczynia. Zapalenie żył głębokich objawia się również bólem i obrzękiem, któremu towarzyszą objawy stanu zapalnego — zaczerwienienie i wzrost ucieplenia podudzia, chociaż wartość tych objawów w procesie rozpoznania nie jest duża [5]. Najczęściej stosowanym badaniem pomocniczym w diagnostyce jest ultrasonografia dopplerowska układu żylnego.

Diagnostując ból kończyn dolnych u chorych na cukrzycę, nie można zapomnieć o dwóch najważniejszych przyczynach, do których niewątpliwie należą neuropatia i niedokrwienie.

NIEDOKRWIENIE

Badania epidemiologiczne podają, że niedokrwienie kończyn dolnych może dotyczyć nawet 55% chorych [6]. Chorzy z tym powikłaniem skarżą się zwykle na bóle nóg typowo nasilające się podczas chodzenia i ustępujące po odpoczynku (tzw. chromanie przestankowe). Bóle te mogą mieć charakter kurczów. Pacjenci zgłaszają również uczucie ziębnięcia kończyn. Ponieważ jednak u wielu osób z cukrzycą współistnieje neuropatia, dolegliwości te mogą być mniej wyraźne, czasem — pomimo znacznego przewężenia światła naczyń na skutek miażdżycy — dolegliwości nie występują wcale. W przypadku bólów spoczynkowych występujących w fazie krytycznego niedokrwienia cechą charakterystyczną jest ich zmniejszenie po opuszczeniu kończyny. Niedokrwieniu kończyn dolnych towarzyszyć mogą objawy neurologiczne oraz dławicy piersiowej, sugerujące współistnienie zmian w tętnicach doprowadzających krew do mózgu i w naczyniach wieńcowych. W badaniu przedmiotowym u chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych stwierdza się brak tętna na tętnicach obwodowych. Skóra kończyny jest cienka, blada, z obszarami czerwonych przebarwień (mogących przypominać stan zapalny), u mężczyzn brak jest również owłosienia na skórze stóp. Ewentualne zmiany pod postacią owrzodzeń lub martwicy lokalizują się w dystalnych okolicach stopy lub na jej brzegach. Uciśnięcie płytki paznokciowej powoduje zblednięcie skóry, a powrót do prawidłowego zabarwienia trwa znacznie dłużej niż u osób bez niedokrwienia. W przypadku niedokrwienia kończyn dolnych pojawia się także charakterystyczny objaw blednięcia stóp po trwającym około 2 minut uniesieniu kończyny i nasilonego za-

czervenienia po jej opuszczeniu. Zjawisko to pozwala często różnicować niedokrwienie z zaczerwienieniem wynikającym z infekcji, które nie ulega zmianom w zależności od ułożenia kończyny. U pacjentów z podejrzeniem niedokrwienia kończyny można oznaczyć również wskaźnik kostka–ramię, używając w tym celu małej sondy dopplerowskiej i dzieląc wartość ciśnienia skurczowego na poziomie kostki (mankiet aparatu do mierzenia ciśnienia założony jest na podudzie) przez wartość ciśnienia skurczowego zmierzonego w sposób tradycyjny na tętnicy ramiennej. Prawidłowa wartość wskaźnika kostka–ramię mieści się w granicach 0,9–1,1 [7]. Mini-sonda dopplerowska jest urządzeniem niezbyt drogim, a badanie może być wykonane przez przeszkoloną pielęgniarkę i nie zajmuje wiele czasu. Właściwe zdiagnozowanie niedokrwienia u chorego na cukrzycę jest niezmiernie ważne, ponieważ pacjent powinien być skonsultowany przez chirurga naczyniowego celem określenia możliwości rewaskularyzacji (angioplastyki lub by-passów). Zabieg taki nie tylko przynosi ulgę w dolegliwościach, ale również zmniejsza ryzyko amputacji kończyny. Farmakoterapia jest zdecydowanie mniej skuteczna od leczenia chirurgicznego. W postępowaniu zachowawczym stosuje się prostanoidy, leki przeciwplatekcyjne, pentoksyfilinę, bufomedil, sulodeksyd.

Stopa cukrzycowa niedokrwienna przedstawiona jest na rycinie 2.



Rycina 2. Stopa cukrzycowa niedokrwienna — archiwum Gabinetu Stopy Cukrzycowej RCD w Gdańsku

NEUROPATIA

Jest to najczęstsze powikłanie cukrzycy (10–90% chorych), może przebiegać skrycie i długi czas pozostawać nierozpoznana (u 25% chorych obecne są objawy neuropatii, u 50% nieprawidłowości w badaniu neurologicznym, u 90% dodatnie wyniki badań elektrofizjologicznych) [8]. W cukrzycy typu 2 zwolnienie przewodnictwa nerwowego bywa najwcześniej stwierdzanym objawem neuropatii i często występuje już w chwili rozpoznania cukrzycy [9]. Od chwili rozpoznania przewodnictwo nerwowe ulega zwolnieniu w stałym tempie blisko 1 m/s w ciągu roku i nasilenie zaburzeń wykazuje dodatnią korelację z czasem trwania cukrzycy. Choć większość badań wykazała, że chorzy z podmiotowymi objawami neuropatii częściej mają zwolnione przewodnictwo nerwowe niż chorzy bez objawów, to jednak nie ma korelacji między tym zaburzeniem a nasileniem dolegliwości, podobnie jak nie obserwuje się zależności między nasileniem dolegliwości a wynikami badania przedmiotowego.

Dolegliwości zgłaszane przez chorych to najczęściej: parestezje (np. uczucie stąpania po kamieniach, drętwienie — wrażenie zmarzniętych, „obcych” stóp), ból (o stałym nasileniu, zwykle piekący lub rozdzierający), kurcze łydek, allodynia (przeczulica skóry w reakcji na dotyk, np. ubrania, pościeli), upośledzenie czucia położenia objawiające się niepewnym, chwiejnym chodem. Bardzo charakterystyczną cechą bólów neuropatycznych jest ich nasilenie w spoczynku, a zwłaszcza w nocy, co pozwala odróżnić je od bólów spowodowanych niedokrwieniem kończyny.

Jedną z odmian neuropatii, której towarzyszy ból, jest neuropatia proksymalna, zwana również amiotrofią udową. Występuje głównie u osób starszych, charakteryzuje się zwykle jednostronnym bólem uda lub biodra, któremu towarzyszy osłabienie i często zanik proksymalnych mięśni kończyny. Chory nierzadko wymaga pomocy przy wsta-

waniu z pozycji siedzącej. Objawy mogą utrzymywać się nawet do 2 lat, ale ten rodzaj dolegliwości zwykle ustępuje samoistnie.

Szczególną postacią bolesnej neuropatii jest tak zwane *insulin neuritis*, czyli cukrzycowe zapalenie nerwów pojawiające się u chorych wkrótce po włączeniu insuliny [10].

Do zdiagnozowania neuropatii cukrzycowej nie trzeba skomplikowanych specjalistycznych badań. Wystarczą proste przyrządy w rękach doświadczonego lekarza lub pielęgniarki. W celu rozpoznania polineuropatii cukrzycowej stosuje się badania czucia wibracji (stroik Riedla-Seiferta 128Hz), dotyku (monofilament Semmesa-Weinsteina 10 g) oraz temperatury (tip-therm), jak również badanie odruchów ścięgniętych. Trzeba jednak wspomnieć, że prawidłowy wynik badania nie wyklucza w 100% obecności neuropatii, szczególnie w sytuacji kiedy chory zgłasza typowe dolegliwości. W wielu wypadkach stopa chorego jest zniekształcona — przyjmując charakterystyczny wygląd, stwierdza się obecność tak zwanych palców młoteczkowatych (ryc. 3).

U niektórych chorych ubytkom czucia może towarzyszyć znaczne osłabienie dystalnych grup mięśni, uniemożliwiające stanie na palcach stóp lub piętach.

Eliminowanie bólu u chorych z neuropatią jest niezwykle istotne, ponieważ są to dolegliwości niekiedy bardzo nasilone, zaburzające nocny odpoczynek i mogące prowadzić do rozwoju ciężkiej depresji. W leczeniu ob-



Rycina 3. Stopa cukrzycowa neuropatyczna — archiwum Gabinetu Stopy Cukrzycowej RCD w Gdańsku

jawowym stosuje się leczenie „stopniowane”, rozpoczynając od klasycznych leków przeciwbólowych (np. paracetamolu, leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, tramadolu). W wielu przypadkach skuteczne bywają trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina w dawce 25–150 mg/dobę podawana na noc nawet u pacjentów bez cech depresji może przynieść znaczną poprawę w zakresie dolegliwości), leki przeciwpadaczkowe (bardzo dobre działanie przeciwbólowe mają gabapentyna w dawce 900–1800 mg/d. i pregabalina w dawce 150–600 mg/d.), agoniści układu współczulnego (klonidyna). Skuteczność poszczególnych grup leków bywa różna u poszczególnych pacjentów, czasem dla uzyskania pożądanego efektu przeciwbólowego konieczne jest zastosowanie metody prób i błędów.

Skutecznym preparatem przeciwbólowym o działaniu miejscowym jest kapsaicyna, którą uzyskuje się z pieprzu chilli [11]. Po nałożeniu preparatu należy przykryć posmarowaną powierzchnię plastikową folią. Ustąpienia dolegliwości można spodziewać się po kilku tygodniach (u niektórych osób w fazie początkowej może wystąpić zaostrzenie bólu neuropatycznego, o czym należy pacjentów uprzedzić). Preparat można wykonać samodzielnie na bazie neutralnego kremu.

W badaniach *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) i *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że dobre wyrównanie glikemii zmniejsza ryzyko wystąpienia i progresji neuropatii [12, 13]. Wybór leków o działaniu przyczynowym jest bardzo ograniczony. Badania wskazują, że kwas α -liponowy modulujący procesy oksydacyjno-redukcyjne może łagodzić dolegliwości bólowe, jednocześnie poprawiając funkcję włókien nerwowych [14, 15], należy jednak pamiętać, że nie jest to lek doraźnie usuwający ból, a uzyskanie pożądanego efektu wymaga nieco dłuższej terapii. Dobre efekty (szybsze ustąpienie dolegliwości) można uzyskać, podając preparat dożylnie, a następnie kontynuując leczenie doustnie.

Preparat ten zalecany jest przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) [16]. Drugim preparatem zalecanym przez PTD w leczeniu neuropatii cukrzycowej jest benfotiamina — rozpuszczalna w tłuszczach postać witaminy B₁ o kilkakrotnie lepszej od zwykłej tiaminy biodostępności [16].

Cechy różnicujące dolegliwości neuropatyczne od niedokrwiennych przedstawiono w tabeli 2. Należy jednak pamiętać o możliwym (i nierzadkim) współistnieniu u chorych na cukrzycę neuropatii i niedokrwienia (tzw. stopa cukrzycowa mieszana). Jak wspomniano wyżej, u pacjentów z zaawansowaną neuropatią mogą nie występować charakterystyczne dolegliwości o cechach chromania przestankowego lub mogą one być mniej wyrażone. Nie można również zapominać o innych niż cukrzyca przyczynach uszkodzenia obwodowego układu nerwowego.

Przyczyną bólów nóg mogą być **zniekształcenia stóp**, takie jak na przykład często spotykane haluksy czy płaskostopie. W takich wypadkach ulgę przynieść mogą właściwe wkładki lub ortopedyczne zabiegi korekcyjne (decyzja o takim zabiegu musi być jednak podejmowana bardzo rozważnie z uwagi na ryzyko miejscowych powikłań). Często spotykane są również tak zwane **ostrogi piętowe** — drobne wyrosła kostne dobrze widoczne na zdjęciach radiologicznych. W leczeniu przeciwbólowym zaleca się tu przede wszystkim fizykoterapię, która bywa bardzo skuteczna. Należy pamiętać o dolegliwościach spowodowanych zaburzeniami elektrolitowymi mogącymi wynikać ze stosowania diuretyków, takimi jak hipokaliemia, hiponatremia czy też niskie stężenie magnezu. Wielu chorych z cukrzycą przyjmuje również leki hipolipemizujące — jednym z objawów ubocznych tej grupy leków jest **miositis** objawiający się osłabieniem i bólem mięśni, które mogą także dotyczyć kończyn dolnych. Wykonane przy takim podejrzeniu badania labora-

Tabela 2

Różnicowanie neuropatii i niedokrwienia

	Neuropatia	Niedokrwienie
Dolegliwości bólowe	Głównie w nocy i w spoczynku	Głównie podczas chodzenia, przy krytycznym niedokrwieniu również spoczynkowe
Zaburzenia czucia w badaniu przedmiotowym	Obecne	Brak
Tętno na tętnicach grzbietowej stopy i piszczelowej tylnej	Obecne, może być wzmożone	Oslabione lub brak
Skóra stopy	Ciepła, sucha, widoczne owłosienie	Zimna, biała lub z nieregularnymi obszarami zaczerwienienia, brak owłosienia
Wskaźnik kostka–ramię	Prawidłowy lub podwyższony na skutek kalcyfikacji naczyń	Obniżony
Lokalizacja owrzodzeń (jeśli występują)	Przodostopie, grzbiet palców	Szczyty palców, brzeg stopy
Kształt stopy	Często charakterystyczny z typowymi palcami "młoteczkowatymi"	Zwykle brak charakterystycznych zniekształceń (chyba że współlistnieje neuropatia)

toryjne wykazują istotny wzrost stężenia kinazy keratynowej. Zaprzestanie podawania leków w większości wypadków powoduje ustąpienie dolegliwości i normalizację parametrów laboratoryjnych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przyczyn dolegliwości bólowych ze strony kończyn dolnych u chorych na cukrzycę

może być wiele. Niektóre z nich, tak jak neuropatia, są ściśle związane i charakterystyczne dla cukrzycy, inne mogą występować również w ogólnej populacji. Prawidłowo zebrany wywiad oraz badanie przedmiotowe pozwalają postawić właściwe rozpoznanie i wdrożyć odpowiednie leczenie.

PIŚMIENNICTWO

- Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–787.
- Kokebie R., Block J.A. Managing osteoarthritis: current and future directions. *J. Musculoskel. Med.* 2008; 28: 276–281.
- Han C., Robinson D.W., Hackett M.V., Paramore L.C., Fraeman K.H., Bala M.V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2167–2172.
- Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303–1307.
- Ramzi D.W., Leeper K.V. DVT and pulmonary embolism. Part I. Diagnosis. *Am. Fam. Physician.* 2004; 69 (12): 2829–2836.
- Boke A.M., Half J.O. A practical guide for examining and treating the diabetic foot. *Clev. Clin. J. Med.* 2002; 69: 342–349.
- Strandness D.E., Bell J.W. Peripheral vascular disease: diagnosis and evaluation using a mercury strain gauge. *Am. Surg.* 1985; 161: 1–35.
- Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am. J. Med.* 1999; 107: 17S–26S.
- Ziegler D., Cicmir I., Mayer P., Wiefels K., Gries F.A. Somatic and autonomic nerve function during the first year after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res.* 1988; 7: 123–127.
- Tesfaye S., Malik R., Harris N. i wsp. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996; 39: 329–335.

11. Rains C., Bryson H.M. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging* 1995; 7: 317–328.
12. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 977–986.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
14. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 1997; 20: 369–373.
15. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. i wsp. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–1301.
16. Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9 (supl. A): A31–A34.