



«ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ, АНГИОГЕНЕЗА И КАРДИО-ВАСКУЛЯРНОГО РИСКА В РАЗВИТИИ НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ»

Камалов Т.Т.¹ Мирзаев К.К.² Хайдаров М.О.³

Республиканский Специализированный Научно-Практический
Медицинский Центр Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х.

Туракулова, отделение диабетической стопы,

Андижанский Государственный Медицинский Институт, кафедра
хирургических болезней и гражданской обороны

Республика Узбекистан, 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека 56

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7137252>

ARTICLE INFO

Received: 27th September 2022

Accepted: 01st October 2022

Online: 03rd October 2022

KEY WORDS

синдром диабетической
стопы, кардиоваскулярные
осложнения, обзор

ABSTRACT

В данной статье авторы выполнили обзор литературы по синдрому диабетической стопы как возможному сердечно-сосудистому маркеру у больных сахарным диабетом 2 типа.

Выполненный анализ литературы показал, что «адиповаскулярная» ось может способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. У пациентов с диабетической стопой эта экспрессия «адиповаскулярной оси» при более низких уровнях адипонектина в плазме и более высоких уровнях IL-6 в плазме может быть связана с патогенезом язв стопы посредством микрососудистых и воспалительных механизмов. Эти результаты еще раз подчеркивают важность воспалительной и метаболической «среды», такой как цитокины и жировые гормоны, в осложнениях стопы у больных СД

Актуальность. Люди с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) подвержены повышенному риску многих осложнений, которые в основном связаны со сложными и взаимосвязанными механизмами, такими как гипергликемия, инсулинорезистентность, слабовыраженное воспаление и ускоренный атерогенез. [1].

Сердечно-сосудистые заболевания часто связаны с СД 2 типа и могут стать опасными для жизни, особенно коронаропатия, инсульт и сердечная недостаточность. Клиническая картина их иногда атипична и долгое время протекает бессимптомно. СД 2 типа следует рассматривать как независимый фактор сердечно-сосудистого риска. Нефропатия часто



встречается при СД 2 типа, но имеет смешанное происхождение. Сейчас это самая высокая причина терминальной стадии почечной недостаточности. Улучшение контроля обмена веществ и артериального давления, а также улучшение лечения микроальбуминурии способны замедлить течение заболевания. Тем не менее, ретинопатия, которая, как это ни парадоксально, является слабопрогрессирующей, должна быть обследована и вылечена у этих довольно старых пациентов, которые в глобальном масштабе относятся к группе высокого офтальмологического риска. Диабетическая стопа является тяжелым осложнением, вторичным по отношению к микроангиопатии, микроангиопатии и невропатии. Его можно рассматривать как суперосложнение нескольких осложнений. Его скрининг должен проводиться на регулярной основе. Некоторые виды рака можно рассматривать как возникающее осложнение СД 2 типа, а также снижение когнитивных функций, синдром апноэ во сне, расстройства настроения и нарушения костного метаболизма. Большинство осложнений сахарного диабета 2 типа можно предотвратить с помощью стратегии, сочетающей систематический скрининг и мультиинтервенционную терапию. Диабетическая стопа является тяжелым осложнением, вторичным по отношению к микроангиопатии, микроангиопатии и невропатии. Его можно рассматривать как суперосложнение нескольких осложнений [1].

В статье бразильских ученых в 2017 г был сделан обзор самых последних работ (2016 г.), в которых обсуждаются или приводятся клинические доказательства возможных общих путей, ведущих к синдрому диабетической стопы (СДС) и повышению уровня смертности: У больных СД 2 с синдромом диабетической стопы уровень смертности более чем в два раза выше, чем у больных диабетом без изъязвлений. Кроме того, 5-летняя смертность после ампутации оценивается в 39-68%, продолжительность жизни сопоставима с агрессивными формами рака или выраженной застойной сердечной недостаточностью. Большинство пациентов с диабетической язвой стопы также имеют инсулинорезистентность, центральное ожирение, дислипидемию и гипертензию, которые характеризуют метаболический синдром, который, в свою очередь, связан с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых событий. Было показано, что повышенный уровень триглицеридов является независимым фактором риска ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Кроме того, токсическое ожирение, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, активация пути полиолов, накопление конечных продуктов гликозилирования (КПГ) и повышение маркеров воспаления также связаны с диабетическими сосудистыми заболеваниями и невропатией. Гипотеза о том, что связь между СДС и повышенной смертностью отражает прогрессирование микро- и



макрососудистых осложнений, подкрепляются дополнительной связью диабетической язвы стопы (ДЯС) с почечной недостаточностью и ретинопатией [2].

По данным немецко-австрийского мультицентрического исследования в 2017 г необходимы новые концепции для предотвращения ампутаций, вызванных СДС, и снижения факторов сердечно-сосудистого риска до возникновения СДС. [3]. Поперечное исследование включало 45 722 пациента с СД1 (n DFS = 2966) и 313 264 пациента с СД2 (n DFS = 30 904). В DFS были проанализированы малые/большие ампутации. Для сравнения НБА 1С, невропатии, нефропатии, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и макрососудистых осложнений у пациентов с СДС или без него были проведены регрессионные модели. Факторы риска: возраст, пол, продолжительность диабета. У пациентов с СДС малая ампутация была зарегистрирована у 27,2% (СД1) и 25,9% (СД2), большая ампутация — у 10,2% (СД1) и 11,3% (СД2). Регрессионные модели показали, что невропатия чаще встречалась у пациентов с СДС по сравнению с пациентами без СДС (Д1Д: 70,7 против 29,8%; ДД2: 59,4% против 36,9%; оба $P < 0,0001$). Гипертензия, нефропатия, заболевание периферических сосудов, инсульт или инфаркт миокарда встречались чаще по сравнению с пациентами без СДС (все $P < 0,0001$). [3].

Цель итальянских авторов, выполнивших обзор в 2014 г — сосредоточиться на иммуновоспалительных особенностях

СДС и его возможной роли в качестве маркера сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом. эта экспрессия «адиповаскулярной оси» при более низких уровнях адипонектина в плазме и более высоких уровнях IL-6 в плазме может быть связана с патогенезом язв стопы посредством макрососудистых и воспалительных механизмов [4].

Распространенность синдрома диабетической стопы. Ежегодно в США выполняется около 82 000 ампутаций нижних конечностей, непосредственно связанных с диабетом [4]. Из этих ампутаций большинству (80%) предшествовало изъязвление стопы [5]. Язвы стопы являются наиболее частым единственным предвестником ампутации нижних конечностей у диабетиков [6]. Наличие язв стопы считается важным фактором риска заболеваемости, смертности и инвалидности, что подтверждается тем фактом, что около 80% нетравматических ампутаций вызваны наличием диабета, а 85% этих ампутаций предшествуют язвам стопы [7]. По оценкам, у 15% пациентов с диабетом во время болезни разовьется язва нижних конечностей [8].

Несколько популяционных исследований указывают на кумулятивную заболеваемость диабетическими язвами стопы от 0,5% до 3% в год [9]. Распространенность язв стопы в различных группах населения колеблется от 2% до 10% [10]. В ретроспективном когортном исследовании в США 8905 пациентов с диабетом 1 и 2 типа частота СДС составила 5,8% за период наблюдения 3 года [9].



Патогенез диабетических язв стопы сложен и многофакторен, и хорошо известно, что эти поражения редко возникают в результате одной патологии. Несколько причин работают вместе, приводя к язве стопы у пациентов с СД 2. Наиболее распространенные компоненты этого пагубного пути, которые приводят к изъязвлениям стопы, включают периферическую невропатию, деформацию стопы, аномальное давление стопы, ограничение подвижности суставов, внешнюю травму, заболевание периферических сосудов и периферический отек. Часто связанным с диабетом осложнением является невропатия, представляющая собой наиболее важную сопутствующую причину на пути к язве. Диабетическая периферическая невропатия (ДПН) представляет собой нарушение нормальной деятельности нервов по всему телу и может изменять вегетативные, моторные и сенсорные функции [11]. При сенсорной невропатии отсутствие защитной чувствительности делает стопу уязвимой к оставленным без присмотра легким травмам, вызванным избыточным давлением, механическими или термическими травмами. Согласно важному проспективному многоцентровому исследованию, сенсорная невропатия была наиболее частым компонентом причинно-следственной связи с изъязвлением у пациентов с диабетом [12 , 13]. Другие формы невропатии также могут играть роль в образовании язв стопы. Моторная невропатия изменяет биомеханику и, постепенно, анатомию стопы, вызывая деформации

стопы, ограничение подвижности суставов и изменение нагрузки на стопу. Эти нарушения могут также изменять распределение сил при ходьбе и вызывать реактивное утолщение кожи (мозоль) в местах аномальной нагрузки. Кроме того, ишемический некроз тканей под мозолью приводит к разрушению кожи и подкожной клетчатки, что приводит к нейропатической язве. Вегетативная невропатия часто приводит к изменениям текстуры и тургора кожи, таким как сухость и трещины, что создает входные ворота для бактерий.

3. Сердечно-сосудистые заболевания и смертность у больных сахарным диабетом 2 типа с СДС. Больные с СД имеют более высокую смертность по сравнению с пациентами без сахарного диабета. В нескольких исследованиях сообщалось, что показатели смертности и заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2–4 раза выше среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, чем среди лиц, не страдающих диабетом. Различные исследования также показывают, что язвы стопы у пациентов с диабетом связаны с более высокой смертностью. Фактически, диабетическая стопа является основной причиной заболеваемости у пациентов с СД 2, а уровень смертности примерно в два раза выше, чем у пациентов без изъязвления стопы [14 -16].

В исследовании [17], проведенном Pinto и соавт., эти авторы выдвинули гипотезу о том, что пациенты с СД 2 типа с СДС могут иметь худший прогноз с точки зрения более быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых повреждений и более высокой



сердечно-сосудистой заболеваемости. С этой целью авторы оценивали различия между лицами с СД 2 типа с диабетической стопой и без нее по следующим показателям: (1) профиль сердечно-сосудистого риска, (2) распространенность сердечно-сосудистой заболеваемости по данным ретроспективной оценки, (3) распространенность маркеров субклинической сердечно-сосудистой патологии. повреждение во время набора и (4) частота новых сосудистых событий при проспективном анализе. Они показали более высокую распространенность основного сердечно-сосудистого фактора риска, субклинических маркеров ССЗ, а также предшествующие и вновь возникшие сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события у больных диабетом с осложнениями на стопы. Эти результаты могут объяснить предыдущие сообщения о высокой заболеваемости и смертности у больных диабетом с ампутациями. [18 – 20]. Основной причиной смерти больных сахарным диабетом была ишемическая болезнь сердца (ИБС) [18 – 20].]. В этом исследовании авторы также сообщили о более высокой распространенности основных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гиперхолестеринемия, уровни ЛПНП в плазме > 130 мг/дл, гипертриглицеридемия и микроальбуминурия/протеинурия, у пациентов с диабетической стопой по сравнению с пациентами с диабетом без осложнений со стопой, и этот вывод согласуется с гипотезой о том, что СДС у пациентов с д СД 2 может представлять собой возможный маркер

сердечно-сосудистого риска. Они также сообщили, что пациенты с диабетической стопой чаще имели цереброваскулярные события (ТИА и ишемический инсульт) как при ретроспективной оценке (предыдущая ТИА и ишемический инсульт), так и при проспективной оценке (новая ТИА и инсульт в 5-летнем исследовании). следовать за). Наиболее распространенными подтипами инсульта были лакунарный подтип и подтип LAAS с несколько большей распространенностью лакунарного подтипа, и это открытие может указывать на роль как микрососудистых заболеваний, так и атеросклеротических макроангиопатий, детерминант сосудистой заболеваемости у пациентов с диабетической стопой. Более высокий сердечно-сосудистый риск, связанный с диабетической стопой, может быть связан с кумулятивным эффектом одного фактора риска, связанного с невропатией и ЗПА, которые являются двумя хорошо известными заболеваниями, недавно связанными с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью. [18, 19], но можно признать и другое объяснение роли микроангиопатии как детерминанты общего сосудистого риска. Тем не менее, поскольку группы, оцениваемые в этом исследовании, не начинали со сбалансированными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистыми заболеваниями, авторы не могут точно скорректировать так много других важных показателей, особенно с небольшим числом и относительно небольшим числом событий; Таким образом, наши



результаты могут только предупредить клиницистов о том, что диабетическая стопа должна вызвать жизненно важный поиск излечимых сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний.

Синдром диабетической стопы является наиболее частой причиной госпитализации больных СД 2 типа и одним из экономически наиболее тяжелых осложнений СД 2 типа. Было показано, что у людей с диабетом смертность выше, чем у людей без диабета, но профиль цереброваскулярного риска у этих пациентов полностью не изучен. Другое исследование [21] было проведено для оценки возможной роли диабетической стопы как маркера цереброваскулярного риска у пациентов с диабетом 2 типа. Авторы зарегистрировали 102 пациента с диабетом 2 типа с диабетической стопой и 123 пациента с диабетом без диабетической стопы. Статистически значимые различия обнаружены в распределении основных сердечно-сосудистых факторов риска, за исключением артериальной гипертензии. Они наблюдали более высокую распространенность предшествующих цереброваскулярных событий (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт) и частоту возникновения новых цереброваскулярных событий при 5-летнем наблюдении. Что касается клинического подтипа ишемического инсульта, классифицированного в соответствии с исследованием ORG 10172 в классификации лечения острого инсульта (TOAST) на ретроспективной и проспективной

основе, авторы наблюдали более высокую распространенность как лакунарного подтипа, так и подтипа атеросклероза крупных артерий с несколько большей распространенностью лакунарного подтипа у пациентов с диабетической стопой. Эти результаты показали худший профиль цереброваскулярного риска у пациентов с СД 2 с диабетической стопой, чем у пациентов с СД 2 без изъязвления стопы, с более высокой распространенностью сердечно-сосудистых факторов риска и анамнестических цереброваскулярных событий и частоты новых цереброваскулярных событий при 5-летнем наблюдении.

4. Сердечно-сосудистые факторы риска у больных сахарным диабетом

4.1. микроальбуминурия

Микроальбуминурия определяется по обнаружению уровня экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг в 24-часовом сборе мочи. Это до сих пор единственная аномалия почек при раннем СД 2 типа, имеющая прогностическое значение. На самом деле появление микроальбуминурии у больных СД 2 является очень важным показателем прогрессирования наиболее серьезного заболевания почек. Он представляет собой показатель сердечно-сосудистого риска у диабетиков, а также у гипертоников и населения в целом. Авторы показали значительную положительную корреляцию между некоторыми клиническими и лабораторными переменными, включая микроальбуминурию и уровни интерлейкина 6 (ИЛ-6) и резистина, которые являются адипоцитокинами,



которые могут способствовать резистентности к инсулину и развитию воспалительных реакций. [22]

4.2. Гипертония

Гипертония определяется в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 1993 года, как систолическое артериальное давление 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление 90 мм рт. ст. у субъектов, не принимающих антигипертензивные препараты. СД 2 и гипертония являются распространенными заболеваниями и представляют собой два мощных независимых фактора риска сердечно-сосудистых, почечных и атеросклеротических заболеваний. Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете 1 и 2 типа различен. Диабетическая нефропатия считается основным фактором, способствующим развитию артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1-го типа. При СД 2-го типа артериальная гипертензия чаще носит эссенциальный характер и является частью плюриметаболического синдрома на фоне резистентности к инсулину. Во всех случаях артериальная гипертензия ухудшает прогноз больных, увеличивает риск как макрососудистых, так и микрососудистых осложнений. В самом деле, в рамках диабета и гипертонии ускоряется развитие диабетической ретинопатии, нефропатии и заболевания периферических сосудов. У больных СД 2 с артериальной гипертензией снижение артериального давления помогает значительно сократить лечение сердечно-сосудистых и

почечных осложнений. Поэтому необходимо и целесообразно лечение АГ у больных сахарным диабетом, которое должно включать немедикаментозные вмешательства, медикаментозную терапию, регулярный контроль артериального давления и просветительские мероприятия. Исследование, проведенное Pinto et al. [23] У больных СД 2 с артериальной гипертензией снижение артериального давления помогает значительно сократить лечение сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Поэтому необходимо и целесообразно лечение АГ у больных СД 2, которое должно включать немедикаментозные вмешательства, медикаментозную терапию, регулярный контроль артериального давления и просветительские мероприятия.

4.3. Дислипидемия

Существует множество сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих у пациентов с СД как 1-го, так и 2-го типа. Дислипидемия является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете. Дефекты синтеза и клиренса липопротеинов плазмы относятся к наиболее частым метаболическим нарушениям, сопровождающим диабет. Диабетическая дислипидемия, характерная картина, характеризующаяся наличием низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемией и постпрандиальной липемией, которая чаще наблюдается при диабете 2 типа, является одним из нескольких факторов, способствующих ускорению



макровазкулярного заболевания у больных сахарным диабетом. Среди различных факторов, вовлеченных в развитие диабетической дислипидемии, влияние инсулина на продукцию апопротеинов печени, регуляцию липопротеинлипазы (LpL), следует учитывать действие белка-переносчика эфира холестерина (СЕТР) и периферическое действие инсулина на жировую и мышечную ткани. Таким образом, выявление и лечение дислипидемии являются двумя важными элементами междисциплинарного подхода, направленного на профилактику ишемической болезни сердца. Согласно современным рекомендациям по профилактике ишемической болезни сердца у больных СД 2 повышенный уровень холестерина ЛПНП является основной целью гиполипидемической терапии, а статины рекомендуются в качестве терапии первой линии при диабетической дислипидемии. Однако, учитывая сложность профилей дислипидемии у пациентов с СД 2, для достижения терапевтических целей часто требуется несколько препаратов. Кроме того, другие факторы риска, обычно связанные с СД 2, такие как артериальная гипертензия, гипергликемия и ожирение, следует эффективно контролировать, чтобы усилить эффект гиполипидемической терапии. В нашем недавнем исследовании мы [17, 24] показали более высокую распространенность дислипидемии у пациентов с диабетическими язвами стопы, чем у пациентов без диабетической стопы. Кроме того, мы также показали значительную положительную

корреляцию между некоторыми клиническими и лабораторными переменными, включая дислипидемию и уровни IL-6 и резистина, которые являются адипоцитокинами, которые могут способствовать резистентности к инсулину и развитию воспалительных реакций.

Маркеры воспаления и их роль в сердечно-сосудистой заболеваемости при СДС. Поскольку некоторые цитокины также продуцируются жировой тканью [25], было высказано предположение, что «адиповазкулярная» ось [26] может способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. У пациентов с диабетической стопой эта экспрессия «адиповазкулярной оси» при более низких уровнях адипонектина в плазме и более высоких уровнях IL-6 в плазме может быть связана с патогенезом язв стопы посредством микрососудистых и воспалительных механизмов. Кроме того, ожирение коррелирует с метаболическими осложнениями ожирения.

Эти результаты дополнительно подтверждают существование жирово-воспалительной сосудистой оси, строго участвующей в диабетических осложнениях, таких как СДС, благодаря тому факту, что ожирение и связанные с ним состояния, такие как диабет, являются одновременно провоспалительными и воспалительными состояниями. Уровни hs-CRP и отрицательную корреляцию между размером адипоцитов и уровнями адипонектина. Эти результаты дополнительно подтверждают существование жирово-



воспалительной сосудистой оси, строго участвующей в диабетических осложнениях, таких как СДС, благодаря тому факту, что ожирение и связанные с ним состояния, такие как диабет, являются одновременно провоспалительными и воспалительными состояниями.

Существует мало данных о роли системного воспаления у пациентов с синдромом диабетической стопы, хотя слабовыраженная иммунная активация представляет собой важный фактор риска не только развития диабета 2 типа, но и некоторых сосудистых осложнений диабета, таких как макрососудистые (инфаркт миокарда и инсульт) и микрососудистые (невропатия и нефропатия). Состояние иммунной системы может иметь значение на нескольких стадиях развития хронических ран. Иммунная активация может предшествовать возникновению диабетической язвы стопы так же, как она предшествует манифестации СД 2 типа и ИБС. Поскольку провоспалительные и противовоспалительные процессы играют решающую роль в различных фазах заживления ран,

Заключение. Таким образом, в настоящее время в диабетологии существует проблема длительного незаживления и рецидивов язвенных дефектов у пациентов с СДС, требующая разрешения..

Диабетические язвы стоп широко описаны как сосудистые осложнения СД 2, связанные с высокой степенью заболеваемости и смертности. Некоторые авторы показали более высокую распространенность серьезных, предшествующих и новых,

сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов с СД 2 с язвами стопы, чем у пациентов без этих осложнений. Это согласуется с тем фактом, что при СД 2 существует сложное взаимодействие нескольких переменных с воспалительными метаболическими нарушениями и их влиянием на сердечно-сосудистую систему, что может объяснить предыдущие сообщения о высокой заболеваемости и смертности у больных СД 2 с ампутациями. Вовлечение воспалительных маркеров, таких как уровни IL-6 в плазме и резистин, у пациентов с СД 2 подтвердило патогенетическую проблему «адиповаскулярной» оси, которая может способствовать сердечно-сосудистому риску у пациентов с СД 2 типа. У пациентов с диабетической стопой эта экспрессия «адиповаскулярной оси» при более низких уровнях адипонектина в плазме и более высоких уровнях IL-6 в плазме может быть связана с патогенезом язв стопы посредством микрососудистых и воспалительных механизмов. [4].

Кроме того, авторы наблюдали значительную отрицательную корреляцию между уровнями адипонектина в плазме и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска, такими как гипертония, дислипидемия, и клиническими переменными, указывающими на предшествующую сердечно-сосудистую заболеваемость, такую как предшествующая ТИА/инсульт, и возникшую сосудистую заболеваемость, такую как неврпатия, микроальбуминурия и ЗПА, и эти результаты также предполагают



возможную роль гипoadипонектинемии как предполагаемого маркера сердечно-сосудистой заболеваемости, как распространенной, так и случайной [27, 28 – 39].

Выводы . По данным ряда исследований, «адиповаскулярная» ось может способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. У пациентов с диабетической стопой эта экспрессия «адиповаскулярной оси» при более

низких уровнях адипонектина в плазме и более высоких уровнях IL-6 в плазме может быть связана с патогенезом язв стопы посредством микрососудистых и воспалительных механизмов. Эти результаты еще раз подчеркивают важность воспалительной и метаболической «среды», такой как цитокины и жировые гормоны, в осложнениях стопы у больных СД 2, как уже сообщалось для других сосудистых осложнений диабета. [27, 28-39].

References:

1. Jean-Louis Schlienger 1 [Type 2 diabetes complications] *Presse Med.* 2013 May;42(5):839-48. Doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.313. Epub 2013 Mar 23.
2. Isa Dietrich 1 2, Gustavo Arruda Braga 3, Fernanda Gomes de Melo 3, Ana Carolina Calmon da Costa Silva Silva 3 The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Oct 2;19(11):44. Doi: 10.1007/s11883-017-0680-z.
3. Barbara Bohn 1 2, Arthur Grünerbel 3, Marcus Altmeier 4, Carsten Giesche 5, Martin Pfeifer 6, Diabetic foot syndrome in patients with diabetes. A multicenter German/Austrian DPV analysis on 33 870 patients // *Diabetes Metab Res Rev.* 2018 Sep;34(6):e3020.doi: 10.1002/dmrr.3020. Epub 2018 Jun 1.
4. Antonino Tuttolomondo,1 Carlo Maida,1 and Antonio Pinto1 Diabetic Foot Syndrome as a Possible // Cardiovascular Marker in Diabetic Patients Ъreview Article | Open Access Volume 2015 | Article ID 268390 | <https://doi.org/10.1155/2015/268390>
5. American Diabetes Association, "Consensus development conference on diabetic foot wound care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. American Diabetes Association," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 8, pp. 1354–1360, 1999. View at:
6. R. E. Pecoraro, G. E. Reiber, and E. M. Burgess, "Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention," *Diabetes Care*, vol. 13, no. 5, pp. 513–521, 1990.
7. M. P. Khanolkar, S. C. Bain, and J. W. Stephens, "The diabetic foot," *QJM*, vol. 101, no. 9, pp. 685–695, 2008.
8. G. E. Reiber, "Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot," in *The Diabetic Foot*, J. H. Bowker and M. A. Pfeifer, Eds., pp. 13–32, Mosby, St. Louis, Mo, USA, 2001.
9. S. E. Moss, R. Klein, and B. E. K. Klein, "The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population," *Archives of Internal Medicine*, vol. 152, no. 3, pp. 610–616, 1992.
10. S. D. Ramsey, K. Newton, D. Blough et al., "Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 3, pp. 382–387, 1999.
11. C. A. Abbott, L. Vileikyte, S. Williamson, A. L. Carrington, and A. J. M. Boulton, "Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration," *Diabetes Care*, vol. 21, no. 7, pp. 1071–1075, 1998.



12. D. P. Walters, W. Gatling, M. A. Mullee, and R. D. Hill, "The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group," *Diabetic Medicine*, vol. 9, no. 4, pp. 354–358, 1992. View at:
13. P. LeQuesne, N. Parkhouse, and I. Faris, "Neuropathy," in *The Management of the Diabetic Foot*, I. Faris, Ed., p. 41, Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland, 2nd edition, 1991.
14. G. E. Reiber, D. G. Smith, L. Vileikyte et al., "Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 1, pp. 157–162, 1999.
15. R. D. Abbott, F. N. Brand, and W. B. Kannel, "Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study," *The American Journal of Medicine*, vol. 88, no. 4, pp. 376–381, 1990.
16. C. Daousi, I. A. MacFarlane, A. Woodward, T. J. Nurmikot, P. E. Bundred, and S. J. Benbow, "Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes," *Diabetic Medicine*, vol. 21, no. 9, pp. 976–982, 2004.
17. A. Pinto, A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo et al., "Cardiovascular risk profile and morbidity in subjects affected by type 2 diabetes mellitus with and without diabetic foot," *Metabolism*, vol. 57, no. 5, pp. 676–682, 2008. View at:
18. N. A. Roper, R. W. Bilous, W. F. Kelly, N. C. Unwin, and V. M. Connolly, "Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study," *British Medical Journal*, vol. 322, no. 7299, pp. 1389–1393, 2001.
19. W. B. Kannel and D. L. McGee, "Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 241, no. 19, pp. 2035–2038, 1979.
20. J. S. Rana, M. Nieuwdorp, J. W. Jukema, and J. J. P. Kastelein, "Cardiovascular metabolic syndrome—an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 9, no. 3, pp. 218–232, 2007.
21. A. Pinto, A. Tuttolomondo, D. di Raimondo et al., "Ischemic stroke in patients with diabetic foot," *International Angiology*, vol. 26, no. 3, pp. 266–269, 2007. View at:
22. A. Tuttolomondo, S. La Placa, D. Di Raimondo et al., "Adiponectin, resistin and IL-6 plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlations with clinical variables and cardiovascular co-morbidity," *Cardiovascular Diabetology*, vol. 9, article 50, 2010.
23. H. Sell and J. Eckel, "Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: in vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation?" *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 68, no. 4, pp. 378–384, 2009.
24. J.-P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu et al., "Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance," *European Cytokine Network*, vol. 17, no. 1, pp. 4–12, 2006.
25. L. K. Heilbronn and L. V. Campbell, "Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 14, no. 12, pp. 1225–1230, 2008.



26. K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita et al., "Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 20, no. 6, pp. 1595–1599, 2000.
27. M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji et al., "Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 23, no. 1, pp. 85–89, 2003.
28. R. Baratta, S. Amato, C. Degano et al., "Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 6, pp. 2665–2671, 2004.
29. R. P. F. Dullaart, R. de Vries, A. van Tol, and W. J. Sluiter, "Lower plasma adiponectin is a marker of increased intimamedia thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender," *European Journal of Endocrinology*, vol. 156, no. 3, pp. 387–394, 2007.
30. T. Nyström, A. Nygren, and Å. Sjöholm, "Increased levels of tumour necrosis factor- α (TNF- α) in patients with type II diabetes mellitus after myocardial infarction are related to endothelial dysfunction," *Clinical Science*, vol. 110, no. 6, pp. 673–681, 2006.
31. H. A. Tuttle, G. Davis-Gorman, S. Goldman, J. G. Copeland, and P. F. McDonagh, "Proinflammatory cytokines are increased in type 2 diabetic women with cardiovascular disease," *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 18, no. 6, pp. 343–351, 2004.
32. D. P. Misra, S. Das, and P. K. Sahu, "Prevalence of inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, nuclear factor- κ B, and adiponectin) in Indian patients with type 2 diabetes mellitus with and without macrovascular complications," *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, vol. 10, no. 3, pp. 209–213, 2012.
33. G. Davì, A. Tuttolomondo, F. Santilli et al., "CD40 ligand and MCP-1 as predictors of cardiovascular events in diabetic patients with stroke.," *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, vol. 16, no. 6, pp. 707–713, 2009. View at: Google Scholar
34. A. Tuttolomondo, D. di Raimondo, R. Pecoraro, V. Arnao, A. Pinto, and G. Licata, "Inflammation in ischemic stroke subtypes," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 18, no. 28, pp. 4289–4310, 2012. :
35. G. Licata, A. Tuttolomondo, S. Corrao et al., "Immunoinflammatory activation during the acute phase of lacunar and non-lacunar ischemic stroke: association with time of onset and diabetic state," *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 19, no. 3, pp. 639–646, 2006.
36. A. Albanese, A. Tuttolomondo, C. Anile et al., "Spontaneous chronic subdural hematomas in young adults with a deficiency in coagulation factor XIII. Report of three cases," *Journal of Neurosurgery*, vol. 102, no. 6, pp. 1130–1132, 2005.
37. A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, G. I. Forte et al., "Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of pro-inflammatory/anti-inflammatory and thrombotic/fibrinolytic genes in patients with acute ischemic stroke in relation to TOAST subtype," *Cytokine*, vol. 58, no. 3, pp. 398–405, 2012.
38. A. Tuttolomondo, D. di Raimondo, R. di Sciacca et al., "Arterial stiffness and ischemic stroke in subjects with and without metabolic syndrome," *Atherosclerosis*, vol. 225, no. 1, pp. 216–219, 2012.



39. A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, R. Pecoraro et al., "Immune-inflammatory markers and arterial stiffness indexes in subjects with acute ischemic stroke," *Atherosclerosis*, vol. 213, no. 1, pp. 311–318, 2010.
40. A. Pinto, A. Tuttolomondo, A. Casuccio et al., "Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf)," *Clinical Science (Lond)*, vol. 116, no. 10, pp. 781–789, 2009.
41. A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, R. Di Sciacca et al., "Fetuin-A and CD40 L plasma levels in acute ischemic stroke: differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables," *Atherosclerosis*, vol. 208, no. 1, pp. 290–296, 2010.
42. A. Strano, D. Hoppensteadt, J. M. Walenga et al., "Plasma levels of the molecular markers of coagulation and fibrinolysis in patients with peripheral arterial disease," *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 22, supplement 1, pp. 35–40, 1996. G
43. G. Crepaldi, R. Fellin, A. Calabrò et al., "Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glycosaminoglycan. Current therapeutic effects and perspectives for clinical use," *Atherosclerosis*, vol. 81, no. 3, pp. 233–243, 1990.