Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce

Kostní metabolismus, infekce a ischémie u syndromu diabetické nohy

MUDr. Robert Bém

Praha 2008

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.

Školicí pracoviště: Cenrum diabetologie
Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

Autor: MUDr. Robert Bém

Školitel: Prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.

Oponenti:
……
……
……

Autoreferát byl rozeslán dne: .....

Obhajoba se koná dne: ……. v ……. hod.
…….....
……..

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

OBSAH

1 SOUHRN DIZERTAČNÍ PRÁCE.....5

2 SUMMARY OF DISERTATION THESIS.....6

3 ÚVOD DIZERTAČNÍ PRÁCE.....7
3.1 Kostní metabolismus a Charcotova neuroosteoarthropatie
3.2 Problematika ischémie a infekce u syndromu diabetické nohy
3.3 Léčba syndromu diabetické nohy

4 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE.....12

5 METODIKA, HLAVNÍ VÝSLEDKY STUDIÍ A DISKUZE..12
5.1 Kostní metabolismus a Charcotova neuroosteoarthropatie
Studie 1: Role nazálního kalcitoninu v léčbě akutní Charcotovy neuroosteoarthropatie
Studie 2: Dlouhodobý efekt léčby nazálním kalcitoninem u pacientů s Charcotovou neuroosteoarthropatií
Studie 3: Využití kvantitativních parametrů dynamické kostní scintigrafie u pacientů s Charcotovou neuroosteoarthropatií
Studie 4: Diagnostika autonomní neuropatie pomocí spektrální analýzy variability srdeční frekvence u pacientů s Charcotovou neuroosteoarthropatií
Studie 5: Reproducibilita spektrální analýzy variability srdeční frekvence v akutním a chronickém stádiu Charcotovy neuroosteoarthropatie a její asociace s aktivitou kostní remodelace
Studie 6: Atypické lokalizace Charcotovy neuroosteoarthropatie u pacientů s diabetem
5.2 Problematika ischémie a infekce u syndromu diabetické nohy
Studie 7: Rizikové faktory obtížného hojení po nízké amputaci u pacientů se syndromem diabetické nohy se zaměřením na význam měření transkutánního kyslíku
5.3 Nové metody léčby syndromu diabetické nohy
Studie 8: Larvální terapie syndromu diabetické nohy
Studie 9: Využití řízeného lokálního podtlaku v léčbě syndromu diabetické nohy

6 ZÁVĚRY DIZERTAČNÍ PRÁCE.....28

7 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....31

8 POUŽITÁ LITERATURA.....32

9 PŘEHLED VLASTNÍCH PUBLIKACÍ.....39

1 SOUHRN DIZERTAČNÍ PRÁCE

Syndrom diabetické nohy (SDN) je jednou z nejčastějších pozdních komplikací diabetu, která nezřídka vede k amputacím dolních končetin u diabetiků a významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s diabetem. Na vzniku SDN se podílí celá řada patogenetických pochodů, k nejvýznamnějším patří ischémie a infekce. Jednou z forem SDN je Charcotova neuroosteoarthropatie (CNO), která je definována jako neinfekční destrukce kostí a kloubů na podkladě neuropatie. Téma dizertační práce bylo rozděleno do tří celků: kostní metabolismus a CNO, problematika ischémie a infekce u SDN a nové metody léčby SDN.

Problematika kostního metabolismu a CNO byla řešena v 6 studiích. První dvě randomizované studie se věnovaly efektu nazálního kalcitoninu v léčbě pacientů s CNO, který dosud nebyl zkoumán. Výsledky ukázaly, že pacienti s akutní CNO včetně pacientů s renální insuficiencí mohou profitovat z léčby nazálním kalcitoninem, který efektivně snižuje osteolýzu v akutní i chronické fázi CNO, signifikantně zkracuje dobu nezbytné imobilizace a snižuje rekurenci CNO. V třetí studii byly definovány nové kvantitativní scintigrafické parametry pro sledování aktivity CNO a potvrzena jejich dobrá korelace s ostatními ukazateli aktivity CNO. Ve čtvrté a páté studii byla ověřena reproducibilita a efektivnost spektrální analýzy variability srdeční frekvence jako nové metodiky pro diagnostiku autonomní neuropatie u CNO. Šestá studie upozornila na ojedinělé případy atypické lokalizace CNO v oblasti kolenního kloubu. **Problematika ischémie a infekce u SDN** byla řešena v 1 studii. V multivariční analýze sedmé studie jsme zjistili, že rizikové faktory obtížného hojení po nízké amputaci u pacientů se SDN jsou nízká hodnota transkutánní tenze kyslíku a elevace C-reaktivního proteinu před amputací. **Nové metody léčby SDN** byly posuzovány ve 2 studiích. Osmá studie prokázala, že larvální léčba u pacientů se SDN efektivně eliminuje většinu Gram pozitivních i negativních baktérií, včetně infekce methicilin-rezistentním Staphylococcus aureus. Devátá studie posuzující efekt léčby řízeným lokálním podtlakem u pacientů se SDN ukázala, že během doby léčby došlo k výraznému zmenšení plochy rány, k vyčištění rány a nárůstu granulací. Výsledky dizertační práce přispěly ke zlepšení diagnostiky i terapie SDN, zejména jedné z jeho forem - CNO, na podkladě znalostí patogenetických mechanismů tohoto onemocnění.

2 SUMMARY OF DISERTATION THESIS

The diabetic foot (DF) is one of the most frequent late complications of diabetes, which often leads to limb amputation and effects the quality of life in patients with diabetes. Ischaemia and infection play important role in pathogenesis of DF. One form of DF is Charcot neuroosteoarthropathy (CNO), defined as a noninfectious destruction of bones and joints in the foot due to diabetic neuropathy. The subject of the dissertation thesis was divided into 3 parts: bone metabolism and CNO, ischaemia and infection in DF and new methods in the treatment of DF.

Bone metabolism and CNO were the subject of 6 studies. First two randomized studies focused on effect of nasal calcitonin in the treatment of CNO, which was previously untested. Results showed that patiens with CNO, including patients with renal insufficiency, may benefit from nasal calcitonin, which effectively decreased osteolysis in acute and chronic phase of CNO, significantly shortened time of necessary immobilization of affected foot and decreased reccurence rate. In the third study, new quantitative scintigraphic parameters for assessment of CNO activity were defined and confirmed their satisfactory correlation with other parameters of CNO activity. In fourth and fifth study,good reproducibility was verified and efficiency of power spectral analysis of heart rate variability as a new method for diagnosis of autonomic neuropathy in patients with CNO. Sixth study refered to rare causes of atypical localization of CNO in the knee joint. **Ischaemia and infection in DF** were resolved in one study. In multivariate analysis of seventh study we approved, that risk factors for difficulty healing after minor amputation of the foot were low level of transcutaneous oxygen tension and high level of C-reactive protein before amputation. **New methods in the treatment of DF** were resolved in 2 studies. Eighth study showed that maggot debridement therapy in patients with DF effectively eliminated most of Gramm positive and negative pathogens including infection of methicilin-rezistent Staphylococcus aureus. In ninth study it was confirmed that Vaccum Assisted Closure in patient with DF significantly decreased the wound area, promoted wound cleaning and supported growth of granulation tissue. Results of thesis contributed to improvement of diagnosis and treatment of DF, especially in CNO on the basis of knowledge of pathogenetic mechanisms of this disease.

3 ÚVOD DIZERTAČNÍ PRÁCE

Syndrom diabetické nohy (SDN) je jednou z nejčastějších pozdních komplikací diabetu, který významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s diabetem. SDN je dle WHO definován jako infekce, ulcerace nebo destrukce hlubokých tkání nohy spojená s neurologickými abnormalitami a s různým stupněm ischemické choroby dolní končetiny - ICHDK (1). Dizertační práce je zaměřena na problematiku kostního metabolismu u CNO a na problematiku infekce a ischémie u SDN. Její součástí je i zavedení nových diagnostických a terapeutických metod ovlivňujících tyto faktory u pacientů se SDN do klinické praxe v České republice.

3.1 Kostní metabolismus a Charcotova neuroosteoarthropatie

Charcotova neuroosteoarthropatie (CNO) je neinfekční destrukce kostí a kloubů na podkladě neuropatie nejčastěji v oblasti nohy (2).

Onemocnění se v akutním stádiu projevuje zejména otokem a zarudnutím postižené nohy. Pokud není urgentně zahájena adekvátní terapie, pak často dochází ke vzniku deformit nohy (3, 4). Ty jsou pak příčinou zvýšení rizika vzniku ulcerace a následně i amputace nohy.

Patogeneze CNO není v současné době zcela objasněna. První, neurotraumatická teorie, předpokládala, že porucha senzorické zpětné vazby a opakované mechanické trauma způsobují progresivní destrukci kostí a kloubů (5). Druhá, neurovaskulární teorie, kladla důraz na změny cévního zásobení způsobené neuropatií - především poruchu sympatiku. Při ní dochází k vazodilataci a hyperémii, které podporují kostní resorpci (6). Správnost obou teorií je podpořena řadou klinických i laboratorních pozorování (7, 8). V současné době přibývá prací, které se zabývají touto problematikou na celulární a molekulární úrovni, zejména OPG/RANK-L (osteoprotegerin/ligand receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kappa β) signalizačním systémem (9, 10) a jeho vlivu na zvýšenou osteolýzu u CNO. RANK-L/OPG systém může být aktivován autonomní neuropatií při zvýšeném intravaskulárním tlaku a zánětlivou odpovědí při vzniku mikrofraktur.

Diagnostika CNO je založena na klinickém obrazu onemocnění a na pomocných vyšetřeních. Stupeň neuropatie bývá zjišťován

pomocí biothesiometru. K diagnostice autonomní neuropatie jsou využívány testy kardiovaskulárních reflexů, které hodnotí reakce tepové frekvence nebo krevního tlaku na jednoduché fyziologické manévry. Nejvíce rozšířena je metodika publikovaná Ewingem (11), která je však zdlouhavá a závislá na dobré spolupráci pacienta. Možnost využití spektrální analýzy variability srdeční frekvence (SA VSF) k diagnostice autonomní neuropatie u CNO jsme zkoumali **ve studii 4 a 5.**

Diagnostika CNO pomocí rentgenologického (RTG) vyšetření je velice pozdní. CT (počítačová tomografie) vyšetření může pomoci k zpřesnění lokalizace změn, má však podobné limitace jako RTG vyšetření (12, 13). Perspektivní metodou v diagnostice CNO se zdá být magnetická rezonance (MRI), která dokáže odhalit i raná stádia onemocnění a může se využít i k monitoraci onemocnění (14, 15). Limitací MRI je však její dostupnost a problémem může být i odlišení mezi CNO a osteomyelitídou (OM) (14, 16). Spolehlivou a dostupnou diagnostickou metodou je čtyřfázová dynamická scintigrafie skeletu, která však doposud nebyla uspokojivě kvantifikována. Ve **studii 3** jsme proto definovali nové kvantitativní parametry dynamické scintigrafie skeletu a posuzovali možnost jejich využití k monitoraci aktivity CNO.

Ve výzkumu jsou používány i další metody, např. vyšetření markerů kostní remodelace a denzitometrie. U pacientů s CNO se vyšetření markerů kostní remodelace (např. ICTP - C terminální telopeptid kolagenu I; KALP - kostní isomer alkalické fosfatázy) používá zejména k posouzení efektu terapie (17-19). Další metodou, kterou lze použít k diagnostice CNO, je kvantitativní ultrazvuková kostní denzitometrie. Tato metoda se zdá být vhodnou metodou k posouzení rizika vzniku neuropatických fraktur (18, 20, 21).

Léčba pacientů s CNO, zejména v akutním stádiu, musí být zahájena co nejdříve. Terapie se liší v jednotlivých stádiích podle aktivity onemocnění. Léčba je často zdlouhavá (nejčastěji trvá 3-12 měsíců) a klade velké nároky na spolupráci pacienta.

V akutním stádiu musí být neprodleně zajištěno maximální odlehčení postižené končetiny (22, 23). Délka terapie ortézou závisí na aktivitě onemocnění (obvykle 3-6 měsíců); před úplným vysazením odlehčovací pomůcky musí předcházet období částečné a postupně se zvyšující zátěže postižené končetiny (24). Rizikem předčasného zatěžování může být reaktivace onemocnění. Rizikem

odlehčení končetiny s CNO je ale také možnost aktivace onemocnění v druhé, dosud nepostižené končetině.

Studie z poslední doby ukazují, že léčba pomocí bisfosfonátů může výrazně přispět ke zlepšení průběhu akutní fáze CNO (17, 19). Nevýhodou většiny bisfosfonátů je jejich kontraindikace u pacientů s renální insuficiencí, kteří tvoří až 1/3 pacientů s CNO (25, 26). Oproti tomu kalcitonin, který dosud nebyl zkoumán, nemá výše zmíněné kontraindikace. Problematice efektu kalcitoninu u CNO, jak z krátkodobého, tak i z dlouhodobého hlediska, jsme se věnovali ve **studii 1 a 2.**

U pacientů v chronickém stádiu onemocnění se musí dbát zejména na prevenci vzniku ulcerací, zvláště pak u pacientů s deformitami. V ojedinělých případech může CNO postihnout kteroukoliv část skeletu - kolenní kloub, páteř, kyčelní kloub apod. (27, 28). Výskyt a prognózu pacientů s CNO v atypické lokalizaci jsme sledovali ve **studii 6.**

3.2 Problematika ischémie a infekce u syndromu diabetické nohy

Ischémie a infekce jsou významnými patogenetickými faktory SDN. Vznik SDN je nejčastěji podmíněn **diabetickou neuropatií** a **ischémií**; diabetická neuropatie byla prokázána u 85-90 % diabetiků s ulcerací, ischémie byla prokázána u 45 % pacientů (29-32). Dalším patogenetickým faktorem je **limitovaná pohyblivost kloubů**, vyskytující se u 50 % všech diabetiků (33, 34). Důsledkem diabetické neuropatie i limitované pohyblivosti kloubů je z**výšení plantárních tlaků** a zvýšené střihové pnutí specifických oblastí planty. U neuroischemické diabetické nohy potencuje mechanický stres ischémii.

ICHDK je závažnou pozdní komplikací diabetu, která nejenže může vést ke vzniku ulcerací nohy, ale je i velmi častou příčinou amputací. ICHDK je závažným rizikovým faktorem pro amputace dolních končetin u pacientů s diabetem (29, 35, 36). K diagnostice ICHDK se nejvíce se používá měření periferních tepenných tlaků Dopplerem (index kotník/paže - normální rozmezí je 0,8-1,2), a palcové tlaky (37). Standardem pro diagnostiku ICHDK, zejména před intervenčními cévními výkony (perkutánní transluminální angioplastikou - PTA, bypassem), u pacientů s diabetem je angiografie. Měření transkutánního kyslíku ($TcpO_2$) na dorzu nohy

je neinvazivní metoda pro diagnostiku ICHDK u pacientů se SDN, která však v současné době není příliš rozšířena.

Infekce nohy u pacientů s diabetem je závažnou komplikací a častou příčinou zvýšeného počtu amputací. Infekce zvyšuje počet hospitalizací, prodlužuje jejich délku a výrazně tak zvyšuje ekonomické náklady (38-41). Infekce v rámci SDN může mít charakter nezávažné infekce (lokalizovaná povrchová infekce), středně závažné (průnik infekce do hlubších struktur nohy) a život ohrožující (hluboká infekce nohy s celkovými příznaky, sepse). Míra závažnosti infekce signifikatně koreluje s rizikem amputace (42).
Diagnostika infekce u SDN pomocí biochemických parametrů je též značně problematická. Některé práce ukazují, že počet leukocytů a hodnota CRP (C-reaktivní protein) nejsou vhodnými parametry pro diagnostiku infekce v rámci SDN (43). Jiná práce ale prokazuje, že sérový prokalcitonin a hladina CRP jsou parametry s vysokou specificitou i senzitivitou pro diagnózu infekce u pacientů se SDN (44).

Kultivační vyšetření z rány, nejlépe z hlubokých struktur nohy nebo biopsie, pak usnadňuje cílenou antibiotickou (ATB) léčbu, která je často zahajována empiricky a je delší než u ranných infekcí v jiné lokalizaci (45). Polymikrobiální infekce byla zaznamenána až u 84 % pozitivních kultivací z diabetických ulcerací nohy (46). V posledním období roste počet rezistentních kmenů, zejména methicilin-rezistetních kmenů Staphylococcus aureus (MRSA) a Pseudomonas aeruginosa.

Závažnou komplikací infekce nohy je OM. OM je přítomna u přibližně 20 % pacientů s infekcí diabetické nohy (47, 48) a je jednou z nejčastějších příčin amputací u pacientů se SDN (49, 50). K diagnostice OM se ze zobrazovacích metod používá RTG, CT, MRI a scintigrafie skeletu (51). K potvrzení diagnózy OM je možnost provedení kostní biopsie, která má i svá rizika, např. rozsev infekce do zatím nepostižených tkání (52). Problematice infekce a ischémie jako rizikových faktorů obtížného hojení po nízké amputaci u pacientů se SDN jsme se věnovali ve **studii 7.**

3.3 Léčba syndromu diabetické nohy

Léčba SDN je často obtížná a její úspěšnost velmi závisí na jejím včasném zahájení. Musí být komplexní, což vyžaduje spolupráci celé řady odborníků (1).

Mezi nejdůležitější opatření při léčbě diabetických ulcerací je jejich maximální **odlehčení** (53). U pacientů s prokázanou ICHDK a nehojící se ulcerací nohy je možností volby provedení PTA nebo periferního bypassu (54-56). V případě přítomnosti známek infekce je nutno zahájit adekvátní **ATB terapii** - nejprve empirickou, posléze dle klinického obrazu a výsledku kultivace z rány cílenou (45). Podle typu rány jsou přikládány vhodné prostředky krytí rány. Nesmí být opomenuta léčba edémů, kompenzace diabetu a léčba dalších onemocnění ovlivňujících hojení.

Léčba OM u SDN je značně problematická a v současné době nejsou jasné doporučené postupy (41). Konzervativní léčba zahrnující zejména dlouhodobé podávání ATB je velmi zdlouhavá a nezřídka stejně končí amputačním výkonem. Amputace rozdělujeme na nízké (distálně od kotníku - amputace prstu(ů), paprsčité, transmetatarzální, v Chopartově či Lisfrankově kloubu) a na vysoké (proximálně od kotníku - amputace bércové a stehenní).

Další nezbytnou součástí terapie diabetických ulcerací je **lokální léčba**, především **debridement** - očištění rány a snesení hyperkeratóz. Rozeznáváme řadu způsobů debridementu, např. chirurgický, enzymatický, autolytický. Chirurgický debridement, který je nejběžnější, nelze použít u všech typů ran - např. dutinových, členitých, s podminovanými okraji nebo tam, kde je nebezpečí poranění struktur, jako jsou šlachy, nervy. Jednou z nových metod debridementu je **biologický debridement - larvální terapie.** Léčba larvami se uplatňuje v případech, kdy není vhodný chirurgický debridement pro riziko většího porušení tkáně nebo pro špatnou přístupnost nekróz. Efekt larvální terapie na hojení defektů a eradikaci infekce u SDN jsme sledovali ve **studii 8**.

Další novou metodou lokální léčby SDN je **terapie řízeným podtlakem** (V.A.C. - Vacuum Assisted Closure). Jedná se o účinnou nefarmakologickou léčbu ovlivňující průběh hojení rány. Principem metody je vytvoření podtlaku v oblasti rány (ulcerace), což vede ke změně prostředí rány a pozitivnímu ovlivnění hojivého procesu (57). Zkušenosti s metodou řízeného podtlaku jsme popsali ve **studii 9**.

4 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

Práce je zaměřena na kostní metabolismus u Charcotovy neuroosteoarthropatie a na problematiku infekce a ischémie u syndromu diabetické nohy a jejich terapeutické ovlivnění.

Kostní metabolismus a CNO jsme zkoumali v 6 studiích. Cílem jednotlivých studií bylo:

a) posoudit efekt nazálního kalcitoninu v léčbě pacientů s CNO (**studie 1 a 2**)
b) definovat nové kvantitativní parametry kostní scintigrafie u pacientů s CNO a verifikovat jejich vztah k parametrům aktivity onemocnění (**studie 3**)
c) posoudit možnost diagnostiky autonomní neuropatie pomocí nové metody - SA VSF u pacientů s CNO (**studie 4 a 5**)
d) popsat CNO u pacientů s diabetem v atypické lokalizaci (**studie 6**)

Problematiku **ischémie a infekce SDN** jsme analyzovali ve jedné studii. Jejím cílem bylo:

a) identifikovat rizikové faktory obtížného hojení po nízké amputaci u SDN se zaměřením na význam měření transkutánní tenze kyslíku (**studie 7**)

Terapii SDN pomocí nových metod jsme zkoumali ve 2 studiích, jejichž cílem bylo:

a) posoudit klinický a antimikrobiální efekt larvální léčby u SDN (**studie 8**)
b) zhodnotit klinický efekt léčby řízeným podtlakem a posoudit výskyt nežádoucích účinků (**studie 9**)

5 METODIKA, HLAVNÍ VÝSLEDKY STUDIÍ A DISKUZE

5.1 Kostní metabolismus a Charcotova neuroosteoarthropatie

Hypotézy

- Předpokládáme, že nazální kalcitonin může snižovat kostní osteoresorpci, zkracovat nezbytnou dobu imobilizace postižené končetiny a snížit počet rekurencí CNO.
- Kvantitativní parametry dynamické scintigrafie skeletu mohou přispět ke zkvalitnění diagnostiky CNO a k přesnější monitoraci aktivity kostní remodelace u CNO.

- SA VSF by mohla být efektivní diagnostickou metodou pro vyšetření autonomní neuropatie u CNO.
- Atypická lokalizace CNO se vyskytuje mnohem častěji než je ve skutečnosti diagnostikována a její prognóza je závažná.

Vybrané metody

Stanovení biochemických parametrů kostní remodelace

Odběry krve byly prováděny po nočním lačnění vždy mezi 7. a 9. hodinou ranní. Sérum bylo separováno do jedné hodiny od odběru a zmrazeno na teplotu - 80 °C až do doby analýzy.

ICTP bylo detekováno pomocí RIA (radioimmunoassay) metody (kit Telopeptide ICTP 125I, Orion Diagnostica, Espoo, Finsko), s rozmezím normy 1,4 ± 5,3 µg/l. Vzorek pro ICTP byl vyšetřován za použití polyklonální protilátky proti C-telopeptidu získaného z lidského kostního kolagenu. Protilátka rozeznává antigen v séru, nikoliv v moči, s intra-assay variačním koeficientem 5 %, a citlivostí metody 0,5 µg/l. KALP bylo stanoveno pomocí RIA metody (kit Tandem-R Ostase, Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) s intra-assay variačním koeficientem 5 %; rozmezí normy bylo 8,0 ± 15,7 µg/l pro muže a 8,5 ± 18 pro ženy. Osteokalcin byl detekován též RIA metodou (kit Active Human Osteocalcin DSL-7600; Diagnostic System Laboratories, Inc., Webster, TX, USA) s intra-assay variačním koeficientem 5,3 % a s rozmezím normy 4 ± 11,7 ng/ml.

Kvantitativní dynamická scintigrafie skeletu v diagnostice CNO

Pro kvantitativní posouzení aktivity CNO byly nově definovány následující parametry perfúzní (a) a vychytávací fáze (b, c) dynamické scintigrafie skeletu:

a) BFV (Blood flow velocity) - rychlost krevního průtoku
b) FWB (Foot/whole body ratio) - relativní akumulace radifarmaka v oblasti nohy
c) FCF (Foot/contralateral foot ratio) - relativní akumulace radiofamaka v nejvíce postižené oblasti nohy

Prakticky se kvantitativní dynamická scintigrafie s 99m Techneciem značeným methylendifosfonátem skládala ze dvou fází: v první byla hodnocena rychlost průtoku radiofarmaka mezi aortální

bifurkací a nohou obou dolních končetin, v druhé byly sledovány parametry akumulace radifarmaka ve skeletu v oblasti nohou.

Jednotlivé kvantitativní parametry pak byly stanoveny podle následujících vzorců:

$$BFV(cm/s) = \frac{D_{BF}(cm)}{T_F - T_B(s)}$$

BFV - rychlost krevního průtoku
D_{BF} - vzdálenost mezi aortální bifurkací a kotníkem
T_F - čas začátku krevního průtoku radifarmaka v oblasti kotníku
T_B - čas začátku krevního průtoku radiofarmaka v oblasti bifurkace kotníku

$$FWB = \frac{C_F \times 100}{C_{WB}}$$

FWB - relativní akumulace radifarmaka v oblasti nohy
C_F - počet detekovaných impulzů v oblasti nohy
C_{WB} - počet detekovaných impulzů v oblasti celého těla

$$FCF = \frac{C_{AF}}{C_{CF}}$$

FCF - relativní akumulace radiofamaka v nejvíce postižené oblasti nohy
C_{AF} - počet detekovaných impulzů na voxel v nejvíce postižené oblasti nohy s CNO
C_{CF} - počet detekovaných impulzů na voxel v identické oblasti druhé nohy bez CNO

Parametry kvatitativní scintigrafie pak byly porovnávány s markery kostní remodelace a s rozdíly kožních teplot pro posouzení aktivity CNO.

Vyšetření autonomní neuropatie spektrální analýzou variability srdeční frekvence (SA VSF)

Vyšetření SA VSF bylo prováděno za standardních podmínek; testování probíhalo mezi 8. a 13. hodinou ve specializované laboratoři ambulantně. Vyšetření bylo prováděno po 15 minutách strávených v klidové poloze v tiché místnosti s pokojovou teplotou (23-25 °C). SA VSF byla prováděna během modifikované ortostatické zátěže dle Bellavera (36), tj. vleže, vstoje a znovu vleže. Získaná data byla telemetricky přenesena do počítače. Všechna data byla jak automaticky tak manuálně filtrována a zaznamenané artefakty nebyly dále použity ke zpracování. Hlavním hodnoceným parametrem SA VSF byl celkový spektrální výkon - cumpower LFHF 1 + 2 + 3, což je kumulativní parametr nízko- i

vysokofrekvenční komponenty oblasti všech tří pozic (vleže, vstoje a znovu vleže) a který byl vybrán na základě nejvyšší diskriminační hodnoty mezi pacienty s automní neuropatií a zdravými kontrolami. Pro standardizaci normálních hodnot SA VSF byl vybrán pátý percentil z výsledků měření u 123 zdravých kontrol pro dolní limit normálních hodnot cumpower LFHF 1 + 2 + 3. Výběr percentilu byl nastaven tak, abychom dosáhli uspokojivé specificity s ohledem na počet vyšetřovaných pacientů.

Schéma studií

Studie 1

Pacienti s akutní CNO byli randomizováni do dvou skupin - kalcitoninová skupina (n = 16) byla léčena nazálním kalcitoninem v dávce 200 IU v kombinaci s 1000 mg kalcia denně; kontrolní skupina (n = 16) byla léčena 1000 mg vápníku denně v monoterapii. Randomizace byla provedena pomocí počítačového randomizačního programu. Všichni pacienti měli současně standardní léčbu CNO - odlehčení postižené končetiny pomocí snímatelné fixační sádry typu RCC (Removable Contact Cast) nebo RWC (Removable Walking Cast). Aktivita onemocnění byla monitorována měřením rozdílu kožních teplot mezi odpovídajícími místy postižené a nepostižené končetiny a stanovením markerů kostní remodelace (ICTP, KALP a osteokalcin) na začátku studie a v období 1, 2, 3 a 6 měsíců od vstupu do studie. Renální insuficience byla definována zvýšením sérové hladiny kreatininu nad 120 µmol/l.

Studie 2

Tato studie navazovala na předchozí studii s akutním efektem kalcitoninu, sledování dokončilo 18 randomizovaných pacientů v intervenované skupině a 18 pacientů v kontrolním souboru. Doba hojení byla definována jako období od zahájení terapie do definitivního ukončení odlehčení RCC nebo RWC. Rozhodnutí o ukončení terapie bylo učiněno na podkladě příznivých klinických známek (ústup otoku a zarudnutí nohy, rozdíl kožních teplot < 2 °C během 6 týdenní periody intermitentního zatěžování končetiny) a též na podkladě ústupu CNO podle radiologických a scintigrafických parametrů. Rekurence CNO byla definována jako vznik nového otoku a zarudnutí končetiny s elevací kožních teplot vyžadující nové

odlehčení RCC nebo RWC. Sledované období pro rekurenci CNO bylo 15 měsíců od zhojení akutní fáze (ukončení léčby ortézou). Dlouhodobý vliv léčby kalcitoninem na aktivitu CNO byl monitorován stanovením markerů kostního obratu, měřením kožních teplot a kvantitativní parametry dynamické scintigrafie skeletu. Z markerů kostního obratu jsme stanovovali ICTP, KALP a osteokalcin, které byly vyšetřovány na začátku studie a s odstupem 1, 2, 3, 6, 9, 12 a 18 měsíců.

Studie 3

42 pacientů s různou aktivitou CNO bylo vyšetřeno v rámci průřezové studie, z těchto bylo 21 v akutní a 21 v chronické fázi CNO. Soubor 21 pacientů s akutní CNO pak byl sledován longitudinálně. Kontrolní vyšetření byla provedena s odstupem nejméně 6 měsíců od zařazení do studie tak, aby došlo k poklesu aktivity CNO. Kvantitativní parametry kostní scintigrafie jsme srovnávali se standardními ukazateli aktivity CNO - s markery kostní remodelace (ICTP, KALP) a s rozdílem kožních teplot na postižené a nepostižené končetině.

Studie 4

U 17 pacientů s akutní CNO a u 123 zdravých dobrovolníků byla vyšetřena autonomní neuropatie pomocí SA VSF a modifikované baterie Ewingových testů. Korelační koeficient mezi optimálním parametrem SA VSF cumpower LFHF 1 + 2 + 3 a věkem byl stanoven počítačem a byl hodnocen model lineární regrese těchto parametrů. Dále bylo vypočteno procento správného zařazení (95 % confidence interval [CI]).

Studie 5

SA VSF a Ewingovy testy byly použity k diagnostice autonomní neuropatie bezprostředně po stanovení diagnózy akutní CNO u celkem 34 pacientů. Ve stejném období bylo provedeno i zhodnocení dalších parametrů aktivity CNO - kvantitativních parametrů kostní scintigrafie, rozdílu kožních teplot a markerů kostní remodelace (ICTP, KALP). Parametr SA VSF cumpower LFHF 1 + 2 + 3, což je kumulativní parametr nízko- a vysokofrekvenční oblasti všech tří pozic - vleže, vstoji a znovu vleže, byl vybrán k následným analýzám. Všechna tato vyšetření byla zopakována v chronické fázi

CNO, která byla definována nepřítomností klinických známek akutní CNO (edému, erytému) a poklesem scintigrafických i laboratorních parametrů aktivity CNO nejméně jeden rok od zařazení do studie.

Studie 6

V období od 8/2001 do 5/2005 byly v Centru diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny zaznamenávány případy, které splňovaly kritéria diagnózy neuropatických fraktur v jiné lokalizaci než která je typická pro CNO, tedy mimo oblast nohy. Definice atypické fraktury se opírala o přítomnost diabetické neuropatie a o vznik zlomeniny bez zjevného zevního násilí. Fraktury byly diagnostikovány pomocí RTG, případně CT nebo MRI. Pacienti byli pravidelně sledováni v podiatrické ambulanci Institutu klinické a experimentální medicíny a jejich léčba probíhala ve spolupráci s ortopedickými a chirurgickými pracovišti.

Hlavní výsledky studií a diskuze

Studie 1

Na začátku studie byly intervenovaná i kontrolní skupina srovnatelné věkem, typem diabetu, pohlavím a stupněm neuropatie. Navíc zde nebyl signifikantní rozdíl v aktivitě CNO hodnocený rozdílem kožních teplot a markery kostního obratu (ICTP, KALP, osteokalcin). Renální insuficience byla přítomna u 5 (31,2 %) pacientů v kalcitoninové skupině a u 4 (25 %) v kontrolní skupině. V prvních třech měsících byl signifikantně větší pokles ICTP v kalcitoninové skupině oproti kontrolám ($p < 0,01$); stejný pokles byl zaznamenán i v podskupině devíti pacientů s renální insuficiencí ($p < 0,01$). Pokles ICTP v kalcitoninové skupině byl oproti výchozí hodnotě signifikantní po celou dobu sledování ($p < 0,01$), kdežto v kontrolní skupině byl pokles signifikantní až po šesti měsících léčby ($p < 0,05$). Signifikantní pokles KALP v kalcitoninové skupině byl pozorován až po třech měsících terapie. Rozdíly kožních teplot a hodnoty osteokalcinu klesaly signifikantně po celou dobu sledování, ale bez signifikantního rozdílu mezi skupinami.

Naše randomizovaná kontrolovaná studie poprvé prokázala, že nazální kalcitonin účinně snižuje osteolýzu ve srovnání s kontrolami v akutní fázi CNO. Na rozdíl od předcházejících studií s bisfosfonáty tato studie sledovala i pacienty s renální insuficiencí,

kteří tvořili 28 % našich pacientů. Terapie bisfosfonáty je limitována tím, že nemohou být indikovány u pacientů s renální insuficiencí a mohou být při předávkování příčinou osteonekróz (58). Pozitivní efekt kalcitoninu, který lze podávat i u pacientů s renální insuficiencí, byl prokázán v léčbě vysokoobratové postmenopauzální osteoporózy (59). U pacientů s CNO ale dosud nebyl testován. **Výsledky byly publikovány v článku Bem R et al., Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial, Diabetes Care 2006; 29(6):1392-4 a ve formě abstrakt (publikace autora č. 1, 35, 86).**

Studie 2

Vstupní parametry byly srovnatelné v obou skupinách; skupiny se nelišily ve věku, délce trvání diabetu, typu diabetu, pohlaví či stupni periferní neuropatie. Navíc nebyl zjištěn rozdíl v aktivitě onemocnění mezi skupinami hodnocený rozdílem kožních teplot a ICTP na začátku studie. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinami v typu použité ortézy (RCC/RWC 12/6 v kalcitoninové skupině vs. 11/7 u kontrol; NS). Špatné dodržování režimu odlehčení bylo pozorováno u šesti pacientů (33,3 %) v kalcitoninové skupině a u pěti pacientů (27,8 %) v kontrolní skupině (nesignifikantní rozdíl). Definice doby hojení podle ukončení odlehčení na základě klinických i laboratorních známek poklesu aktivity CNO se ukázala být spolehlivou, protože v době ukončení odlehčení nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi skupinami v ukazatelích aktivity CNO.

Výsledky ukázaly, že pacienti v kalcitoninové skupině vyžadovali signifikantně kratší dobu odlehčení ve srovnání s kontrolami v průměru 154,9 dní (95 % CI 136,1-173,7) vs. 190 dní (95 % CI 168,2-211,8); $p = 0,027$. U tří pacientů v kalcitoninové skupině (16,6 %) a osmi pacientů v kontrolní skupině (44,4 %) došlo k rekurenci CNO během prvních patnácti měsíců od ukončení odlehčení ortézou. I když procentuální rozdíl byl velký, signifikantní rozdíl mezi skupinami při menším počtu pacientů nebyl zaznamenán ($p = 0,090$). Relativní AUC pro ICTP bylo signifikantně nižší v kalcitoninové skupině ve srovnání s kontrolami během 18-ti měsíčního sledování (0,75 vs. 0,86; $p < 0,05$), což svědčí pro výrazně nižší dlouhodobou kostní resorpci v intervenované skupině.

Výsledky ukázaly, že pacienti s CNO léčeni kalcitoninem mohou dlouhodobě profitovat z této léčby - měli signifikantně kratší dobu nezbytné imobilizace, signifikantně větší dlouhodobý pokles osteoresorpce hodnocený ICTP a sníženou tendenci k rekurenci CNO. Podle našich znalostí doposud nebyla publikována randomizovaná studie hodnotící dlouhodobý klinický efekt rekalcifikační léčby. **Výsledky byly předneseny na mezinárodních sympoziích (European Association for the Study of Diabetes; Diabetic Foot Study Group a The Diabetic Foot Symposium) a publikovány formou abstrakt (publikace autora č. 37-9 a 90).**

Studie 3

V průřezové studii, která hodnotila celkem 42 pacientů v akutní a chronické fázi CNO, měli pacienti v akutní fázi ($n = 21$) signifikantně vyšší parametry aktivity CNO ve srovnání s pacienty v chronické fázi ($n = 21$), což svědčí o spolehlivosti rozložení souboru na akutní a chronickou CNO. Kvantitativní BFV (parametr krevního průtoku), signifikantně koreloval s ICTP, s KALP i s rozdíly kožních teplot ($p < 0{,}002$, $p < 0{,}03$, $p < 0{,}02$). Signifikantní korelace byly také nalezeny mezi FWB (parametr srovnávající akumulaci radiofarmaka v postižené končetině k celotělové akumulaci) a ICTP, případně KALP ($p < 0{,}0001$, $p < 0{,}0004$), avšak korelace s rozdíly kožních teplot nebyla signifikantní ($p > 0{,}05$). FCF (parametr srovnávající akumulaci radiofarmaka v postižené končetině k nepostižené) dobře koreloval s markery kostní remodelace i s rozdíly kožních teplot ($p < 0{,}0002$, $p < 0{,}02$, $p < 0{,}04$). Při zhodnocení analýzou „residual mean square“ se vzájemně jednotlivé kvantitativní parametry signifikantně nelišily v korelacích se standardními ukazately aktivity CNO.

V longitudinální studii prokázalo opakované stanovení parametrů aktivity CNO její pokles. Dále byla zaznamenána signifikantní korelace poklesu kvantitativních scintigrafických parametrů s poklesem markerů kostní remodelace i s poklesem kožních teplot po terapii CNO a přechodu z akutní do chronické fáze CNO.

Naše nové kvantitativní parametry úzce korelovaly s markery kostní remodelace a s rozdíly kožních teplot u pacientů v různém stádiu CNO. Jejich hlavní výhodou je spojení morfologické a kvantitativní diagnostiky CNO a jejich využití i u pacientů

s oboustrannou CNO, kteří tvoří 9-75 % pacientů (60, 61). Kvantitativní kostní scintigrafie se dle našich výsledků zdá být nadějnou metodou pro stanovení CNO aktivity v praxi. **Výsledky byly prezentovány na mezinárodních sympoziích (International Diabetes Federation; American Diabetes Association) a publikovány formou abstrakt (publikace autora č. 60-1 a 94).**

Studie 4

Autonomní neuropatie, která byla potvrzena nejméně dvěma abnormálními výsledky ze tří Ewingových testů, byla zaznamenána u 14 ze 17 (82,3 %) pacientů s CNO. Cumpower LFHF 1 + 2 + 3, který byl stanoven SA VSF, byl pod limitem u 16 ze 17 (94,1 %) pacientů s CNO. Procentuální podíl pacientů s CNO diagnostikovaný pomocí SA VSF byl vyšší (94 %; 95 % CI, 71-100 %) ve srovnání s Ewingovými testy (82 %; 95 % CI, 57-96 %), nebyl ale zjištěn signifikantní rozdíl mezi oběma metodami. Trvání vyšetření včetně poučení pacienta bylo v případě Ewingových testů 30 minut a v případě SA VSF 15 minut. Ewingovy testy nemohly být provedeny u dvou pacientů z důvodu špatné spolupráce a z důvodu závažné retinopatie. Na druhou stranu, SA VSF byla dobře tolerována všemi pacienty ve studii.

Naše studie prokázala, že je úzký vztah mezi výskytem CNO a autonomní neuropatií, protože většina pacientů měla autonomní neuropatii jak na podkladě vyšetření pomocí Ewingových testů (82 %), tak podle SA VSF (94 %). K tradičním metodám vyšetření autonomní neuropatie patří baterie Ewingových testů (8, 62, 63). Toto vyšetření je časově náročné, vyžaduje dobrou spolupráci pacienta (64) a hodnotí se celé baterie testů závislých na věku (65, 66). Navíc jeden z Ewingových testů, Valsalvův manévr, nemusí být pacienty dobře tolerován a je kontraindikován u pacientů se závažnou diabetickou retinopatií. Oproti tomu SA VSF vyžaduje minimální spolupráci pacienta (67), lépe kvantitativně hodnotí obě složky autonomní nervové soustavy (68) a má lepší reproducibilitu 24-hodinových indexů variabilit srdeční frekvence ve srovnání s Ewingovými testy. **Výsledky byly publikovány v článku Jirkovska et al., Power spectral analysis of heart rate variability in patients with Charcot's neuroarthropathy, J Am Podiatr Med Assoc 2006; 96(1):1-8 (publikace autora č. 3).**

Studie 5

Závažná autonomní neuropatie byla diagnostikována dle Ewingových testů u 31/34 (91,2 %) pacientů a 34/34 (100 %) pacientů dle SA VSF. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi vyšetřením SA VSF v akutním a chronickém stádiu (průměrná cumpower LFHF 1 + 2 + 3: 156,8 ± 151,1 vs. 175,5 ± 178,7; NS) a byla zjištěna významná korelace tohoto parametru mezi akutní a chronickou fází ($r = 0,828$; $p < 0,0001$). Analýza dle Bland Altmana prokázala dobrou reproducibilitu parametru cumpower LFHF 1 + 2 + 3 mezi akutním a chronickým stádiem CNO. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v Ewingových testech mezi akutní a chronickou fází CNO. Dále nebyl zjištěn vztah mezi cumpower LFHF 1 + 2 + 3 a dalšími parametry aktivity CNO (ICTP, rozdílem kožních teplot a scintigrafickými parametry).

Naše studie prokázala, že SA VSF může být využita k diagnostice autonomní neuropatie u pacientů s CNO jak v akutní, tak v chronické fázi. Aktivita onemocnění neovlivňuje výsledek tohoto vyšetření. **Výsledky byly prezentovány na mezinárodním sympoziu (European Association for the Study of Diabetes) a publikovány formou abstraktu (publikace autora č. 62).**

Studie 6

V období od 8/2001 do 5/2005 byly v Centru diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny diagnostikovány čtyři případy (tří žen a jednoho muže), které splňovaly kritéria diagnózy neuropatických fraktur v jiné lokalizaci než která je typická pro CNO, tedy mimo oblast nohy. Ani jeden ze čtyř pacientů neměl anamnesticky zjištěnou traumatickou příhodu, klinické příznaky byly většinou nespecifické a diagnóza byla stanovena až při RTG vyšetření, vždy s velkým časovým odstupem od prvních příznaků. Následkem bylo, že intenzivní konzervativní léčba selhala u všech čtyř pacientů, u jednoho pacienta byla nutná vysoká amputace, u dvou náhrada kolenního kloubu a u jednoho korekční osteotomie.

Neuropatické fraktury v atypické lokalizaci nejsou často diagnostikovány a existuje jen málo prací zabývajících se touto problematikou (28, 69, 70). Např. Sinha (71) během 21 let sledování 68000 pacientů s diabetem zaznamenal pouze 101 případů CNO v oblasti nohy, ale ani jeden případ v atypické lokalizaci kolenního kloubu. S ohledem na naše výsledky, kdy jsme během necelých čtyř

let diagnostikovali neuropatické fraktury na podkladě CNO v oblasti kolenního kloubu u čtyř pacientů, se zdá, že toto onemocnění není v řadě případů správně diagnostikováno. **Kazuistiky byly prezentovány v článku Bém a spol., Neuropatické fraktury v oblasti kolenního kloubu u pacientů s diabetem, DMEV 2006; 9(2):63-67 a formou abstrakt (publikace autora č. 11, 12, 20, 57, 59, 80, 113).**

5.2 Problematika ischémie a infekce u syndromu diabetické nohy

Hypotézy

- Některé faktory jsou více rizikové pro obtížné hojení po nízké amputaci u SDN a jejich vytipování může napomoci zvážení vhodné úrovně amputace i adekvátní před- i pooperační péči.
- Měření $TcpO_2$ může přispět ke zlepšení diagnostiky ICHDK u SDN před amputačním výkonem.

Vybrané metody

Měření transkutánní tenze kyslíku

Jedná se o neinvazivní metodu založenou na měření parciálního tlaku kyslíku difundujícího přes pokožku. K měření byla použita modifikovaná Clarkova polarografická sonda, která se skládá z katody a anody. Tyto elektrody jsou smáčeny alkalickým roztokem a jsou od povrchu kůže odděleny membránou propustnou pro kyslík. Kyslík prostupuje z tkáně pod sondou a rozpouští se v alkalickém prostředí mezi elektrodami. Elektrický proud generovaný na katodě následkem elektrochemické reakce je pak přímo úměrný parciálnímu tlaku kyslíku v alkalickém roztoku a v ustáleném stavu i ve tkáni pod sondou. Změřená hodnota tenze kyslíku tak odráží míru kožního prokrvení, metabolickou aktivitu tkáně, disociaci oxyhemoglobinu a tkáňovou difúzi kyslíku. V našich studiích byl použit přístroj Tina TCM3 (Radiometer, Kodaň, Dánsko), který vyžadoval manuální kalibraci na aktuální barometrický tlak. Měření bylo prováděno vleže při naprostém klidu pacienta, při teplotě v místnosti 23-24 °C. Měřící elektrody byly umístěny na dorzum nohy v oblasti mezi prvním a druhým metatarsem a referenční na oblast 5 centimetrů pod levým klíčkem v medioklavikulární čáře. Elektrody byly zahřáty na teplotu 42-44 °C, protože při této teplotě dochází ke konstantní difúzi

nezávisle na zevní teplotě a současně tato teplota neohrožuje pacienta popálením. Hodnoty $TcpO_2$ byly odečítány za ustáleného stavu v období 15-25 minut. Za uspokojivé hodnoty je považováno $TcpO_2$ nad 30 mmHg; hodnoty $TcpO_2$ pod 30 mmHg jsou specifické pro kritickou končetinovou ischémii.

Schéma studie 7

Potencionální rizikové faktory nehojení byly vybrány na základě publikovaných rizikových faktorů pro ulcerace a amputace (123, 159, 161): typ diabetu, délka trvání diabetu, kompenzace diabetu hodnocená (HbA_{1C}) a přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS), přítomnost diabetické polyneuropatie měřená biothesiometrem, ICHDK hodnocená měřením $TcpO_2$ v oblasti postižené nohy a laboratorní zánětlivé parametry - CRP a leukocytóza. Měření $TcpO_2$ proběhlo u všech pacientů těsně před amputačním výkonem. V případě zjištění ICHDK dle $TcpO_2$ byla indikována angiografie, případně provedena PTA nebo bypass. Amputační výkon byl vždy naplánován až po kompletním cévním vyšetření nebo intervenci. Pacienti po amputačním výkonu byli léčeni standardním způsobem. Pro analýzu potencionálních rizikových faktorů obtížného hojení po nízké amputaci jsme zvolili následující kritéria: za úspěšné hojení bylo považováno zhojení rány nejvýše v úrovni metatarzů (včetně zhojení po reamputaci); jako neuspěšné hojení bylo hodnoceno zhojení rány nad úrovní metatarzů nebo nezhojení rány během 6 měsíců od začátku sledování. Význam měření $TcpO_2$ před amputačním výkonem byl posouzen jednak z hlediska rozdílů mezi úspěšným a neúspěšným hojením po amputaci, jednak z hlediska interakce s jinými rizikovými faktory v postupné regresní analýze.

Hlavní výsledky studie 7 a diskuze

Neúspěšné hojení jsme pozorovali u 29/128 (22,7 %) pacientů - 10 (7,8 %) z nich bylo zhojeno nad úrovní kotníku a 19 (14,9 %) pacientů zůstalo nezhojeno ve sledovaném období. Průměrná doba hojení u všech úspěšně zhojených pacientů (99/128 - 77,3 %) byla 11,49 ± 3,62 týdnů. Reamputace byla provedena u 40/128 (31,3 %) pacientů, z toho 12 (9,4 %) pacientů podstoupilo vysokou reamputaci a 28 (21,9 %) nízkou reamputaci. Postupná regresní analýza ukázala, že nízká hodnota $TcpO_2$ před amputací (Odds ratio

[OR] = 0,653; 95 % CI 0,50-0,853) a elevace CRP (OR = 1,07; 95 % CI 1,02-1,13) jsou signifikantní rizikové faktory neúspěšného hojení rány po amputačním výkonu u pacientů se SDN. Ostatní hodnocené parametry v této analýze nebyly signifikantní. $TcpO_2$ před amputačním výkonem bylo signifikantně vyšší u pacientů ve skupině úspěšně zhojených ve srovnání se skupinou neúspěšně zhojených (43,65 ± 8,71 vs. 13,83 ± 6,32 mmHg; $p < 0,001$); CRP bylo signifikantně nižší u pacientů úspěšně zhojených ve srovnání se skupinou neúspěšně zhojených (24,76 ± 15,32 vs. 65,03 ± 20,80 mg/l); rozdíly v ostatních parametrech nebyly signifikantní.

V minulosti byla publikována celá řada studií zkoumající rizikové faktory pro vznik diabetických ulcerací nebo amputací, ale jen velmi málo studií se zabývalo rizikovými faktory nehojení po amputačních výkonech. Naše studie potvrdila, že nejvýznamnějšími faktory ovlivňující výsledek hojení po nízké amputaci u pacientů s diabetem jsou ICHDK hodnocená podle $TcpO_2$ a infekce hodnocená podle hodnoty CRP před amputací. **Výsledky byly publikovány v článku Bém et al., Determinants and estimation of wound healing achievement after minor amputation in patients with diabetic foot, EWMA Journal 2006; 6(2):27 a formou řady abstrakt (publikace autora č. 2, 36, 55, 56, 58 a 115).**

5.3 Nové metody léčby syndromu diabetické nohy

Hypotézy

- Larvální terapie může příznivě ovlivnit hojení ulcerací u SDN zejména odstraněním nekrotické tkáně a eliminací infekce.
- Předpokládáme, že V.A.C. terapie může zkrátit dobu hojení ran v oblasti nohy u SDN zejména po chirurgických výkonech.

Vybrané metody

Larvální terapie

Larvy byly aplikovány i do ran s podminovanými okraji nebo do dutinových ran, které ale nekomunikovaly s tělními dutinami a kde nehrozilo krvácení. Ránu bylo nutné už před aplikací larev ohraničit od okolí semipermeabilním krytím tak, aby larvy a jejich sekret nemacerovaly okolí rány. Před aplikací do rány byly larvy velikosti asi 2 mm vyplaveny z kontejneru fyziologickým roztokem na

předem připravenou sterilní síťku, která byla následně vložena na ránu. Průměrná hustota larev byla asi 5-10/cm^2. Larvy byly aplikovány do rány po dobu 3-5 dní. Při jejich aplikaci bylo nutné vytvořit bariéru proti migraci larev z defektu a přitom zachovat larvám dostatek vzduchu, což bylo zajištěno speciálním krytím. Alespoň první den bylo udržováno vlhké prostředí pomocí zvlhčování gázového krytí fyziologickým roztokem až do doby, než začaly larvy secernovat více vlastního sekretu a stimulovat sekreci z rány. Po ukončení terapie byly larvy vymyty z rány fyziologickým roztokem do plastového pytle a zlikvidovány podobně jako ostatní biologický materiál. Aplikace byly prováděny i opakovaně až do vyčištění rány, mezi aplikacemi byly několikadenní přestávky. Bezprostředně po aplikaci zůstávala rána asi 2 dny povleklá šedým povlakem z larválního sekretu s natrávenými nekrózami a vyčištění rány jsme proto posuzovali až po jeho vyčištění po 1-2 dnech.

V.A.C. terapie

Metoda řízeného lokálního podtlaku, tzv. V.A.C. léčba je metoda léčby ran využívající lokálního podtlaku vytvořeného přímo v oblasti ulcerace. Lokální podtlak urychluje čištění ulcerace a odstranění nekrotické tkáně, zvýšením lokálního prokrvení také podporuje hojení - tvorbu granulační tkáně a epitelizaci. Prakticky byla celá oblast ulcerace překryta speciální polyuretanovou pěnou a průhlednou folií, která neprodyšně uzavírala ulceraci od okolí. Do pěny byl zaveden odsávací drén, který byl vyveden do rezervoáru přístroje. V tomto uzavřeném systému byl následně přístrojem vytvořen podtlak (25-200 mmHg). Frekvence výměny krytí byla závislá na typu rány, zpravidla byl převaz nutný jednou za 2-7 dní. Aplikovaný podtlak byl buď kontinuální nebo intermitentní. Standardní intermitentní režim zahrnoval 5-ti minutovou aplikaci podtlaku a 2 minuty normálního tlaku; přístroj se však dal nastavit na různou dobu aplikace podtlaku a pauzy. Míra podtlaku též závisela na typu rány. U našich pacientů byl nejčastěji aplikován kontinuální podtlak mezi 125-175 mmHg, minimálně 16 hodin denně. Volba režimu a míra podtlaku závisela na snášenlivosti pacienta a na indikaci lékaře.Terapie byla prováděna jak za hospitalizace, tak i v rámci ambulantní léčby. Pacienti byli důkladně edukováni o obsluze přístroje. Pacient pak dokázal v případě nutnosti (při osobní hygieně, vyšetření apod.) zařízení vypnout i zapnout. U

pacientů se SDN byla V.A.C. indikována u defektů klasifikovaných jako Wagner 2-3, tj. zasahujících do podkoží, případně i při obnažení hlubokých struktur nohy - kostí, šlach a kloubů. Prominující kosti nebo šlachy bylo nutné před aplikací podtlaku chránit nejlépe silikonovým krytím.

Schéma studií

Studie 8

K larvální terapii byly použity sterilní larvy Bzučivky zelené (Lucilia Sericata), které byly aplikovány v jedné dávce. U tří pacientů byla aplikace s odstupem opakována. Všichni pacienti měli současně komplexní léčbu SDN. Efekt terapie byl posuzován lékařem podle vzhledu rány po ukončení larvální terapie. K hodnocení byla použita pouze třístupňová škála: zlepšeno - kompletní vyčištění rány od nekróz; beze změny - pouze částečné odstranění nekróz; zhoršeno - došlo k lokální progresi nálezu bezprostředně po aplikaci larev (např. k aktivaci infekce, k progresi nekróz) nebo amputace nad kotníkem během následujících 3 měsíců. Stěry nebo vzorky tkáně na kultivaci byly odebírány ze spodiny rány po řádném debridementu. Hodnoceny byly kultivační nálezy před a těsně po aplikaci larvální terapie a s odstupem 10 (± 3) dnů. MRSA byl identifikován na podkladě pozitivity mec genu.

Studie 9

Aplikace podtlaku byla vždy zahájena kontinuálním režimem po dobu 2-3 dnů s mírou podtlaku 125-175 mmHg, dále bylo pokračováno s intermitentním režimem s mírou podtlaku 100-150 mmHg s frekvencí převazů každých 5-7 dnů. Kromě léčby řízeným podtlakem byli pacienti léčeni standardními postupy – odlehčením postižené končetiny, v případě přítomnosti infekce v ráně byli léčeni ATB. U pacientů s ICHDK byla indikována angiografie, případně cévní intervence. Hodnotili jsme tyto parametry: délku terapie V.A.C., velikost rány před léčbou a v době ukončení léčby (změnu velikosti rány během V.A.C. terapie), známky hojení rány (vyčištění rány, nárůst granulací) a dobu do úplného zhojení rány. U několika pacientů jsme V.A.C. terapii kombinovali s dalšími moderními přístupy v léčbě SDN, např. s larvální terapií nebo aplikací xenotransplantátu.

Hlavní výsledky studií a diskuze

Studie 8

Larvální léčba byla aplikována po průměrnou dobu 3,25 (3-5) dne, v množství 5-10 larev na cm^2. Klinické zlepšení rány bylo pozorováno u 69, 4 % pacientů, beze změny zůstalo 19,3 % pacientů a zhoršení jsme zaznamenali u 8,1 % pacientů; výsledek byl nehodnotitelný u 3,2 % pacientů z důvodu úmrtí larev. Příčinou úmrtí larev byla nedostatečná spolupráce pacientů s odlehčením končetiny a s péčí o ránu. Těsně po ukončení larvální léčby byl zjištěn signifikantní pokles výskytu infekce MRSA z 16/62 (25,8 %) na 5/62 (8,1 %) pacientů, $p < 0,01$. Efekt léčby přetrvával i po 10 (± 3) dnech po ukončení larvální léčby, infekce MRSA byla zaznamenána u 6/62 (9,7 %) pacientů, $p < 0,01$. Obdobné výsledky byly zjištěny pro Enterococcus sp. a pro Staphylococcus koaguláza negativní. Larvální léčba neměla efekt na eradikaci infekce Pseudomonas sp. Během larvální terapie nebyly pozorovány žádné závažnější nežádoucí účinky.

Dosud bylo publikováno jen málo studií hodnotících larvální terapii ran na větších souborech. Např. Armstrong (72) na souboru 60 pacientů s neuroischemickou ulcerací při SDN zjistil, že larvální terapie vedla k signifikantnímu zkrácení hojení diabetické nohy, ke třikrát menší potřebě amputací a ke kratší době ATB terapie. V naší studii jsme zaznamenali, že larvální terapie efektivně eliminuje G+ i G- infekci včetně MRSA. Neefektivní je naopak u Pseudomonas sp. Nové přístupy k léčbě infekce jsou podnětné zejména z hlediska rozvíjející se rezistence mikroorganismů na ATB. Metoda larvální léčby u SDN nebyla zatím v České republice v této indikaci zavedena a zhodnocena. Naše studie upřesnila indikace této léčby a pomohla rozšířit tuto metodu v České republice. **Výsledky byly předneseny na mezinárodních sympóziích (European Wound Management Association; Diabetic Foot Study Group) a publikovány v článku Jirkovská a spol., Larvální léčba ran se zaměřením na syndrom diabetické nohy, Prakt Lek 2007; 87(9):559-562 a formou řady abstrakt (publikace autora č. 29, 40, 41, 91 a 93).**

Studie 9

Průměrná doba aplikace V.A.C. byla 12,3 dne (od 7 do 23 dnů). Během této doby došlo k průměrnému zmenšení plochy rány o 19,7 % (z průměrné velikosti 20,5 ± 4,1 cm^2 na 16,5 ± 3,6 cm^2). Pozorovali jsme výrazné vyčištění rány a nárůst granulací. Průměrná doba do úplného zhojení rány byla 88,3 ± 36,7 dní. U tří pacientů nedošlo ke zhojení, 1 zemřel po 4 měsících na komplikace diabetu, které nesouvisely s léčbou SDN. 2 pacienti podstoupili amputační výkon pro progresi infekce při ICHDK, avšak s odstupem několika týdnů od aplikace V.A.C. Nežádoucí účinky léčby se vyskytly jen u 4/26 (15,4 %) pacientů. Ve třech případech se jednalo o bolest v místě aplikace podtlaku, která byla řešena analgetiky a snížením míry podtlaku. V jednom případě se pak jednalo o aktivaci infekce v ráně při nedostatečné parenterální ATB terapii, kdy však po změně ATB došlo ke zlepšení a mohlo se s V.A.C. terapií pokračovat.

V literatuře lze v současnosti najít až 300 prací zabývajících se problematikou léčby řízeným podtlakem, ale v drtivé většině se jedná pouze o kazuistická sdělení nebo o sérii několika případů. Dosud byly publikovány pouze čtyři randomizované studie hodnotící efekt řízeného podtlaku na hojení ulcerací u pacientů se SDN, z toho tři byly provedeny pouze na malém počtu pacientů (73-75), a pouze v jednom případě se jednalo o multicentrickou, randomizovanou a kontrolovanou studii na větším počtu pacientů (57). Naše studie potvrdila dobré literární zkušenosti s V.A.C., upřesnila indikace a pomohla rozšířit tuto metodu v České republice. **Výsledky byly publikovány v článku Bém a spol., Terapie syndromu diabetické nohy pomocí řízeného podtlaku (V.A.C. - Vacuum Assisted Closure), Prakt Lek 2006; 86(5):268-70 a formou abstraktu (publikace autora č. 19, 114).**

6 ZÁVĚRY DIZERTAČNÍ PRÁCE

Závěrem můžeme shrnout výsledky jednotlivých studií v rámci dizertační práce následovně:

Kostní metabolismus a Charcotova neuroosteoarthropatie

1. Léčba nazálním kalcitoninem v randomizované kontrolované studii signifikantně snížila aktivitu CNO v akutní fázi, zejména markery kostního obratu. Stejně účinná byla i u pacientů s CNO v

renální insuficienci. Naše nálezy prokázaly, že nazální kalcitonin má příznivý efekt na kostní remodelaci a může být proto součástí komplexní léčby pacientů v akutní fázi CNO. Jedná se o první randomizovanou studii s nazálním kalcitoninem u pacientů s CNO. Oproti doposud publikované léčbě akutní CNO bisfosfonáty má kalcitonin pravděpodobně příznivější efekt na kostní remodelaci a lze ho použít i u pacientů v renální insuficienci, kteří tvořili téměř jednu třetinu pacientů s CNO v naší studii.

2. Dlouhodobé podávání nazálního kalcitoninu signifikantně zkracovalo nezbytnou dobu odlehčení a imobilizace pacientů v akutní fázi CNO a snižovalo kostní resorpci (parametr ICTP) při dalším sledování těchto pacientů. Při léčbě nazálním kalcitoninem byla pozorována tendence ke sníženému výskytu rekurence CNO během patnáctiměsíčního sledování po ukončení akutní fáze. Dlouhodobý efekt antiresorpční léčby na rekurenci a kostní metabolismus CNO dosud nebyl v jiných studiích sledován.

3. Byly zavedeny nové kvantitativní parametry dynamické kostní scintigrafie a ověřena jejich validita jak v diagnostice akutní CNO, tak při dlouhodobé monitoraci aktivity CNO. Výhodou těchto parametrů je ve srovnání s dosud používanými metodami sledování aktivity CNO (např. měřením kožní teploty, stanovením markerů kostního obratu) jejich morfologická lokalizace v postižené oblasti skeletu a tudíž i větší specificita pro CNO - nejsou ovlivněny osteolýzou jiných částí skeletu nebo jinými patologickými procesy. Na rozdíl od dosud publikované jediné práce zabývající se kvantitativní scintigrafií u CNO jsme definovali kvantitativní scintigrafické parametry nezávislé na druhé končetině, která může být u CNO také postižena. Další předností naší práce bylo srovnání kvantitativních scintigrafických parametrů s aktivitou CNO posuzovanou parametry kostního obratu a ne pouze kožní teplotou. Přesné stanovení aktivity CNO může zlepšit objektivitu sledování efektu léčebných opatření a má proto přímý klinický dopad.

4. Byla zavedena nová metoda SA VSF do diagnostiky autonomní neuropatie u pacientů s CNO. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi parametry SA VSF a standardně používanými Ewingovými testy. SA VSF na rozdíl od Ewingových testů vyžaduje menší spolupráci pacienta a kratší dobu vyšetření, proto by měla být preferována.

Byla zjištěna dobrá reproducibilita parametru SA VSF (cumpower LFHF 1 + 2 + 3) v akutní a v chronické fázi CNO, tento parametr

nebyl ovlivněn aktivitou CNO (hodnocenou markery kostní remodelace a kožní teplotou).
5. Byly prezentovány kazuistiky pacientů s atypickou lokalizací CNO v oblasti kolenního kloubu. Tato lokalizace CNO je v literatuře popsána velmi sporadicky. Naše čtyři kazuistiky demonstrovaly nepřítomnost klinických příznaků u neuropatických fraktur proximální tibie. Jejich diagnóza byla proto pozdní, a došlo k závažným komplikacím - u jednoho pacienta byla nutná vysoká amputace, u dvou náhrada kolenního kloubu a u jednoho korekční osteotomie. Edukace lékařů zaměřená na CNO, zvláště její atypickou lokalizaci, má klinický význam pro včasnou diagnostiku a adekvátní léčbu CNO (nutná imobilizace končetiny, rekalcifikace apod.).

Problematika ischémie a infekce u syndromu diabetické nohy
1. Nezávislými rizikovými faktory obtížného hojení po nízké amputaci u pacientů se SDN byly $TcpO_2$ a CRP měřené před amputačním výkonem. Ostatní zkoumané faktory rizikové pro amputace (např. délka trvání diabetu, přítomnost jiných komplikací diabetu) signifikantní vliv na hojení neměly. Podle rizikových faktorů pro hojení můžeme modifikovat nejen výši amputace, ale i intenzitu pooperační péče.
2. Pacienti s úspěšným hojením rány po nízké amputaci měli signifikantně vyšší hodnoty $TcpO_2$ před amputací ve srovnání s neúspěšně zhojenými pacienty (tj. s pacienty nezhojenými do šesti měsíců od amputace nebo s nutností reamputace nad kotníkem). Tito pacienti mají nespolehlivé klasické známky ICHDK i nespolehlivé hodnoty Dopplerovského vyšetření při mediokalcinóze. Na základě vyšetření $TcpO_2$ můžeme nejen indikovat invazivní cévní vyšetření a způsob intervence, ale také odhadnout výsledek hojení.

Nové metody léčby syndromu diabetické nohy
1. Po larvální léčbě bylo pozorováno zlepšení hojení rány (kompletní vyčištění od nekróz) u 69 % pacientů, beze změny (pouze částečné odstranění nekróz) zůstalo 19 % pacientů a zhoršení (lokální progresi nálezu) jsme zaznamenali u 8 % pacientů; výsledek byl nehodnotitelný (úmrtí larev) u 3 % pacientů. Byl zjištěn signifikantní pokles MRSA infekce po larvální léčbě, tento efekt přetrvával i po 10 dnech od ukončení léčby. Obdobné výsledky byly po larvální

léčbě zjištěny i pro Enterococcus sp. a Staphylococcus koaguláza negativní. Larvální léčba neměla efekt na eradikaci infekce Pseudomonas sp. Tyto výsledky povrdily, že larvální terapie je efektivní a bezpečnou metodou debridementu rány, která může přispět ke komplexní léčbě pacientů se SDN.

2. Bylo zjištěno, že u nehojících se ran u pacientů se SDN došlo po aplikaci V.A.C. ke zmenšení plochy rány o 19 % a k nárůstu granulační tkáně; 85 % pacientů se následně úspěšně zhojilo. Nežádoucí účinky se vyskytly jen u 15 % pacientů (mírná bolest v ráně nebo progrese infekce). Tato studie přispěla k rozšíření terapie lokálním řízeným podtlakem u pacientů se SDN v České republice.

7 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ATB - antibiotika, antibiotický
BFV - blood flow velocity
CNO - Charcotova neuroosteoarthropatie
CRP- C-reaktivní protein
CT - počítačová tomografie
FCF - foot and contralateral foot ratio
FWB - foot and whole body ratio
ICHDK - ischemická choroba dolní končetiny
ICTP - karboxyterminální telopeptid kolagenu I
KALP - kostní isomer alkalické fosfatázy
MRI - magnetická rezonance
MRSA - Methicilin-rezistentní Staphylococcus aureus
OPG - osteoprotegerin
OM - osteomyelitída
P - signifikance
G+; G- - Gramm pozitivní; Gramm negativní
PTA - perkutánní transluminální angioplastika
RANK - receptorový aktivátor nukleárního faktoru kappa β
RANK-L - ligand receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kappa β
RCC - removable contact cast
RIA - radioimmunoassay
RTG - rentgenologické vyšetření
RWC - removable walking cast
SA VSF - spektrální analýza variability srdeční frekvence

SDN - syndrom diabetické nohy
TCC - total contact cast
$TcpO_2$ - transkutánní tenze kyslíku
V.A.C. - Vaccum Assisted Closure

8 POUŽITÁ LITERATURA

1. IWGDF: International Consensus on the Diabetic Foot. 2007
2. Sanders LJ, Frykberg RG: Diabetic neuropathic osteoarthropathy: Charcot foot, in The High Risk Foot in Diabetes Mellitus. Edited by Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH. New York, Churchill Livingstone, 1991, pp 297–338
3. Fabrin J, Larsen K, Holstein PE: Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. Diabetes Care 2000; 23(6):796-800
4. Chantelau E: The perils of procrastination: effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture. Diabet Med 2005; 22(12):1707-12
5. Eloesser L: On the nature of neuropathic affections of the joint. Ann Surg 1917; 66:201
6. Edmonds ME, Roberts VC, Watkins PJ: Blood flow in the diabetic neuropathic foot. Diabetologia 1982; 22(1):9-15
7. Gough A, Abraha H, Li F, Purewal TS, Foster AV, Watkins PJ, Moniz C, Edmonds ME: Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. Diabet Med 1997; 14(7):527-31
8. Young MJ, Marshall A, Adams JE, Selby PL, Boulton AJ: Osteopenia, neurological dysfunction, and the development of Charcot neuroarthropathy. Diabetes Care 1995; 18(1):34-8
9. Mabilleau G, Petrova NL, Edmonds ME, Sabokbar A: Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthopathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. Diabetologia 2008; 51(6):1035-40
10. Jeffcoate W: Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy-is RANK-L the missing link? Diabetologia 2004; 47(9):1488-92

11. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 1985; 8(5):491-8
12. Gold RH, Tong DJ, Crim JR, Seeger LL: Imaging the diabetic foot. Skeletal Radiol 1995; 24(8):563-71
13. Sartoris DJ: Cross-sectional imaging of the diabetic foot. J Foot Ankle Surg 1994; 33(6):531-45
14. Craig JG, Amin MB, Wu K, Eyler WR, van Holsbeeck MT, Bouffard JA, Shirazi K: Osteomyelitis of the diabetic foot: MR imaging-pathologic correlation. Radiology 1997; 203(3):849-55
15. Myerson MS, Alvarez RG, Lam PW: Tibiocalcaneal arthrodesis for the management of severe ankle and hindfoot deformities. Foot Ankle Int 2000; 21(8):643-50
16. Seabold JE, Flickinger FW, Kao SC, Gleason TJ, Kahn D, Nepola JV, Marsh JL: Indium-111-leukocyte/technetium-99m-MDP bone and magnetic resonance imaging: difficulty of diagnosing osteomyelitis in patients with neuropathic osteoarthropathy. J Nucl Med 1990; 31(5):549-56
17. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, Donohoe M, Foster AV, Edmonds ME, Boulton AJ: Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. Diabetologia 2001; 44(11):2032-7
18. Piaggesi A, Rizzo L, Golia F, Costi D, Baccetti F, Ciaccio S, De Gregorio S, Vignali E, Trippi D, Zampa V, Marcocci C, Del Prato S: Biochemical and ultrasound tests for early diagnosis of active neuro-osteoarthropathy (NOA) of the diabetic foot. Diabetes Res Clin Pract 2002; 58(1):1-9
19. Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, Mancini L, Collina CM, Manto A, Caradonna P, Ghirlanda G: Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2005; 28(5):1214-5
20. Jirkovska A, Kasalicky P, Boucek P, Hosova J, Skibova J: Calcaneal ultrasonometry in patients with Charcot osteoarthropathy and its relationship with densitometry in the lumbar spine and femoral neck and with markers of bone turnover. Diabet Med 2001; 18(6):495-500
21. Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME: Calcaneal bone mineral density in patients with Charcot neuropathic osteoarthropathy:

differences between Type 1 and Type 2 diabetes. Diabet Med 2005; 22(6):756-61
22. Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR: The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. J Am Podiatr Med Assoc 1997; 87(6):272-8
23. McGill M, Molyneaux L, Bolton T, Ioannou K, Uren R, Yue DK: Response of Charcot's arthropathy to contact casting: assessment by quantitative techniques. Diabetologia 2000; 43(4):481-4
24. Sinacore DR: Acute Charcot arthropathy in patients with diabetes mellitus: healing times by foot location. J Diabetes Complications 1998; 12(5):287-93
25. Foltz KD, Fallat LM, Schwartz S: Usefulness of a brief assessment battery for early detection of Charcot foot deformity in patients with diabetes. J Foot Ankle Surg 2004; 43(2):87-92
26. Herbst SA, Jones KB, Saltzman CL: Pattern of diabetic neuropathic arthropathy associated with the peripheral bone mineral density. J Bone Joint Surg Br 2004; 86(3):378-83
27. Jones EA, Manaster BJ, May DA, Disler DG: Neuropathic osteoarthropathy: diagnostic dilemmas and differential diagnosis. Radiographics 2000; 20 Spec No:S279-93
28. Lambert AP, Close CF: Charcot neuroarthropathy of the knee in Type 1 diabetes: treatment with total knee arthroplasty. Diabet Med 2002; 19(4):338-41
29. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggesi A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia 2007; 50(1):18-25
30. Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, Fernando DJ, Tsigos C, Young RJ, Ward JD, Boulton AJ: The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. Diabet Med 1994; 11(5):480-4
31. Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F: Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. Diabetes Care 1997; 20(8):1273-8

32. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, Pecoraro RF: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? Diabetes Care 1995; 18(2):216-9
33. Turner DE, Helliwell PS, Burton AK, Woodburn J: The relationship between passive range of motion and range of motion during gait and plantar pressure measurements. Diabet Med 2007; 24(11):1240-6
34. Zimny S, Schatz H, Pfohl M: The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. Diabetes Care 2004; 27(4):942-6
35. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggesi A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetologia 2008; 51(5):747-55
36. ADA: Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26(12):3333-41
37. Williams DT, Harding KG, Price P: An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. Diabetes Care 2005; 28(9):2206-10
38. Berendt T, Byren I: Bone and joint infection. Clin Med 2004; 4(6):510-8
39. Frykberg RG: A summary of guidelines for managing the diabetic foot. Adv Skin Wound Care 2005; 18(4):209-14
40. Lipsky BA: Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 26(3-4):267-76
41. Lipsky BA: A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20 Suppl 1:S68-77
42. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA: Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis 2007; 44(4):562-5

43. Jirkovska A, Fejfarova V, Hosova J, Striz I, Kalanin J, Skibova J: Analysis of the inflammation reaction and selected indicators of immunity in patients with an infected diabetic ulcer. Cas Lek Cesk 2002; 141(15):483-6
44. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, Corbeau P, Sotto A, Lavigne JP: Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. Diabetologia 2008; 51(2):347-52
45. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Plast Reconstr Surg 2006; 117(7 Suppl):212S-238S
46. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA: Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. J Clin Microbiol 2007; 45(9):2819-28
47. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, Levin E, Karchmer AW: Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. Clin Infect Dis 1994; 18(5):683-93
48. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, Harrington E, Harrington M, Roman SH, Stagnaro-Green A: Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. Jama 1991; 266(9):1246-51
49. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA: Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care 2006; 29(6):1288-93
50. Lipsky BA: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis 1997; 25(6):1318-26
51. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F: Diagnosing and treating diabetic foot infections. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20 Suppl 1:S56-64
52. Berendt AR, Lipsky B: Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. Curr Diab Rep 2004; 4(6):424-9

53. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB: Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2001; 24(6):1019-22
54. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, Graziani L: Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. J Intern Med 2002; 252(3):225-32
55. Jacqueminet S, Hartemann-Heurtier A, Izzillo R, Cluzel P, Golmard JL, Ha Van G, Koskas F, Grimaldi A: Percutaneous transluminal angioplasty in severe diabetic foot ischemia: outcomes and prognostic factors. Diabetes Metab 2005; 31(4 Pt 1):370-5
56. Staffa R, Leypold J, Kriz Z: Pedal bypass for limb salvage. Acta Chir Belg 2005; 105(5):491-6
57. Armstrong DG, Lavery LA: Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(9498):1704-10
58. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Jacob DS, Johnston CC, Burr DB: Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biomechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. Bone 2001; 29(3):271-8
59. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, Wells G, Adachi J, Waldegger L, Guyatt G: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4):540-51
60. Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR: The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. Diabet Med 1997; 14(5):357-63
61. Clohisy DR, Thompson RC, Jr.: Fractures associated with neuropathic arthropathy in adults who have juvenile-onset diabetes. J Bone Joint Surg Am 1988; 70(8):1192-200
62. Gilmore JE, Allen JA, Hayes JR: Autonomic function in neuropathic diabetic patients with foot ulceration. Diabetes Care 1993; 16(1):61-7

63. Stevens MJ, Edmonds ME, Foster AV, Douglas SL, Watkins PJ: Paradoxical blood flow responses in the diabetic neuropathic foot: an assessment of the contribution of vascular denervation and microangiopathy. Diabet Med 1992; 9(1):49-54
64. Howorka K, Pumprla J, Schabmann A: Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. J Auton Nerv Syst 1998; 69(2-3):164-72
65. O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ: Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. Br Heart J 1986; 55(4):348-54
66. Wieling W, van Brederode JF, de Rijk LG, Borst C, Dunning AJ: Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. Diabetologia 1982; 22(3):163-6
67. ADA: Autonomic nervous system testing (consensus statement). Diabetes Care 1992; 15(S3):1095
68. Jensen-Urstad K, Reichard P, Jensen-Urstad M: Decreased heart rate variability in patients with type 1 diabetes mellitus is related to arterial wall stiffness. J Intern Med 1999; 245(1):57-61
69. Robillard R, Gagnon PA, Alarie R: Diabetic Neuroarthropathy: Report of Four Cases. Can Med Assoc J 1964; 91:795-804
70. Tani Y, Inoue K, Kasahara H, Nishioka J, Hukuda S: Asymptomatic big toe changes in diabetic patients with early Charcot knees--a report of 2 cases. Acta Orthop Scand 1996; 67(3):302-4
71. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP: Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). Medicine (Baltimore) 1972; 51(3):191-210
72. Armstrong DG, Salas P, Short B, Martin BR, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ: Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. J Am Podiatr Med Assoc 2005; 95(3):254-7
73. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA: A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. Ann Vasc Surg 2003; 17(6):645-9

74. Etoz A, Ozgenel Y, Ozcan M: The use of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcers: a preliminary controlled trial. Wounds 2004; 16(8):264-269
75. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP: Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. Ostomy Wound Manage 2000; 46(8):28-32, 34

9 PŘEHLED VLASTNÍCH PUBLIKACÍ

Články publikované v zahraničních časopisech

1. Bem R, Jirkovska A, Fejfarova V, Skibova J, Jude EB: Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2006; 29(6):1392-4 IF 2006= 7,912

2. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J, Sixta B, Herdegen P: Determinants and estimation of wound healing achievement after minor amputation in patients with diabetic foot. EWMA Journal 2006; 6(2):27

3. Jirkovska A, Boucek P, Wu S, Hosova J, Bem R, Fejfarova V, Skibova J: Power spectral analysis of heart rate variability in patients with Charcot's neuroarthropathy. J Am Podiatr Med Assoc 2006; 96(1):1-8 IF 2006= 0,549

Participace na článku

4. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude EB, Piaggesi A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia 2007; 50(1):18-25

5. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude EB, Piaggesi A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Tennvall G, R., Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van

Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N: Optimal organization of health care in diabetic foot disease: introduction to the Eurodiale study. Int J Low Extrem Wounds 2007; 6(1):11-17

6. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude EB, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggesi A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetologia 2008; 51(5):747-755

7. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggesi A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Tennvall GR, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N: Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. Diabetic Medicine 2008; 25(6):700-707

8. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jude E, Jirkovska A, Mauricio D, Piaggesi A, Reike H, Spraul M, Acker KV, Baal SV, Merode FV, Uccioli L, Urbancic V, Tennvall GR: Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. Diabetologia 2008; 51(10):1826-34

Autor kapitoly v monografii

9. Bém R, Hrášek J, Pavlů J: Obecné principy léčby odlehčením, in Syndrom diabetické nohy. Edited by Jirkovská A. Prague, Maxdorf, 2006, pp 99-107

10. Bém R, Hrášek J, Pavlů J: Obuv pro pacienty s diabetem a další protetické pomůcky, in Syndrom diabetické nohy. Edited by Jirkovská A. Prague, Maxdorf, 2006, pp 108-120

Články publikované v tuzemských časopisech

11. Bém R: Neuropatické fraktury u pacientů s diabetem. Bulletin HPB 2003; 11(1):8-10

12. Bém R: Neuropatické fraktury v atypické lokalizaci u pacientů s diabetem. Lékařské listy 2003; 52(22):28-29

13. Bém R: Periferní cévní postižení, senzorická neuropatie a ulcerace nohy - nezávislé rizikové faktory amputací dolní končetiny u diabetu. Kazuistiky v diabetologii. (Klinické studie v diabetologii) 2004; 2(Suppl 1):13-15

14. Bém R, Hrášek J, Pavlů J: Protetická péče o pacienty s diabetickou nohou – speciální vložky a obuv jako součást prevence a léčby diabetické nohy. Bulletin HPB 2004; 12(Suppl 1):66-68

15. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V: Neuropatické defekty-diagnostika a léčba. Diagnóza 2005; 1(1):7-9

16. Bém R: Kdy začít s léčbou inzulínem u diabetu 2. typu? Diastyl 2005; 1(2):26

17. Bém R: Syndrom diabetické nohy. Sestra 2006; 16(Suppl 1):5-6

18. Bém R: Obuv pro pacienty s diabetem. Diastyl 2006; 2(1):26-29

19. Bém R, Fejfarová V, Jirkovská A: Terapie syndromu diabetické nohy pomocí řízeného podtlaku (V.A.C. - Vacuum Assisted Closure). Prakt Lek 2006; 86(5):268-70

20. Bém R, Fejfarová V, Jirkovská A: Neuropatické fraktury v oblasti kolenního kloubu u pacientů s diabetem. DMEV 2006; 9(2):63-67

21. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V: Aktuality v diagnostice a léčbě Charcotovy osteoarthropatie. Bulletin HPB 2006; 14(4):156-159

22. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Křížová M, Šindelářová V, Fexová P, Skibova J: Komplikace léčby syndromu diabetické nohy pomocí snímatelných kontaktních fixací se zaměřením na osteomyelitidu. Prakt Lek 2005; 85(6):348-352

23. Fejfarová V, Křížová M, Jirkovská A, Bém R, Pavlů J: Moderní prostředky k fixaci a odlehčení diabetické nohy. Diagnóza 2005; 1(1):13-15

24. Fejfarová V, Skořepová M, Jirkovská A, Bém R, Křížová M, Mášová I, Skibova J: Diagnostika a léčba myotických infekcí. Bulletin HPB 2006; 14(4):147-150

25. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Pavlů J, Křížová M: Léčba syndromu diabetické nohy kontaktními fixacemi. Bulletin HPB 2007; 15(4):93-95

26. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Pavlů J, Křížová M: Porovnání léčby syndromu diabetické nohy kontaktními fixacemi a ortézami typu Walker. Bulletin HPB 2007; 15(4):92-93

27. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R: Diabetická makroangiopatie. Sestra v diabetologii 2007; 3(1):27-28

28. Jirkovská A, Bém R: Charcotova osteoarthropatie – aktuální stav diagnostiky i terapie. Bulletin HPB 2005; 13(3-4):104-106

29. Jirkovská A, Bém R, Novotný K, Řezaninová L, Čechová K: Larvální léčba ran se zaměřením na syndrom diabetické nohy. Prakt Lek 2007; 87(9):559-562

30. Sedivy J, Petkov V, Jirkovska A, Stambergova A, Ulbrichova Z, Lupinkova J, Fejfarova V, Bem R: Optimization of amoxicillin/clavulanate therapy based on pharmacokinetic/ pharmacodynamic parameters in patients with diabetic foot infection. Klin Mikrobiol Infekc Lek 2004; 10(4):167-75

31. Sixta B, Herdegen P, Bém R, Fejfarová V: Léčení osteomyelitidy u syndromu diabetické nohy. Bulletin HPB 2001; 9(4):150-152

32. Sixta B, Herdegen P, Bém R, Pelikánová T: Zkušenosti s xenotransplantáty při hojení diabetické nohy. Bulletin HPB 2003; 11(1):37-38

33. Sixta B, Herdegen P, Bém R: Neobvyklá chirurgická léčba syndromu diabetické nohy. Bulletin HPB 2004; 12(Suppl 1):58-59

34. Wohl P, Pelikánová T, Bém R, Wohl P: Metabolický syndrom X. Practicus 2003; 2(4):42-45

Přednášky s publikovanými abstrakty v zahraničí

35. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J: Intranasal calcitonin in the treatment of Acute Charcot neuroosteoarthropathy including patients with renal insufficiency: a randomized controlled trial. (Abstract). Diabetologia 2005; 48(S1):A82
41st Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Atény, Řecko 12.-15. 9. 2005

36. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J, Sixta B: Determinants and estimation of wound healing achievement after minor amputation in patients with diabetic foot. (Abstract) EWMA Abstract book 2006:58
16th Conference of European Wound Management Association, Praha 18.-20. 5. 2006

37. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J: Effect of intranasal calcitonin on healing times in patients with acute Charcot foot: A randomized controlled trial. (Abstract). DFSG Abstract book 2006:27
6th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Elsinore, Dánsko, 10.-13. 9. 2006

38. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J: Long-term effects of intranasal calcitonin on healing times and recurrence of acute Charcot foot: a randomized controlled trial. (Abstract). Diabetologia 2006; 49(S1):99-100
42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Kodaň, Dánsko 14.-17. 9. 2006

39. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J: Is intranasal calcitonin effective for treating Charcot neuroosteoarthropathy on a long-term basis? (Abstract). The Diabetic Foot Programme and Abstract book 2007:59
5th International Symposium on The diabetic foot, Noordwijkerhout, Holansko, 9.-12. 5. 2007

40. Bém R, Jirkovská A, Novotný K, Fejfarová V, Dubský M, Řezaninová L, Fexová P: Maggot debridement therapy in patients with diabetic foot. (Abstract). EWMA Journal 2008; 8(S2):27
18th Conference of European Wound Management Association, Lisabon, Portugalsko, 14.-16. 5. 2008

41. Bém R, Jirkovská A, Novotný K, Fejfarová V, Dubský M, Řezaninová L, Fexová P: Effect of maggot debridement therapy on diabetic foot infection. (Abstract). DFSG abstract book 2008; 7(1):63
7th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Lucca , Itálie, 11.-13. 9. 2008

42. Dubský M, Jirkovská A, Bém R, Sixta B, Wosková V, Fejfarová V, Řezaninová L: Use of allogenic dermoepidermal grafts can accelerate healing of diabetic foot disease. (Abstract). EWMA Journal 2008; 8(S2):59
18th Conference of European Wound Management Association, Lisabon, Portugalsko, 14.-16. 5. 2008

43. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Křížová M: Comparison of complications of offloading methods (Total Contact Cast vs. Removable Cast Walker) with focus on osteomyelitis. (Abstract). DFSG Abstract book 2006:62
6th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Elsinore , Dánsko, 10.-13. 9. 2006

44. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Skibova J: Podiatry in the Czech Republic. (Abstract). EWMA Abstract book 2006:67
16th Conference of European Wound Management Association, Praha 18.-20. 5. 2006

45. Fejfarová V, Jirkovská A, Křížová M, Bém R, Skibova J: Total contact cast in the treatment of the diabetic foot – its risk and benefit with focused on osteomyelitis. (Abstract). EWMA Abstract book 2006:58
16th Conference of European Wound Management Association, Praha 18.-20. 5. 2006

46. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Krížová M, Petkov V, Skibová J: The occurrence of resistant pathogens and it´s effect on clinical end-points in patiens with the diabetic foot. (Abstract). DFSG Abstract Book 2008; 7(1):62
7th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Lucca , Itálie, 11.-13. 9. 2008

47. Jirkovská A, Fejfarová V, Bém R, Skibova J: Calcium regulating hormone and vitamins in patients with Charcot osteoarthropathy. (Abstract). DFSG Abstract book 2005:31
5th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Kassandra, Řecko, 7.-10. 9. 2005

48. Jirkovská A, Fejfarová V, Bém R, Skibova J: Diabetic Foot Care Teams Czech republic. (Abstract). EWMA Abstract book 2006:67
16th Conference of European Wound Management Association, Praha 18.-20. 5. 2006

49. Jirkovská A, Fejfarová V, Bém R, Skibova J: Vitamin D deficiency and its dependence on renal insuficiency in patiens with Charcot neuroosteoarthropathy. (Abstract). DFSG Abstract book 2006:26
6th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Elsinore, Dánsko, 10.-13. 9. 2006

50. Jirkovská A, Bém R, Fejfarová V, Skibova J: Longitudinal Study of Vitamin D Insufficiency and it's Association with Osteoclastic Activity in Patients with Charcot Osteoarthropathy. (Abstract). Diabetes 2007; 56(S1):A67-68
67th Scientific sessions of Američan Diabetes Association, Chicago, USA, 22.-26. 6. 2007

51. Jirkovská A, Bém R, Dubský M, Wosková V, Sixta B, Hačkajlo D, Řezaninová L, Fejfarová V: Follow-up of amputation rate and related factors in diabetic foot center. (Abstract). EWMA Journal 2008; 8(S2):24
18th Conference of European Wound Management Association, Lisabon, Portugalsko, 14.-16. 5. 2008

52. Jirkovská A, Bém R, Dubský M, Fejfarová V, Wosková V, Skibová J.: The difference in bone density between Type 1 and non-obese Type 2 diabetic patiens with Charcot neuro-osteoarthropathy (Abstract). DFSG Abstract Book 2008; 7(1):34
7th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Lucca , Itálie, 11.-13. 9. 2008

53. Sixta B, Řezaninová L, Bém R, Jirkovská A: The role of skin xenografts in the treatment of diabetic foot. (Abstract). DFSG Abstract book 2006:40
6th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Elsinore, Dánsko, 10.-13. 9. 2006

54. Sixta B, Varga M, Jirkovská A, Bém R, Hačkajlo D: Analysis of minor amputation and other surgical interventions in patients with diabetic foot regarding to necessity of their re-hospitalisation. (Abstract). EWMA Journal 2008; 8(S2):25
18th Conference of European Wound Management Association, Lisabon, Portugalsko, 14.-16. 5. 2008

Postery s publikovanými abstrakty v zahraničí

55. Bém R, Sixta B, Herdegen P, Jirkovská A, Fejfarová V: Usefulness of transcutaneous oxygen tension measurement to predict the healing after amputation in patients with osteomyelitis in diabetic foot. (Abstract). The Diabetic Foot Programme and Abstract book 2003:118
4th International Symposium on The Diabetic Foot, Noordwijkerhout, Holansko, 22.-24. 5. 2003

56. Bém R, Jirkovská A, Sixta B, Herdegen P, Fejfarová V: Evaluation of transcutaneous oxygen tension measurement for

predicting the wound healing after amputation in patients with osteomyelitis in diabetic foot. (Abstract). Diabetes and metabolism 2003; 29(S2):4S294
18th International Diabetes Federation Congress, Paris, Francie, 24.-29.8. 2003

57. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V: Rare case reports of Charcot osteoarthropathy of the knee complicated by severe fractures in patients with diabetes. (Abstract). DFSG Abstract book 2004:105
4th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Regensburg, Německo, 2.-5. 9. 2004

58. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J, Sixta B: Risk factors for unsuccessful healing after minor amputation in patients with diabetic foot. (Abstract). DFSG Abstract book 2005:83
5th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Kassandra, Řecko, 7.-10. 9. 2005

59. Bém R, Jirkovská A: Acute Charcot of the knee joint in patients with diabetic neuropathy- how do we diagnose? 2005
4th Minkowski Advanced Postgraduate Course in Clinical Diabetes, Kaunas, Litva, 29.9.- 1.10. 2005

60. Bém R, Jirkovská A, Buncová M, Fejfarová V, Skibova J: The role of quantitative bone scanning in the assessment of bone turnover activity in patients with Charcot foot. (Abstract). Diabet Med 2006; 23(S4):499
19th International Diabetes Federation Congress, Kapské Město, JAR, 3.-7.12. 2006

61. Bem R, Jirkovská A, Buncová M, Fejfarová V, Skibová J: Quantitative bone scanning in the assessment of bone turnover activity in patients with Charcot foot (Abstract). Diabetes 2007; 56(S1):A284
67th sessions of American Diabetes Association, Chicago, USA, 22.-26. 6. 2007

62. Bém R, Jirkovská A, Dubský M, Fejfarová V, Lupínková J, Skibová J: Reproducibility of power spectral analysis of heart rate

variability in acute and chronic phase of Charcot's neuroarthropathy. (Abstract). Diabetologia 2008; 51(S1):S500-501
44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Řím, Itálie, 7.-11. 9. 2008

63. Dubský M, Jirkovská A, Bém R, Fejfarová V, Skibová J, Sixta B, Rezaninová L.: Assesment of Acellular Porcine Dermis as a New Local Treatment of Diabetic Foot Ulcers (Abstract). DFSG Abstract Book 2008; 7(1):86
7th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Lucca, Itálie, 11.-13. 9. 2008

64. Fejfarová V, Jirkovská A, Havlová V: Tle short and long- lasting effect of structured educational program for patients with type 2 diabetes. (Abstract). Diabetes and metabolism 2003; 29(S2):4S392
18th International Diabetes Federation Congress, Paris, Francie, 24.-29.8. 2003

65. Fejfarová V, Jirkovská A, Křížová M, Bém R: Complications of TCC treatment with the focus on osteomyelitis. (Abstract). DFSG Abstract book 2004:118
4th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Regensburg, Německo, 2.-5. 9. 2004

66. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Mášová I, Skibova J: Is there any difference between microscopic and culture mycotic findings from hyperkeratosis and diabetic foot ulcers? (Abstract). DFSG Abstract book 2005:125
5th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Kassandra, Řecko, 7.-10. 9. 2005

67. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Skibova J: Risk and benefit of total contact cast treatment of the diabetic foot related to osteomyelitis. (Abstract). Diabetologia 2005; 48(S1):A354-355
41st Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Atény, Řecko 12.-15. 9. 2005

68. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Skibova J, Petkov V: The relation of bacterial antibiotic resistence to lower limb amputations

in patiens with the diabetic foot. (Abstract). Diabet Med 2006; 23(S4):498
19th International Diabetes Federation Congress, Kapské Město, JAR, 3.-7.12. 2006

69. Jirkovská A, Fejfarová V, Bém R, Hačkajlo D, Skibova J, Lacigová S, Trešlová L: The differences in the type of foot ulcers and related amputation rate among three foot centers. (Abstract). The Diabetic Foot Programme and Abstract book 2003:112
4th International Symposium on The Diabetic Foot, Noordwijkerhout, Holansko, 22.-24. 5. 2003

70. Jirkovská A, Fejfarová V, Bém R, Hačkajlo D, Skibova J: Differences in diabetes control and self-monitoring between diabetic patients who have undergone amputation and those with diabetic foot without amputation. (Abstract). Diabetes and metabolism 2003; 29(S2):4S395
18th International Diabetes Federation Congress, Paris, Francie, 24.-29.8. 2003

71. Jirkovská A, Fejfarová V, Bém R, Hačkajlo D, Skibova J, Lacigová S: Differences in patient characteristics and outcomes of therapy between a regional and non-regional foot centre. (Abstract). DFSG Abstract book 2004:100
4th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Regensburg, Německo, 2.-5. 9. 2004

72. Jirkovská A, Bém R, Fejfarová V, Skibova J: Vitamin D deficiency and its association with osteoclastic activity in patients with Charcot osteoarthropathy. (Abstract). Diabet Med 2006; 23(S4):496
19th International Diabetes Federation Congress, Kapské Město, JAR, 3.-7.12. 2006

73. Jirkovská A, Bém R, Hačkajlo D, Sixta B, Fejfarová V, Řezaninová L, Čechová K: Analysis of outcomes related to admissions of patiens with diabetic footto diabetology department. (Abstract). The Diabetic Foot Programme and Abstract book 2007:129

5th International Symposium on The diabetic foot, Noordwijkerhout, Holansko, 9.-12. 2007

74. Sedivy J, Jirkovská A, Matala H, Stambergova A, Ulbrichova Z, Lupinkova J, Fejfarová V, Bém R: The importance of minimal inhibition concentration and pharmacokinetic parameters of antibiotics used in the treatment of diabetes foot infections. (Abstract). Diabetologia 2003; 40(S2):A320
18th International Diabetes Federation Congress, Paris, Francie, 24.-29.8. 2003

75. Sixta B, Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J: Risk factors for unsuccessful healing after minor amputation in patients with diabetic foot. (Abstract). Diabet Med 2006; 23(S4):494
19th International Diabetes Federation Congress, Kapské Město, JAR, 3.-7.12. 2006

76. Sixta B, Varga M, Jirkovská A, Bém R, Hačkajlo D, Skibova J: Analysis of minor amputation and other surgical interventions in patients with diabetic foot regarding to necessity of their re-hospitalisation. (Abstract). The Diabetic Foot Programme and Abstract book 2007:253
5th Symposium on The diabetic foot, Noordwijkerhout, Holansko, 9.-12. 2007

77. Wosková V, Jirkovská A, Bém R, Kožnar B: Comparison of vascular intervention between diabetic patients with non-healing diabetic ulcers and diabetic patients with clinically manifest lower limb ischaemia. (Abstract). The Diabetic Foot Programme and Abstract book 2003:132
4th International Symposium on The Diabetic Foot, Noordwijkerhout, Holansko, 22.-24. 5. 2003

78. Wosková V, Jirkovská A, Bém R, Dubský M, Čechová K, Řezaninová L: The Neuropad: a simple test to evaluate of diabetic neuropathy and risk of diabetic foot ulcer. (Abstract) EWMA Journal 2008; 8(S2):161
18th Conference of European Wound Management Association, Lisabon, Portugalsko, 14.-16. 5. 2008

79. Wosková V, Jirkovská A, Bém R, Dubský M., Cechová K., Peregrin J, Koznar B: Is ankle-brachial pressure index sufficient test for indication of percutaneous transluminal angioplasty in patients with diabetic foot ulcers? (Abstract). DFSG Abstract Book 2008; 7(1):68
7th Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group, Lucca , Itálie, 11.-13. 9. 2008

Přednášky s publikovanými abstrakty v tuzemsku

80. Bém R: Neuropatické fraktury u pacientů s diabetem. (Abstract). Bulletin HPB 2003; 11(1):8
2. mezioborové sympozium Syndrom diabetické nohy, Praha, 28.3. 2003

81. Bém R, Hrášek J, Pavlů J: Protetická péče o pacienty s diabetickou nohou – speciální vložky a obuv jako součást prevence a léčby diabetické nohy. (Abstract). Bulletin HPB 2004; 12(S1):66
3. mezioborové sympozium s mezinárodní účastí, Syndrom diabetické nohy, Praha 21.5. 2004

82. Bém R: Syndrom diabetické nohy. 2004
Interoborové sympozium, Praha, 10.12. 2004

83. Bém R: Pozdní komplikace diabetu. Role sestry při edukaci pacienta s pozdními komplikacemi diabetu. Psychosociální aspekty léčby diabetu. (Abstract). Abstract book 2004:O1
3. cyklus seminářů pro sestry v diabetologii. Praha, 10.-11.12.2004

84. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V: Neuropatické defekty-diagnostika a léčba. (Abstract). Diagnóza 2005; 1(1):7
Mezioborové sympozium Hojení ran, Praha 8.-9.4. 2005

85. Bém R: Syndrom diabetické nohy. 2005
Diabetes mellitus – vše pro praxi, Poděbrady, 28.5. 2005

86. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J, Jude EB: Nasální kalcitonin v léčbě akutní Charcotovy neuroosteoarthropatie:

randomizovaná kontrolovaná studie. (Abstract). DMEV 2006; 9(S2):16
XLII. Diabetologické dny v Luhačovicích 20.-22. 4. 2006

87. Bém R, Jirkovská A: Syndrom diabetické nohy. (Abstract). Abstracta 2006:25
Kurz diabetologie pro praktické lékaře. Praha, 28.-29.4.2006

88. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V: Aktuality v diagnostice a léčbě Charcotovy osteoarthropatie. (Abstract). Bulletin HPB 2006; 14(4):156-159
4. mezioborové sympozium s mezinárodní účastí, Syndrom diabetické nohy, Praha 3.11. 2006

89. Bém R: Charcotova osteoarthropatie u pacientů s diabetem. (Abstract). Abstract book 2006
IV. celostátní kongres České společnosti pro léčbu rány, Pardubice 25.-26.11. 2006.

90. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Wosková V: Dlouhodobý efekt léčby nasálním kalcitoninem u pacientů s Charcotovou osteoarthropatií. Randomizovaná kontrolovaná studie. (Abstract). DMEV 2007; 10(S1):24
XLIII. Diabetologické dny v Luhačovicích 19.-21. 4. 2007

91. Bém R, Jirkovská A, Novotný K, Fejfarová V, Dubský M, Řezaninová L, Fexová P: Larvální terapie syndromu diabetické nohy. (Abstract). Hojení ran 2008; 2(1):18
VI. celostátní kongres s mezinárodní účastí České společnosti pro léčbu a hojení ran, Pardubice, 25.-26.1. 2008

92. Bém R: Pozdní komplikace diabetu. 2008
XLIV. Diabetologické dny v Luhačovicích 16.-19. 4. 2008

93. Bém R, Jirkovská A, Novotný K, Fejfarová V, Dubský M, Řezaninová L, Fexová P: Larvální terapie syndromu diabetické nohy a její vliv na eliminaci MRSA u diabetických ulcerací. (Abstract). DMEV 2008; 11(S1):19
XLIV. Diabetologické dny v Luhačovicích 16.-19. 4. 2008

94. Engelmann V, Buncová M, Bém R: Korelace vývoje scintigrafie skeletu a klinických nálezů pacientů s Charcotovou osteoarthropatií. (Abstract). Abstract book 2003
40.dny nukleární medicíny s mezinárodní účastí. Pardubice, 2.-4.10.2003

95. Fejfarová V, Jirkovská A, Křížová M, Bém R, Pavlů J: Nové metody v odlehčení končetin u pacientů se syndromem diabetické nohy. (Abstract). Abstract book 2004
III. celostátní kongres České společnosti pro léčbu rány, Pardubice 26.-27.11. 2004.

96. Fejfarová V, Křížová M, Jirkovská A, Bém R, Pavlů J: Moderní prostředky k fixaci a odlehčení diabetické nohy. (Abstract). Diagnóza 2005; 1(1):13-15
Mezioborové sympozium Hojení ran, Praha 8.-9.4. 2005

97. Fejfarová V, Jirkovská A, Křížová M, Bém R: Komplikace léčby snímatelnými kontaktními fixacemi se zaměřením na osteomyelitidu. (Abstract). DMEV 2005; 8(S1):17
XLI. Diabetologické dny v Luhačovicích 21.-23. 4. 2005

98. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Křížová M, Šindelářová V, Mášová I, Skibova J: Mykotické infekce u pacientů se syndromem diabetické nohy. (Abstract). DMEV 2006; 9(S2):21
XLII. Diabetologické dny v Luhačovicích 20.-22. 4. 2006

99. Fejfarová V, Skořepová M, Jirkovská A, Bém R, Křížová M, Mášová I, Skibova J: Diagnostika a léčba myotických infekcí. (Abstract). Bulletin HPB 2006; 14(4):147-150
4. mezioborové sympozium s mezinárodní účastí, Syndrom diabetické nohy, Praha 3.11. 2006

100. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Petkov V, Skibova J: Vliv MRSA a ostatních rezistentních patogenů na amputace dolních končetin u pacientů se syndromem diabetické nohy. (Abstract). Hojení ran 2008; 2(1):22
VI. celostátní kongres s mezinárodní účastí České společnosti pro léčbu a hojení ran, Pardubice, 25.-26.1. 2008

101. Fexová P, Řezaninová L, Janebová J, Jirkovská A, Bém R: Vlastní zkušenosti s měřením transkutánní tenze kyslíku u syndromu diabetické nohy. 2008
XLIV. Diabetologické dny v Luhačovicích 16.-19. 4. 2008

102. Jirkovská A, Lacigová S, Fejfarová V, Bém R, Hačkajlo D, Skibova J, Rušavý Z: Srovnání péče o pacienty se syndromem diabetické nohy ve spádové a v neregionální podiatrické ambulanci. (Abstract). DMEV 2005; 8(S1):24
XLI. Diabetologické dny v Luhačovicích 21.-23. 4. 2005

103. Jirkovská A, Bém R, Fejfarová V, Skibova J: Regulace kalciového metabolismu u pacientů s Charcotovou osteoarthropatií. (Abstract). DMEV 2006; 9(S2):27
XLII. Diabetologické dny v Luhačovicích 20.-22. 4. 2006

104. Jirkovská A, Bém R, Fejfarová V, Dubský M, Wosková V, Řezaninová L, Fexová P: Charcot – nemoc stále neznámá. (Abstract). Hojení ran 2008; 2(1):25
VI. celostátní kongres s mezinárodní účastí České společnosti pro léčbu a hojení ran, Pardubice, 25.-26.1. 2008

105. Jirkovská A, Bém R, Dubský M, Hačkajlo D, Sixta B, Wosková V, Řezaninová L, Čechová K: Amputace a cévní intervence u pacientů se syndromem diabetické nohy v diabetologickém centru. (Abstract). DMEV 2008; 11(S1):19
XLIV. Diabetologické dny v Luhačovicích 16.-19. 4. 2008

106. Řezaninová L, Fexová P, Bém R, Wohl P: Péče o pacienty se syndromem diabetické nohy. (Abstract). 2007
XIV. kongres české internistické společnosti ČLS JEP ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi. Praha, 16.-19.9.2007

107. Řezaninová L, Fexová P, Bém R, Jirkovská A: Vlastní zkušenosti s V.A.C. terapií u syndromu diabetické nohy. 2008
XLIV. Diabetologické dny v Luhačovicích 16.-19. 4. 2008

108. Sixta B, Herdegen P, Bém R, Fejfarová V: Léčení osteomyelitidy u syndromu diabetické nohy. (Abstract). Bulletin HPB 2001; 9(4):150-152
Mezioborové sympozium Syndrom diabetické nohy, Praha, 30.11. 2001

109. Sixta B, Herdegen P, Bém R: Zkušenosti s xenotransplantáty při hojení diabetické nohy. (Abstract). Bulletin HPB 2003; 11(1):37-38
2. mezioborové sympozium Syndrom diabetické nohy, Praha, 28.3. 2003

110. Sixta B, Herdegen P, Bém R: Neobvyklá chirurgická léčba syndromu diabetické nohy. (Abstract). Bulletin HPB 2004; 12(S1):58-59
3. mezioborové sympozium s mezinárodní účastí, Syndrom diabetické nohy, Praha 21.5. 2004

111. Wosková V, Jirkovská A, Bém R, Kožnar B: Je nehojící se diabetická ulcerace bez klinicky manifestní ischemické choroby dolních končetin vhodnou indikací k angiografii? (Abstract). DMEV 2003; 6(S1):64
XXXIX. Diabetologické dny v Luhačovicích 24.-26. 4. 2003

112. Wosková V, Jirkovská A, Bém R, Dubský M, Čechová K, Řezaninová L: Diagnostika neuropatie a posouzení rizika diabetických ulcerací indikačním testem Neuropad. (Abstract). DMEV 2008; 11(S1):35-36
XLIV. Diabetologické dny v Luhačovicích 16.-19. 4. 2008

Postery s publikovanými abstrakty v tuzemsku

113. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V: Patologické fraktury na podkladě diabetické neuropatie. (Abstract). DMEV 2003; 6(S1):17
XXXIX. Diabetologické dny v Luhačovicích 24.-26. 4. 2003

114. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Klementová M: Využití lokálního podtlaku v léčbě pacientů se syndromem diabetické nohy- první zkušenosti s V.A.C. terapií. (Abstract). DMEV 2004; 7(S1):11
XL. Diabetologické dny v Luhačovicích 22.-24. 4. 2004

115. Bém R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibova J, Sixta B, Herdegen P: Rizikové faktory neúspěšného hojení rány po nízké amputaci u pacientů se syndromem diabetické nohy. (Abstract). DMEV 2005; 8(S1):11-12
XLI. Diabetologické dny v Luhačovicích 21.-23. 4. 2005

116. Dubský M, Jirkovská A, Bém R, Sixta B, Fejfarová V, Řezaninová L: Použití allogenních dermoepidermálních krytí urychluje hojení ran u syndromu diabetické nohy. (Abstract). DMEV 2008; 11(S1):56-58
XLIV. Diabetologické dny v Luhačovicích 16.-19. 4. 2008

117. Fejfarová V, Jirkovská A, Křížová M, Bém R, Skibova J: Srovnání léčby pacientů s neuropatickými ulceracemi, akutní Charcotovou osteoarthropatií a neuropatickými frakturami pomocí kontaktních fixací. (Abstract). DMEV 2004; 7(S1):15
XL. Diabetologické dny v Luhačovicích 22.-24. 4. 2004

118. Fejfarová V, Jirkovská A, Bém R, Křížová M, Skibova J: Komplikace léčby snímatelnými kontaktními fixacemi a ortézami walker se zaměřením na osteomyelitidu. . DMEV 2008; 11(S1):56
XLIV. Diabetologické dny v Luhačovicích 16.-19. 4. 2008

119. Herdegen P, Sixta B, Bém R, Fejfarová V: Léčení osteomyelitidy u syndromu diabetické nohy. (Abstract). DMEV 2003; 6(S1):23-24
XXXIX. Diabetologické dny v Luhačovicích 24.-26. 4. 2003

120. Jirkovská A, Bém R, Hačkajlo D, Sixta B, Wosková V, Řezaninová L, Čechová K: Analýza tříletých zkušeností z hospitalizací pacientů se syndromem diabetické nohy – kde jsou rezervy? (Abstract). DMEV 2007; 10(S1):48-49
XLIII. Diabetologické dny v Luhačovicích 19.-21. 4. 2007

121. Šedivý J, Jirkovská A, Hatala M, Štamberková A, Ulbrichova Z, Lupinkova J, Fejfarová V, Bém R: Předpoklad úspěšnosti antibiotické léčby nemocných se syndromem diabetické nohy. (Abstract). DMEV 2003; 6(S1):52-53
XXXIX. Diabetologické dny v Luhačovicích 24.-26. 4. 2003

122. Wosková V, Jirkovská A, Bém R, Čechová K, Peregrin J, Kožnar B: Význam dopplerovského vyšetření pro indikaci PTA u pacientů se syndromem diabetické nohy. (Abstract). DMEV 2007; 10(S1):50
XLIII. Diabetologické dny v Luhačovicích 19.-21. 4. 2007