

# Diyabette Periferik Vasküler Sorunlar

Dr. Zeynep Cantürk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

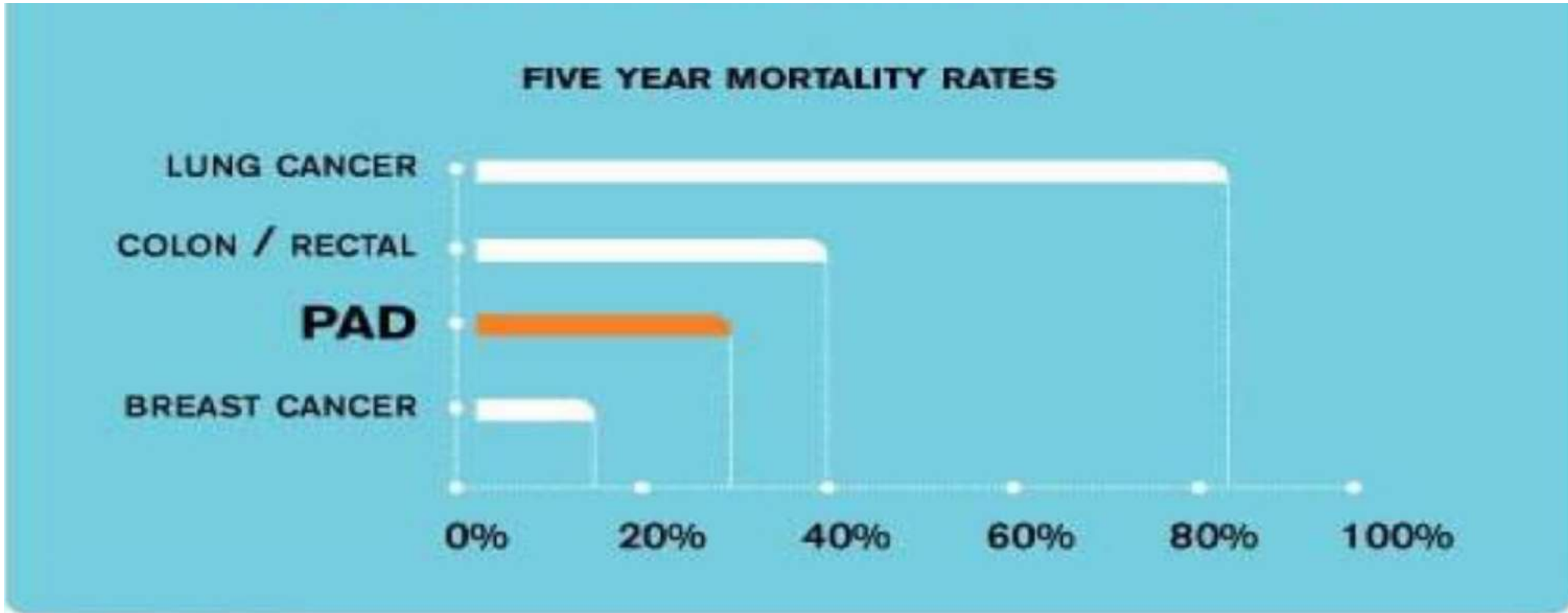
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

- **Diyabet ile ilişkili aterosklerozis**, koroner arterler, karotid arterler ve alt ekstremitte arterleri gibi tüm **majör vasküler yataklarda** komplikasyona yol açabilir.

# Periferik Arter Hastalığı (PAH)

- Periferik arter hastalığı, **alt ekstremitelerin** aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı ile karakterize bir durumdur.
- Alt ekstremitte ampütasyonu için majör risk faktörüdür.
- Çoğunlukla semptomatik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığa eşlik etmekte ve neredeyse altı kat daha yüksek riske yol açmaktadır.

# Semptomatik PAH'lı Olgularda Mortalite Meme Ca dan daha yüksektir



## Definition: Mortality

A measure of the number of deaths in a population, in relation to the entire population, over a specific time period.

<sup>1</sup>Vascular Disease Foundation and the American Cancer Society

- Genel popülasyonda PAH ile ilgili pekçok şey bilinse de diyabetiklerde PAH değerlendirme ve yaklaşımı çok açık değildir ve bazı özel sorunlar vardır.

# Prevalans

- 40 yaş üzeri diyabetiklerin %20'sinde
- 50 yaş üzeri diyabetiklerin %30'unda
- Semptomatik PAH'lı olguların %20'si diyabetik- Framingham çalışması

Thiruvoipati T,. World J Diabetes. 2015;6(7):961

Practical Diabetes Int16:163–166, 1999

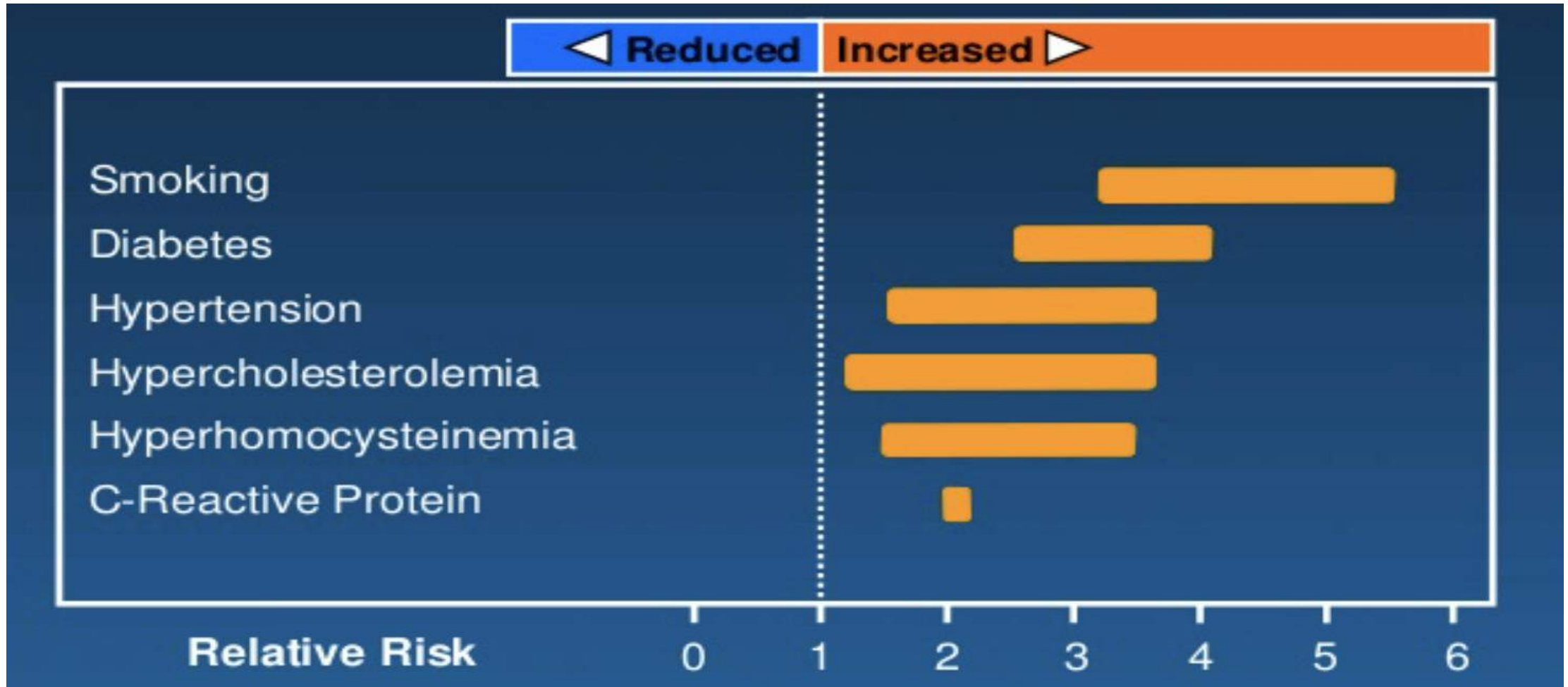
JAMA 286:1317–1324, 2001

Marso SP, Hiatt WR J Am Coll Cardiol. 2006 Mar 7; 47(5):921-9.

# PAH Risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet- erkek dominansı
- Genetik yatkınlık
- Dislipidemi
- Hipertansiyon
- Sigara
  - PAH sigara ilişkisi>>>KAH sigara ilişkisi
- Metabolik Sendrom
- KBY
- Ağır metal maruziyeti
- Homosistein ve diğer biyomarkerlar
  - NT-ProBNP
  - Cotinin
  - HsCRP
  - SistatinC
- HIV enfeksiyonu

# PAH Risk Faktörleri





- Büyük, çok uluslu bir meta-analizde, gelişmiş ülkelerdeki katılımcılar arasında **diyabet varlığı**, PAH için neredeyse **iki kat artmış** olasılıkla ilişkilendirilmiştir ( [OR] 1.88,% 95 CI 1.66-2.14).

# Diabete Özgü Risk Faktörleri

- **Diabetes süresi**- PAH insidansı ve yaygınlığı ile ilişkilidir
- **Diabetes şiddeti** - UKPDS 59 ayrıca **HbA1c'deki her yüzde 1'lik** artışın, takip sırasında **PAH geliştirme** riskinde yaklaşık **yüzde 30'luk** bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.
- **Cinsiyet** - Sınırlı verilere dayanarak, diyabet, klodikasyo gelişimi için erkeklere kıyasla **kadınlar** için daha önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir.
- **İrk / etnik köken** -Afrikalı Amerikalılar ve Hispaniklerde risk yüksek.
- PAH riski ayrıca **periferik nöropati** ile ilişkilidir. Bu nedenle diyabetik bireyler PAH semptomlarını, ayaklarda veya uyluklarda yanma veya ağrılı bir rahatsızlık olarak ortaya çıkan yaygın bir diyabet semptomu olan nöropati ile karıştırabilir.

# The effects of genetic polymorphisms and diabetes mellitus on the development of peripheral artery disease

## Periferik arter hastalığı oluşumunda genetik polimorfizmin ve diabetes mellitusun etkisi

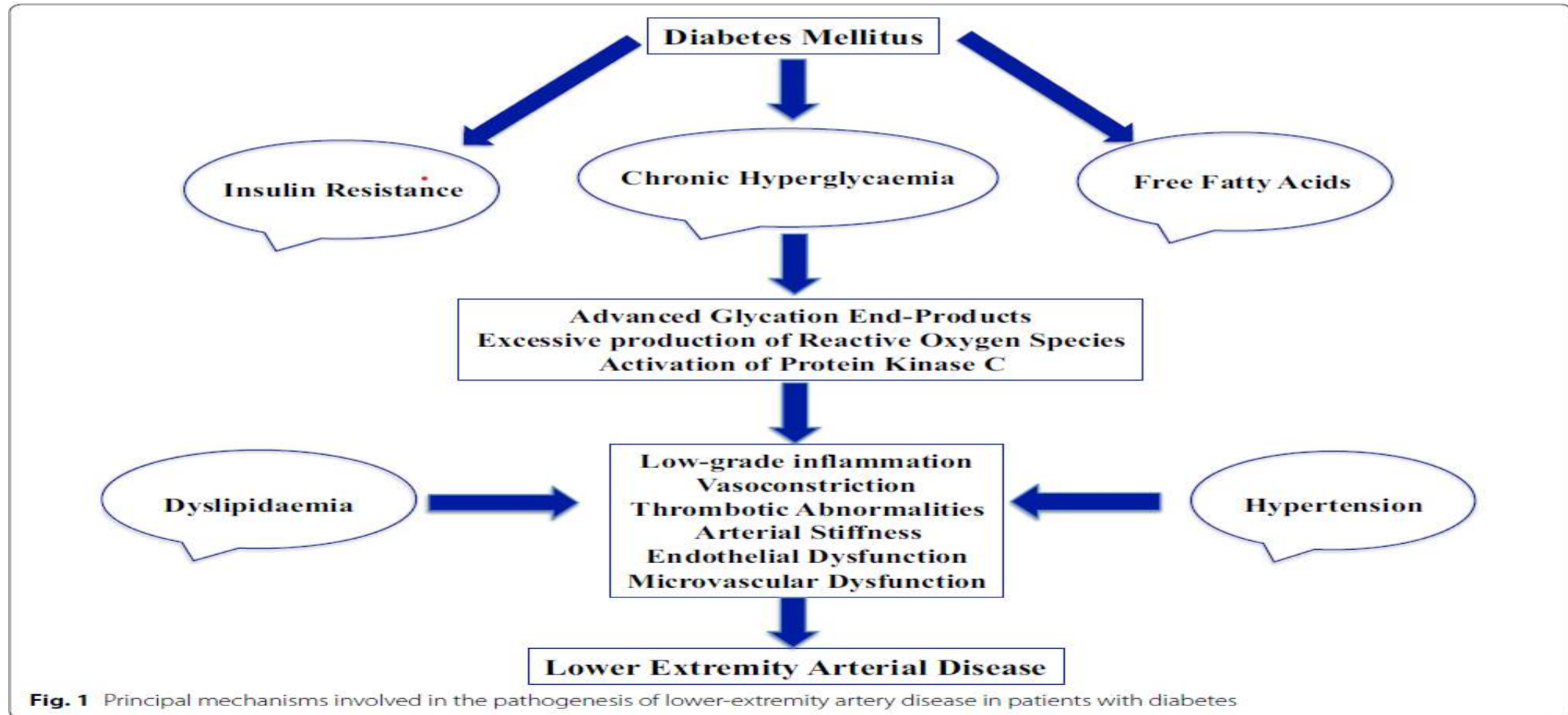
 Zafer Yalım, M.D.,<sup>1</sup>
 Serap Tutgun Onrat, M.D.,<sup>2</sup>
 Sümeyra Alan Yalım, M.D.,<sup>3</sup>
 Mustafa Aldemir, M.D.,<sup>4</sup>  
 Alaettin Avşar, M.D.,<sup>1</sup>
 İsmet Doğan, M.D.,<sup>5</sup>
 Ersel Onrat, M.D.<sup>1</sup>

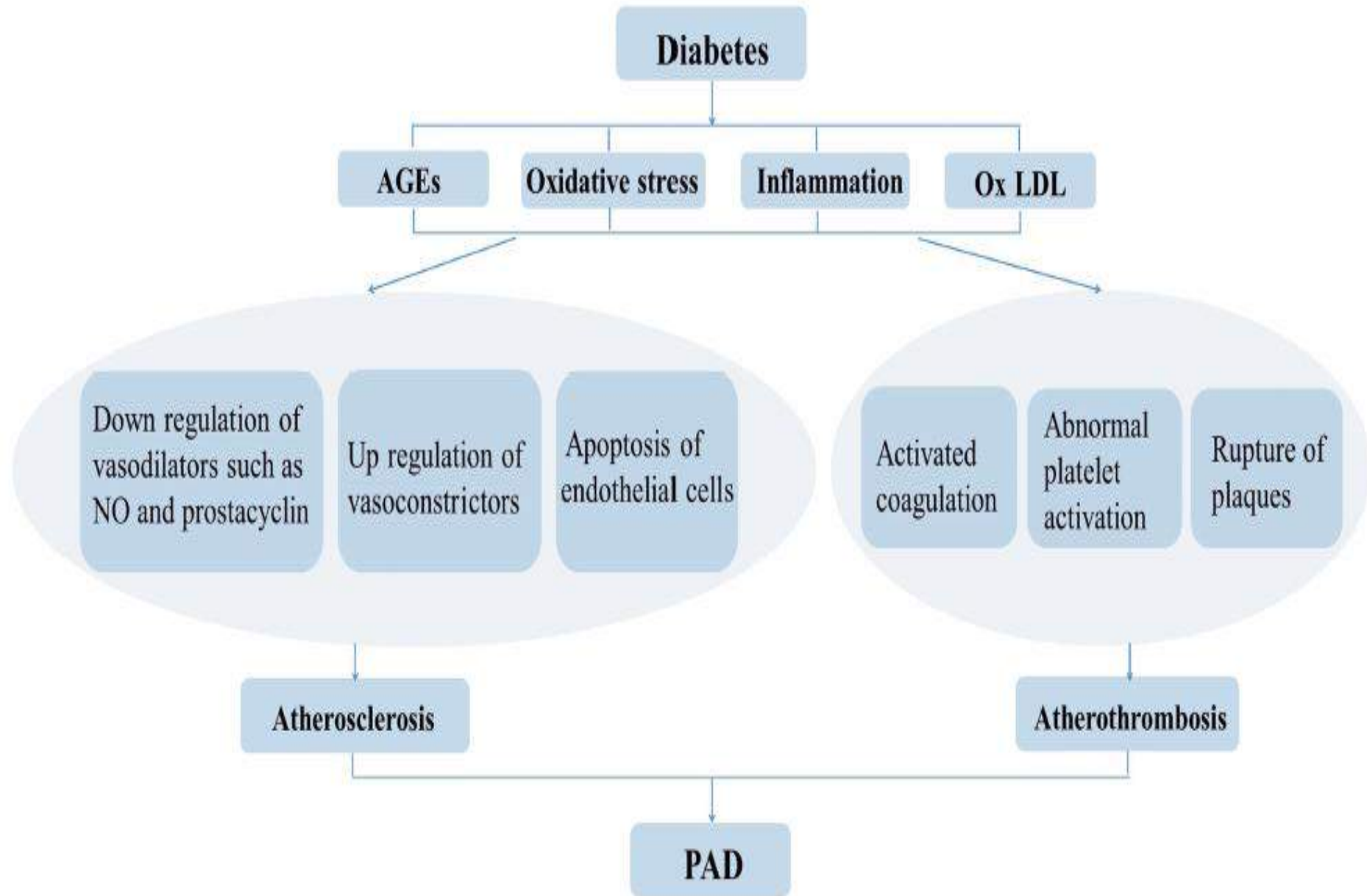
**Table 4.** Regression analysis results of groups with and without PAD

Data	p value	OR	Confidence interval (95%)
Smoking	<0.001	31.525	(6.052–164.217)
Family history	0.018	7.143	(1.395–36.583)
Factor V G1691A (Leiden) Heterozygote	0.005	21.521	(2.537–182.561)
Factor XIII V34L Heterozygote	0.047	21.27	(0.061–0.983)
β-fibrinogen -455G>A Homozygote	0.020	29.606	(1.719–509.824)
PAI-1 4G-5G Homozygote	0.008	17.118	(2.113–138.660)
MTHFR A1298C Homozygote	0.001	316.647	(10.763–9315.342)
APOE 2/3 genotype	0.026	7.015	(1.270–38.762)

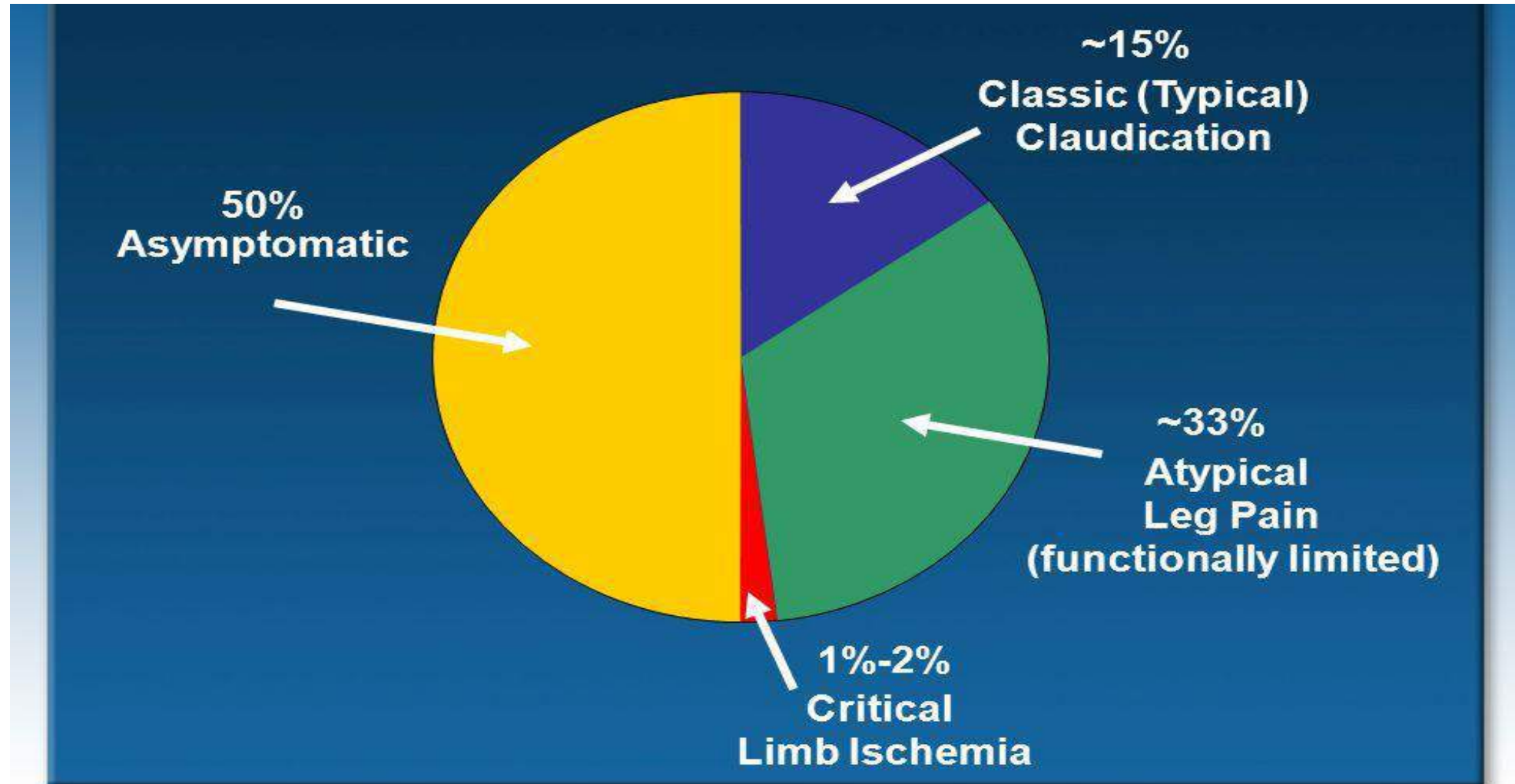
\*P<0.05.

# Patofizyoloji





# PAH'ın Klinik Prezentasyonu



- Diyabetik PAH'lı olguların
  - Yarısı asemptomatik ya da atipik semptomlara sahip(PNP),
  - Üçte birinde klodikasyo mevcut,
  - Kalan hastalarda ciddi hastalık...

# PAH-Klinik: Semptom ve Bulgular

- Ağrı (kladikasyo)
- Soğukluk hissi ve soğuk ekstremite
- Uyuşukluk
- Uçlarda renk değişikliği  
Kızarıklık/Morarma
- Tüylerde azalma
- Ayaklarda kuruluk
- Deride incelme
- Ekstremitelerde atrofi
- Tırnaklarda kalınlaşma
- İyileşmeyen yara
- İstirahat ağrısı
- Ülserasyon
- Kangren
- Erektile disfonksiyon  
(iliak hastalık)



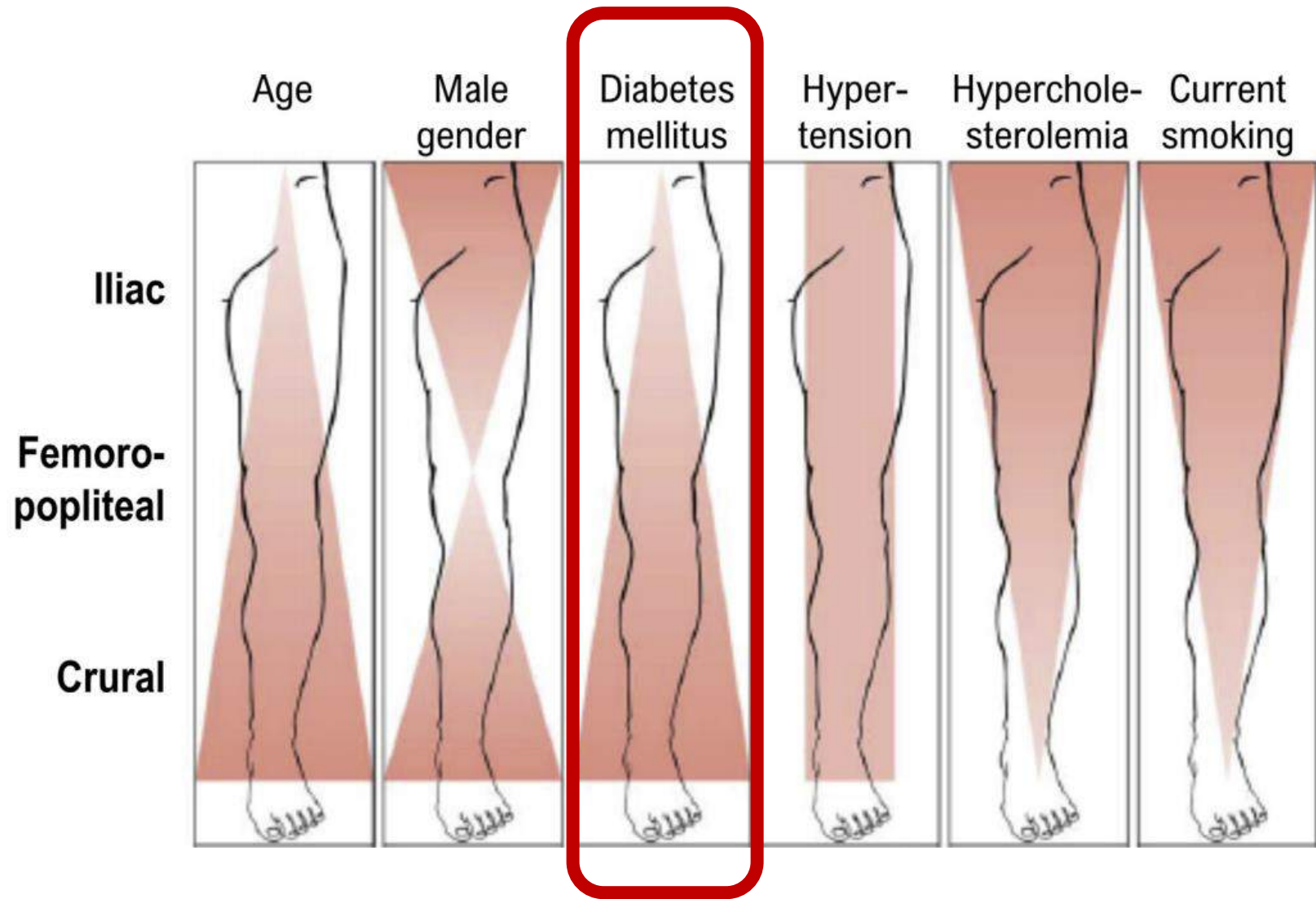
# Klodikasyo İntermitens

- Yürümele ortaya çıkan ve istirahatle geçen ağrı ve kramp



# Klinik Farklılıklar

- Diyabetik hastaların **çoğu asemptomatiktir** veya periferik nöropati nedeniyle ağrı hissetmezler.
- Bu nedenle **en sık başvuru şikayetleri ülser** olup başvuru anında PAH tanısı konur.
- Genellikle ekstremiteyi tehdit eden iskemi bulguları olan ülser-gangren-istirahat ağrısı vardır.
- Bir alt ekstremitede iskemisi olan DM'li hastaların yaklaşık yarısında **beş yıl içinde karşı taraf alt ekstremiteyi tehdit eden iskemi** gelişecektir.
- Lezyonlar daha distalde ve daha diffüz ve multi-segmenterdir.



# Klinik Sınıflandırma (Fontaine)

- **Evre I:** Asemptomatik
  - **Evre II:** Klodikasyo
    - IIa: yaşam standardını etkilemeyen- uzun mesafeli >200 m
    - IIb: yaşam standardını etkileyen- kısa mesafeli <200 m
  - **Evre III:** İstirahat ağrısı
  - **Evre IV:** Doku kaybı, iskemisi, ülser, kangren
- } Kritik Bacak İskemisi (CLI)

# Position Paper on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) in People with Diabetes Mellitus

Joint Statement of the German Diabetes Society (DDG), The German Angiology Society (DGA) and The German Interventional Radiology Society (DeGIR)

Authors (in alphabetical order)

Bernd Balletshofer<sup>1</sup>, Wulf Ito<sup>2</sup>, Holger Lawall<sup>3</sup>, Nasser Malyar<sup>4</sup>, Yves Oberländer<sup>5</sup>, Peter Reimer<sup>6</sup>, Kilian Rittig<sup>7</sup>, Markus Zähringer<sup>8</sup>

► **Table 1** Classification of PAD according to Fontaine and Rutherford.

Fontaine		Rutherford		
Stage	Clinical picture	Degree	Category	Clinical picture
I	Asymptomatic	0	0	Asymptomatic
IIa	Walking distance > 200 m	I	1	Mild IC
IIb	Walking distance < 200 m	I	2	Moderate IC
		I	3	Severe IC
III	Ischaemic pain at rest	II	4	Ischaemic pain at rest
IV	Ulcer, gangrene	III	5	Small patches necrosis
		III	6	Large patches necrosis

IC = Intermittent claudication.

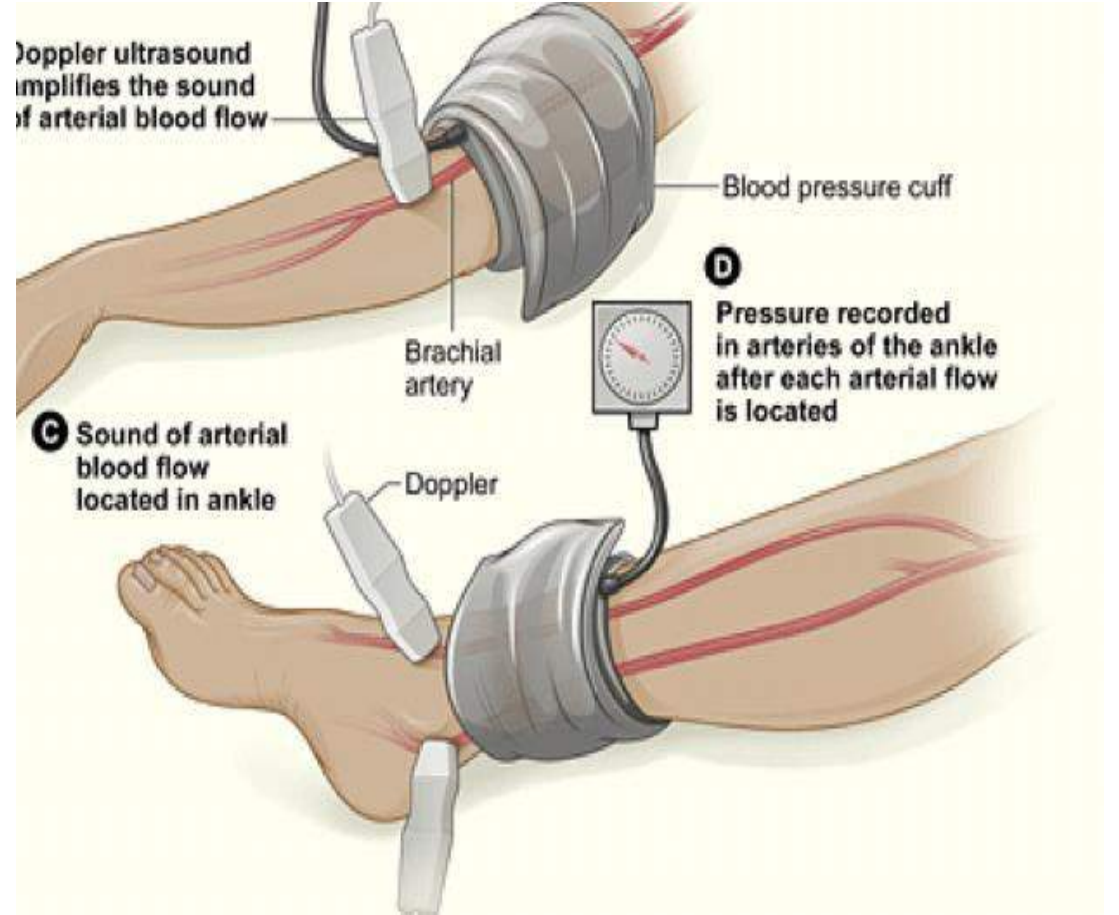
# Tanı

- Diyabetik hastalarda, kapsamlı bir **fiziksel aktivite öyküsü**, genellikle PAH risk faktörleri olan veya var olan PAH'lı hastaları belirleyecektir.
- Bacak ağrısı, ülser gelişimi ve fonksiyonel bozukluklar PAH'a bağlı olabileceği gibi diyabetik nöropatinin belirtileri de olabilir.
- Öykü ve fizik muayenesi uyumlu olan hastalar için PAH tanısı **ayak bileği-kol indeksi (ABI) ölçümü** ile konur.

# Periferik Nabız Muayenesi

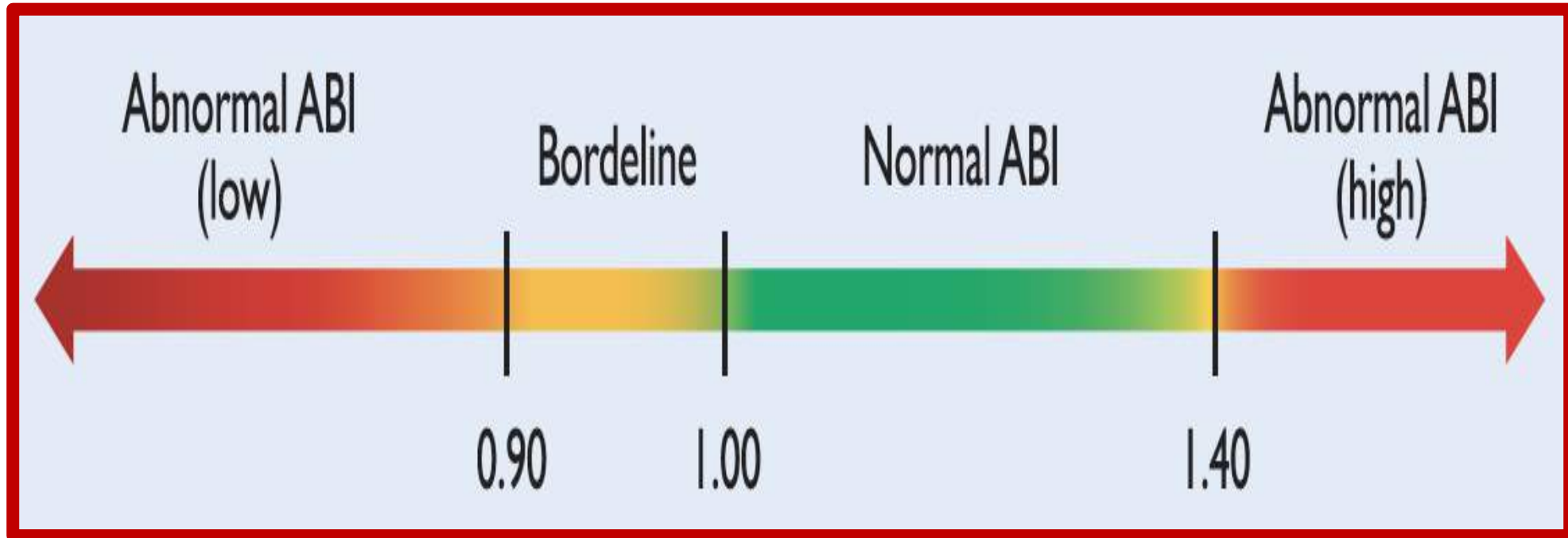


- **Ankle-brakial indeks (ABI)**
- Her 2 ayak bileğinden ölçülen en yüksek sistolik basıncın en yüksek brakial sistolik basınca oranıdır
- $ABI = \frac{\text{Ayak bileği basıncı}}{\text{Brakial basınç}}$

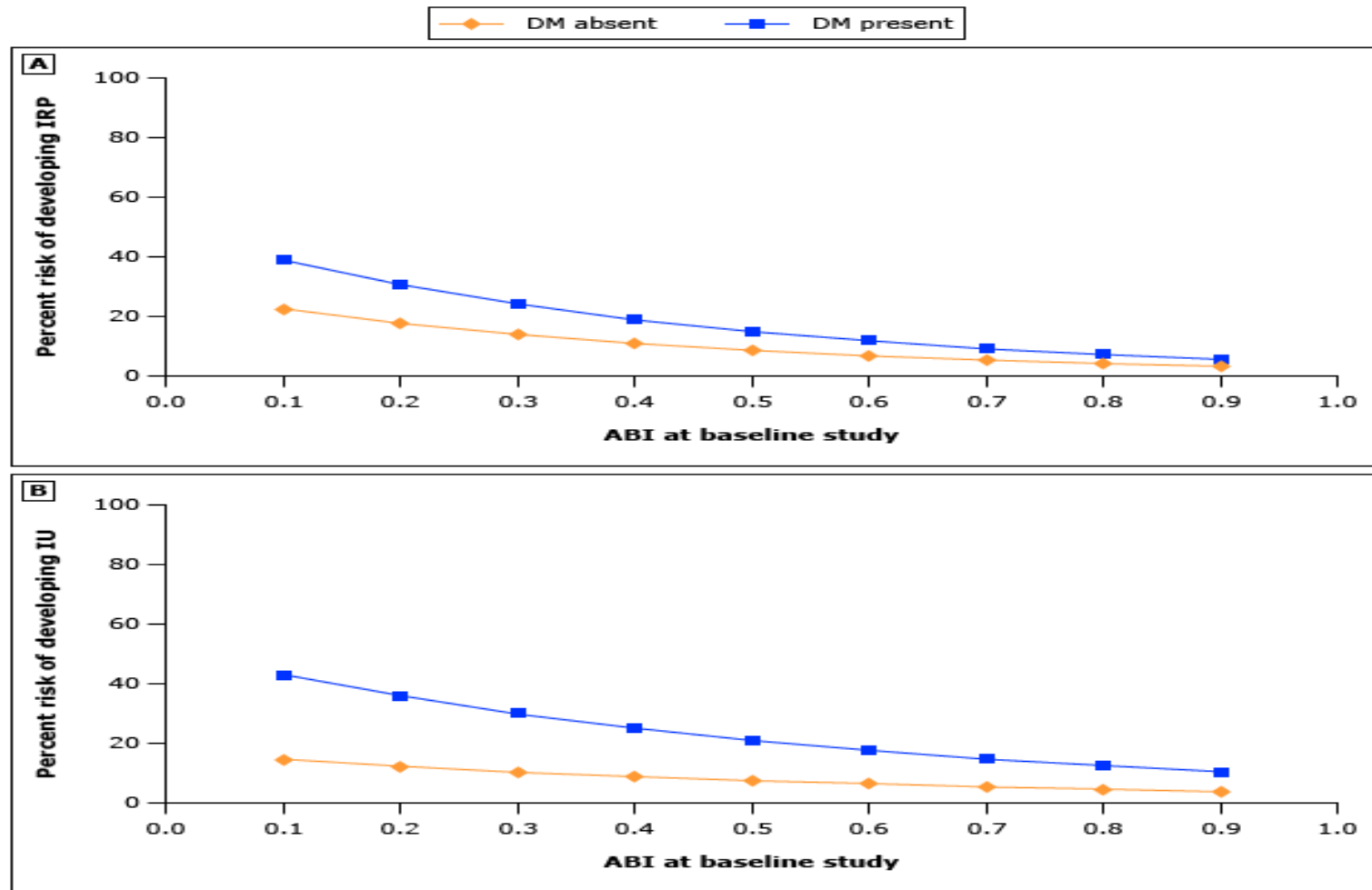




# Abi Değerlendirilmesi



## Ischemic pain and ulceration in patients with diabetes

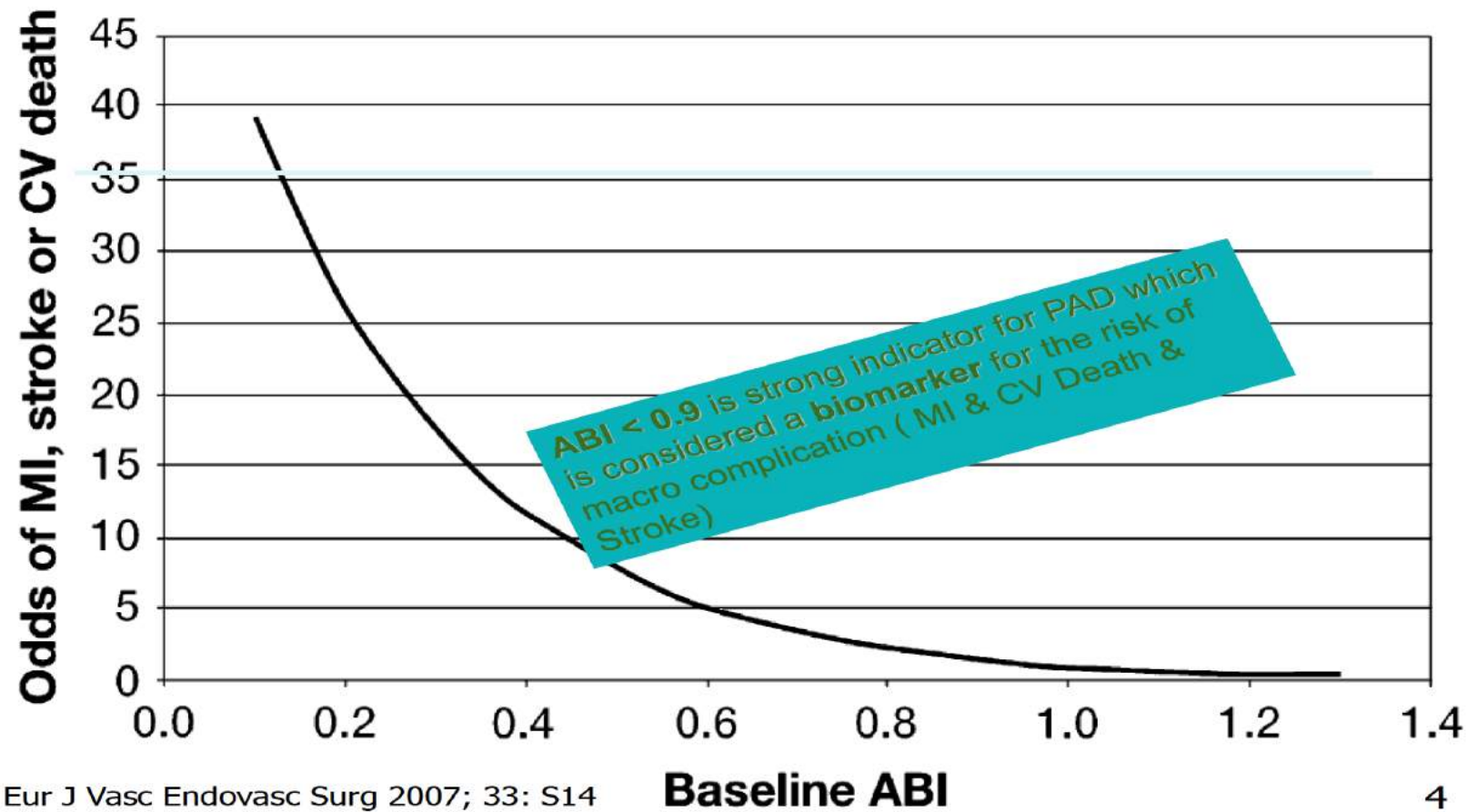



The graphs show the incidence of IRP and risk of IU in a cohort of 1244 men with diabetes and intermittent claudication. The risks for IRP or IU were significantly higher compared with men without diabetes for every level of reduction in ankle perfusion pressure. The cumulative 10-year risks of developing IRP or IU were 30 and 23%, respectively.

DM: diabetes mellitus; IRP: ischemic rest pain; ABI: ankle-brachial index; IU: ischemic ulceration.

Reproduced from: Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, et al. Natural history of claudication: long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg* 2001; 34:962. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®



- Düşük ABI (<0.9)  PAH
- ABI (>0.9) PAH'ı dışlamada güvenilir olmayabilir



# Toe-brachial index Ölçümü



- Toe-brachial index (TBI) başparmak basıncının yüksek olan brakial sistolik basınca oranı ile bulunur.
- TBI değerleri ABI değerlerine göre daha kesindir çünkü ayak bileği arterlerinin kompresibilitesi ateroskleroza bağlı azalmış olabilir.
- Parmak basıncı bilek basıncından 30 mmHg daha düşüktür.

Mutlak basınç

< 30 mmHg ► İstirahat ağrısı

< 20-30 mmHg ◻► iyileşmeme

TBI  $\leq$  0.7 ◻► PAH



# Transkutanöz Oksijen (tcpO2 / TCOM)

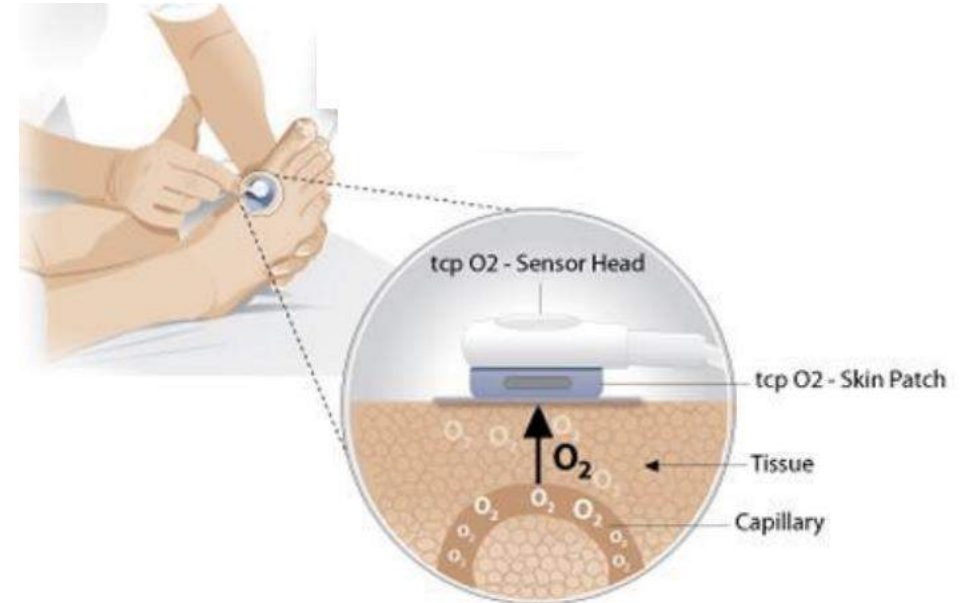
- Deride lokal kapillerler tarafından sağlanan oksijen basıncını ölçer
  - Yara iyileşme potansiyelini tahmin eder
  - Küçük damar hastalığının derecesini belirlemeye yardımcı olur
  - Ampütasyon seviyesini doğru bir şekilde belirler
  - Tedavinin etkinliğini monitörize eder.
  - HBO tedavisi için adaylığı belirler

Referans Değerler:

50-70 mmHg Normal

< 40 mmHg Bozulmuş yara iyileşmesi

< 30 mmHg Kritik ekstremite iskemisi



# Diğer Vasküler Testler

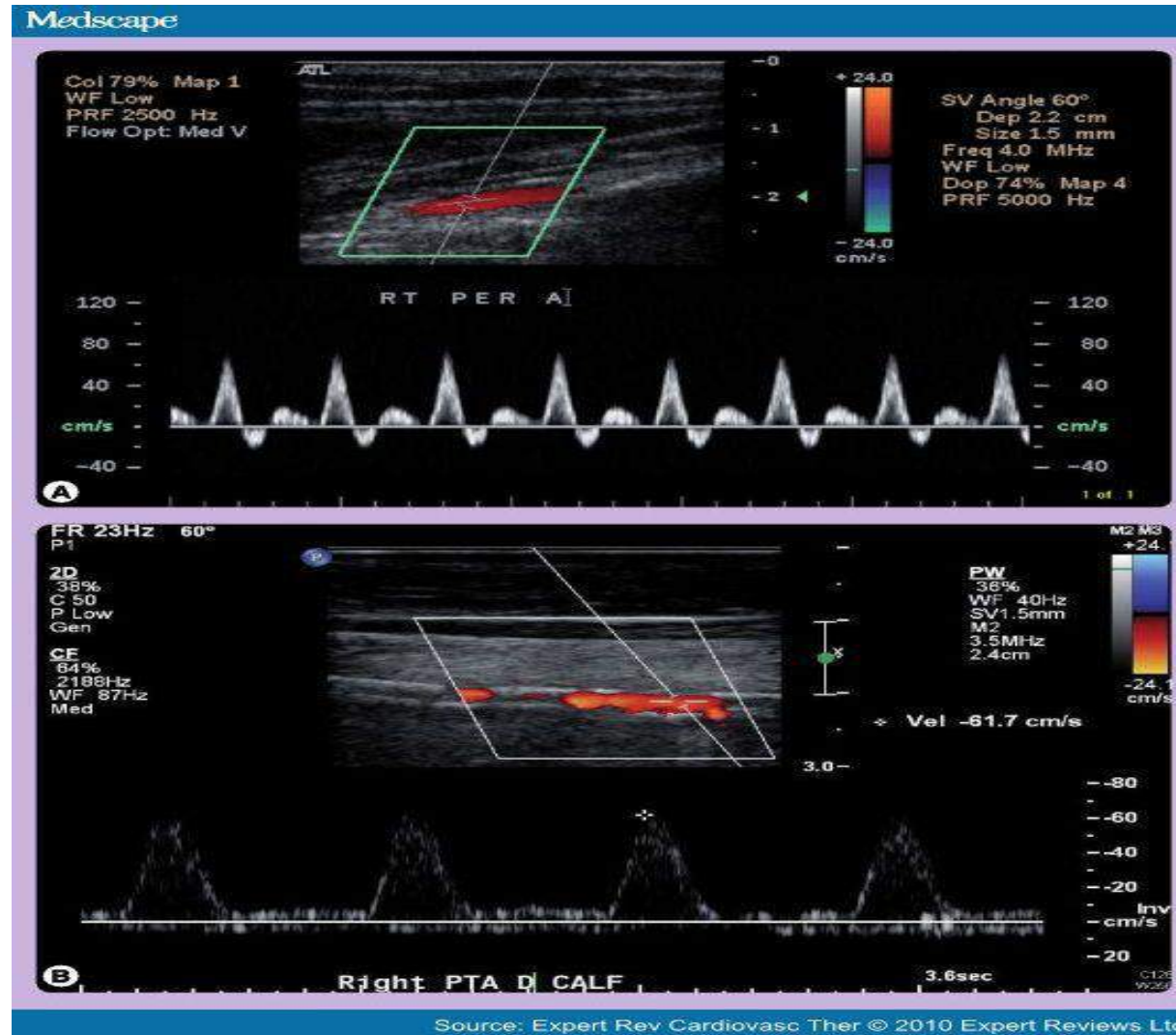
- Pulse Volume Recording (PVR)
- Segmental pressures
- Lokal ısıtmaya doku cevabı (Heatcontrolled laser Doppler)
- Doku perfüzyon basıncı(SPP)
- Sintigrafi

# Görüntüleme Yöntemleri

- Doppler ultrasonografi,
- Manyetik rezonans anjiyografi
- Bilgisayarlı tomografik anjiyografi
- Anjiyografi



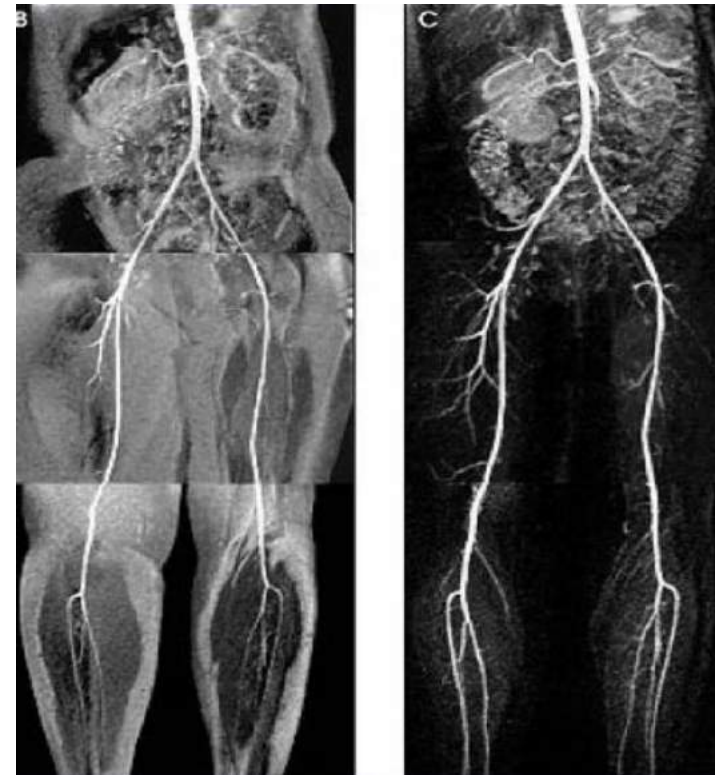
# Doppler USG



## BT Anjiografi



## MR Anjiografi



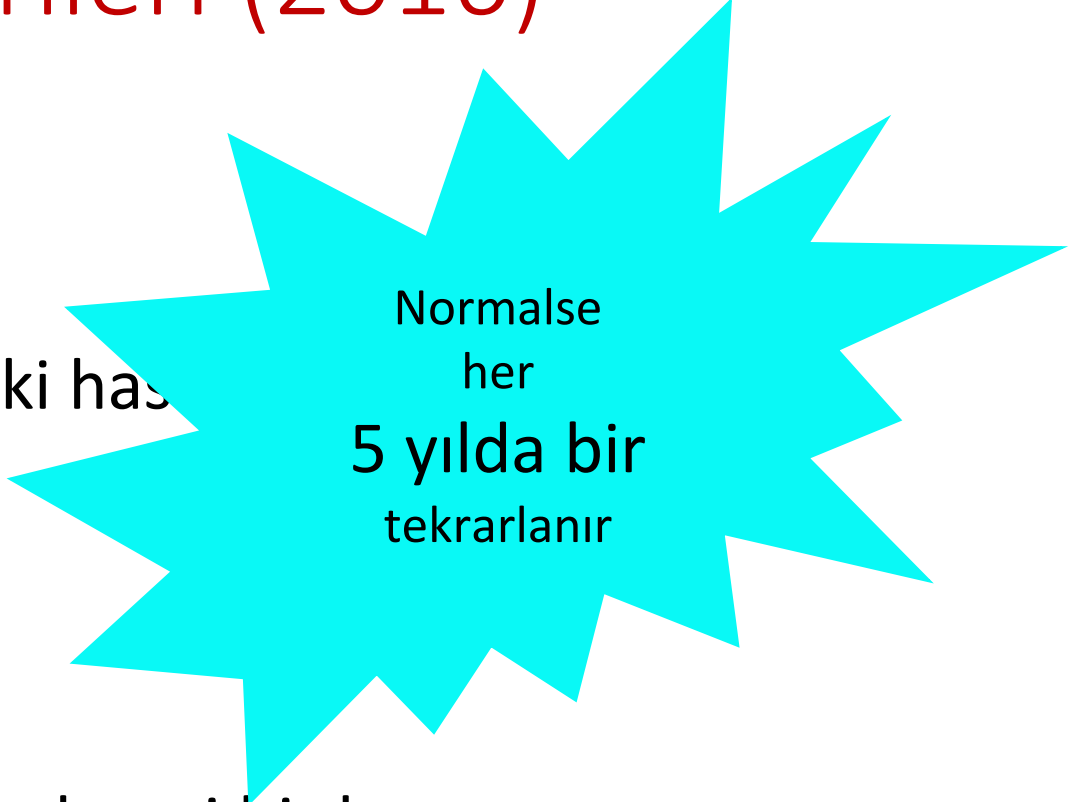
# Dijital Subtraksiyon Anjiografi



# ABİ Taraması için ADA önerileri (2016)

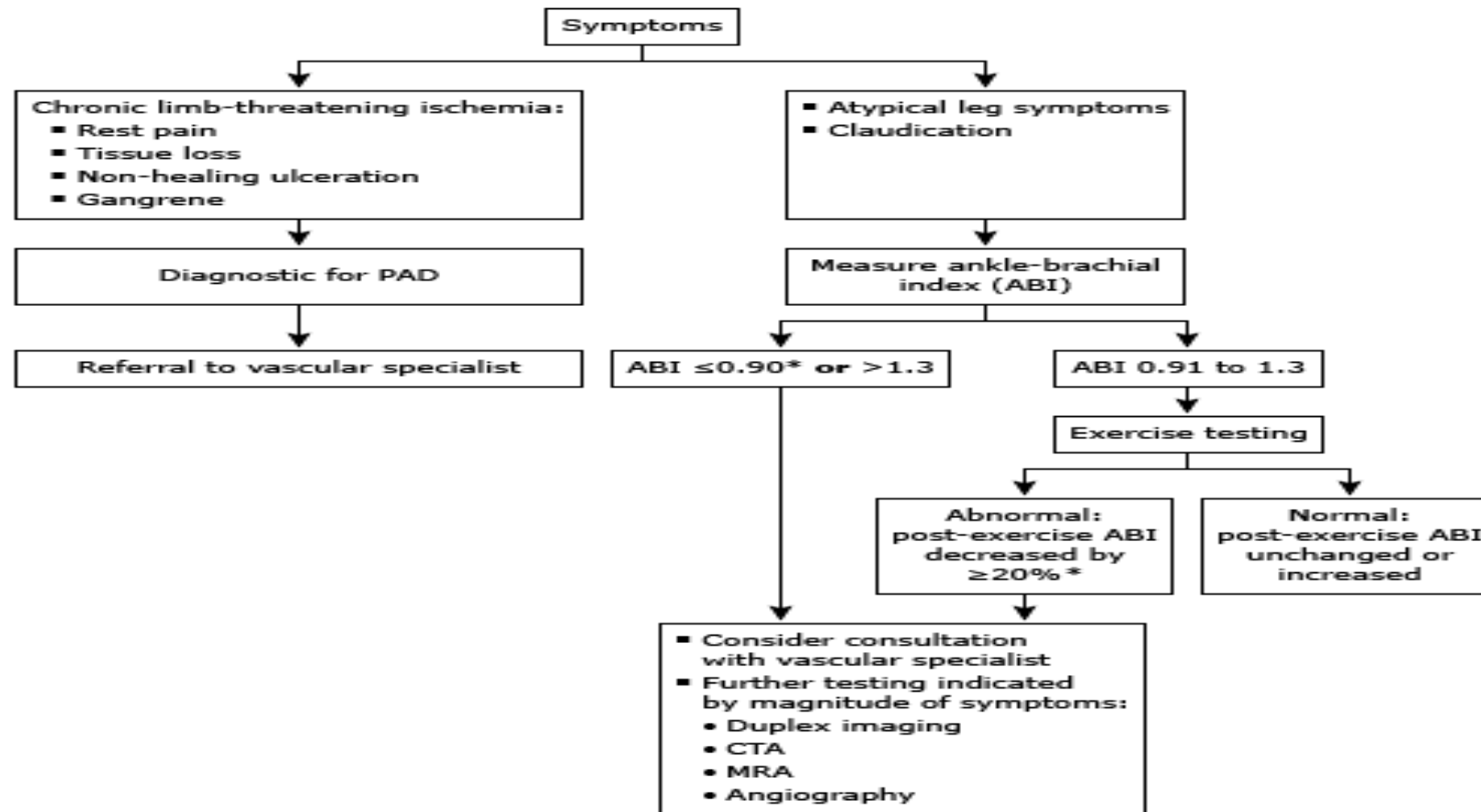
(Kimlerde Ölçülmeli?)

- 50 yaş ve üstü diyabetik hastalar
- Diğer PAH riskine sahip 50 yaşın altındaki hastalar
  - sigara,
  - hipertansiyon
  - dislipidemi veya
  - diyabet süresi 10 yıl
- PAH semptomları veya belirtileri olan herhangi bir hasta



Normalse  
her  
5 yılda bir  
tekrarlanır

## Algorithm for vascular testing in symptomatic PAD



Patients with diabetes or end-stage renal disease may have falsely elevated ABIs as a result of arterial calcification. The toe-brachial index may be more accurate.

PAD: peripheral artery disease; CTA: computed tomographic angiography; MRA: magnetic resonance angiography.

\* Diagnostic for PAD.

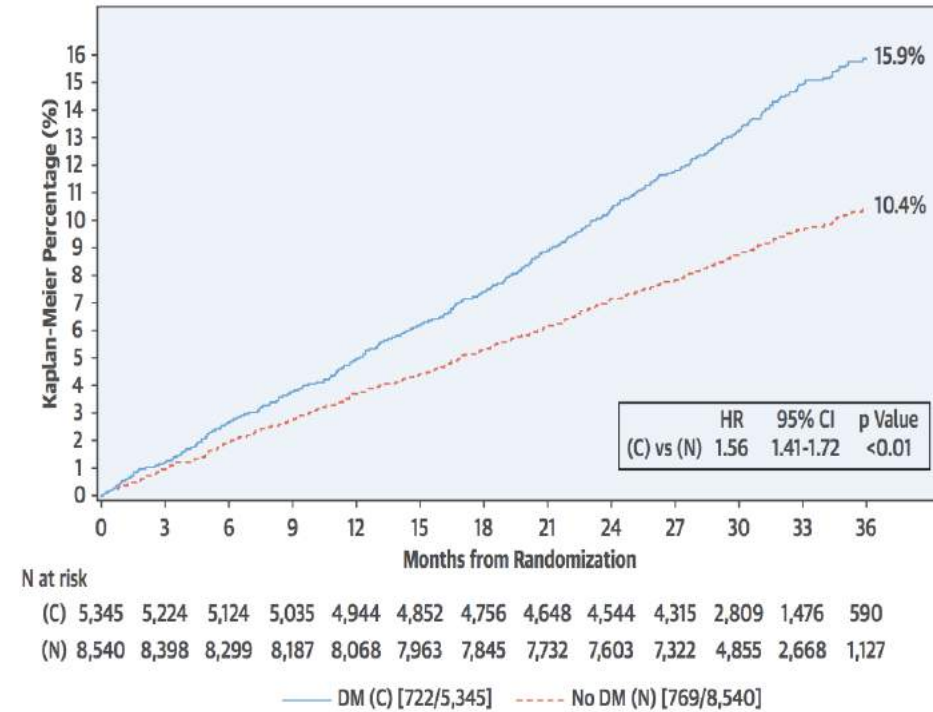


# Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease

## The EUCLID Trial

Cecilia C. Low Wang, MD,<sup>a,b</sup> Juuso I. Blomster, MD,<sup>c,d</sup> Gretchen Heizer, MS,<sup>e</sup> Jeffrey S. Berger, MD, MS,<sup>f</sup>

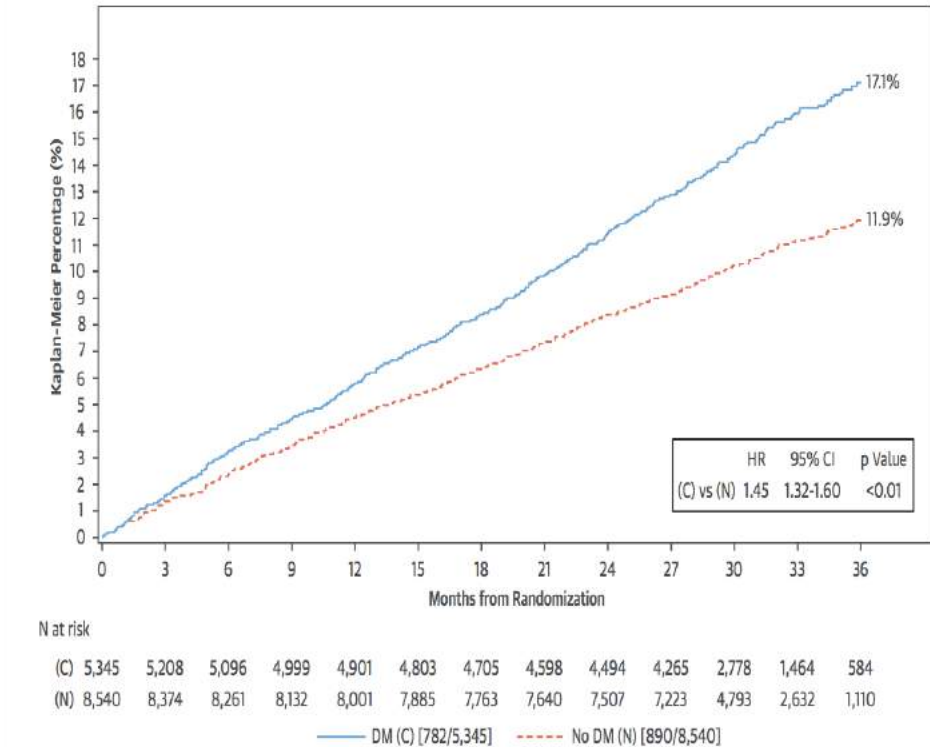
**CENTRAL ILLUSTRATION** Cardiovascular and Limb Outcomes in Diabetes and Peripheral Artery Disease: Kaplan-Meier Plot of Primary Efficacy Endpoint



Low Wang, C.C. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(25):3274-84.

These data are a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, and ischemic stroke (full analysis set). C = diabetes group; CI = confidence interval; DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio; N = no diabetes group.

**FIGURE 1** Kaplan-Meier Plot of Composite of CV Death, MI, Ischemic Stroke, and ALI (Full Analysis Set)

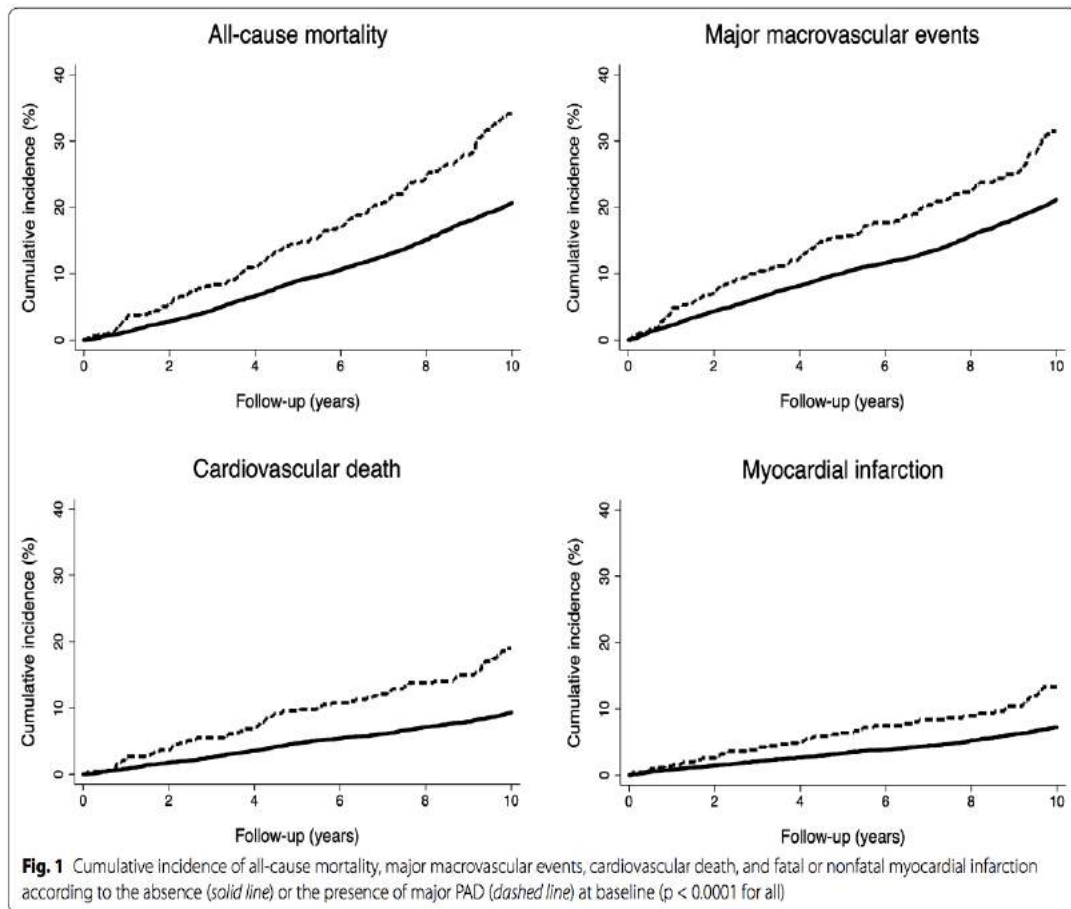


ALI = acute limb ischemia; C = diabetes group; CI = confidence interval; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio; MI = myocardial infarction; N = no diabetes group.

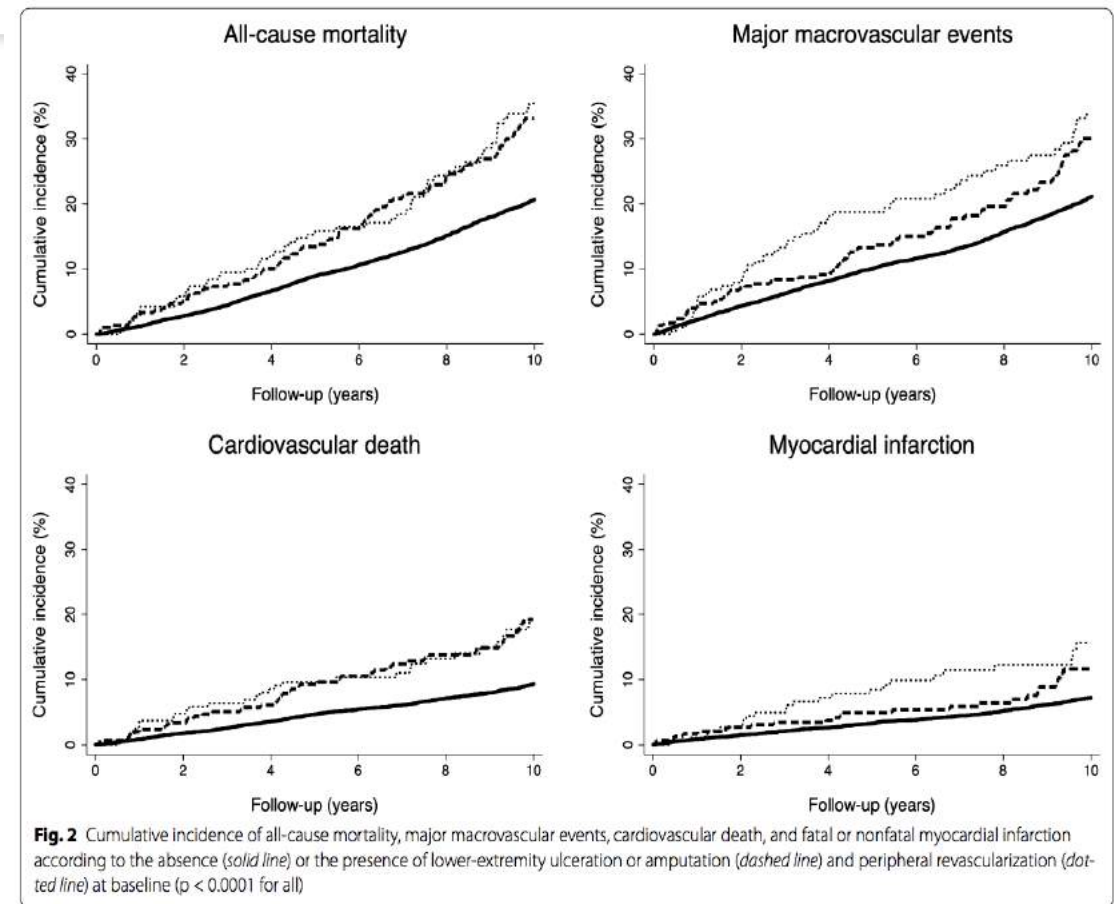


# Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study

Kamel Mohammedi<sup>1\*</sup>, Mark Woodward<sup>1,2,3</sup>, Yoichiro Hirakawa<sup>1</sup>, Sophia Zoungas<sup>1,4</sup>, Stephen Colagiuri<sup>5</sup>, Pavel Hamet<sup>6</sup>, Stephen Harrap<sup>7</sup>, Neil Poulter<sup>8</sup>, David R. Matthews<sup>9</sup>, Michel Marre<sup>10,11,12</sup>, John Chalmers<sup>1</sup> and on behalf of the ADVANCE Collaborative Group

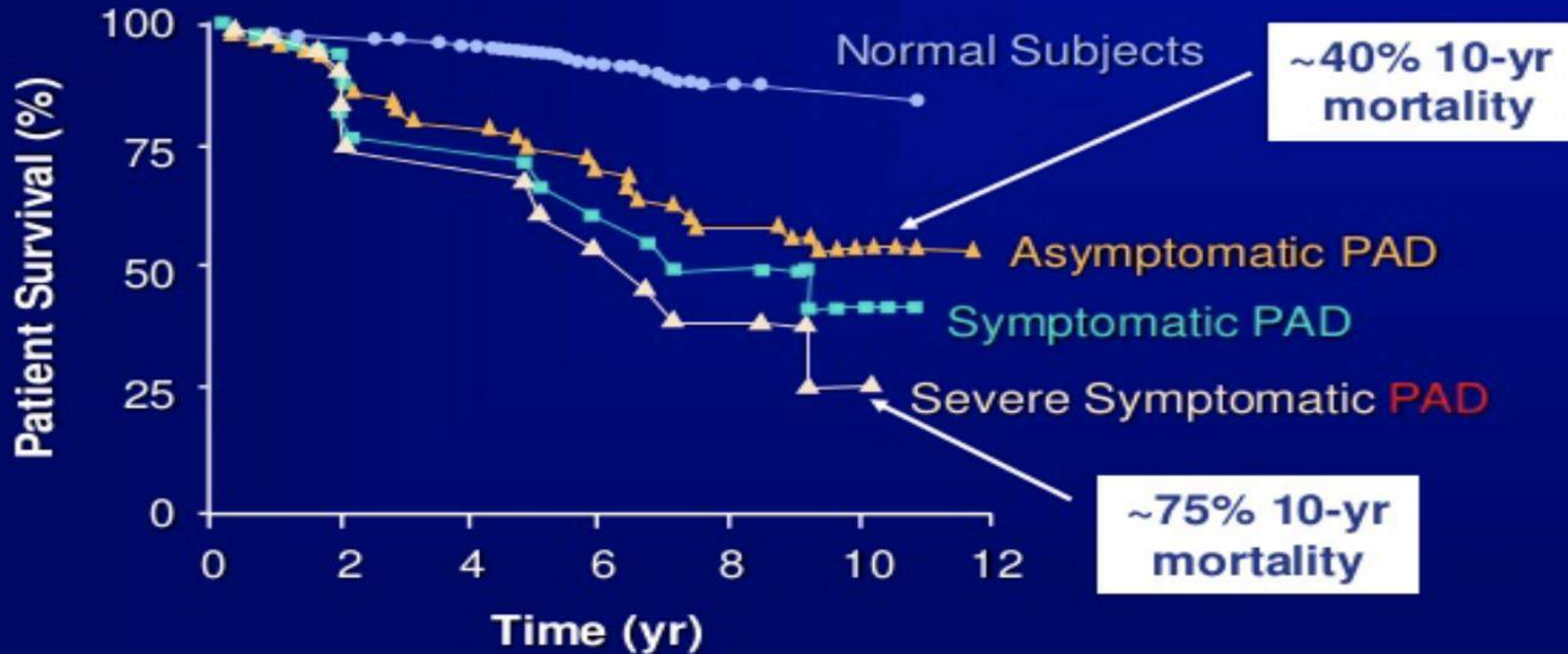


**Fig. 1** Cumulative incidence of all-cause mortality, major macrovascular events, cardiovascular death, and fatal or nonfatal myocardial infarction according to the absence (solid line) or the presence of major PAD (dashed line) at baseline ( $p < 0.0001$  for all)



**Fig. 2** Cumulative incidence of all-cause mortality, major macrovascular events, cardiovascular death, and fatal or nonfatal myocardial infarction according to the absence (solid line) or the presence of lower-extremity ulceration or amputation (dashed line) and peripheral revascularization (dotted line) at baseline ( $p < 0.0001$  for all)

# Periferik Arter Hastalığında Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite





# Tedavi Amaçları

- Semptom kontrolü
- Uzun kaybının önlenmesi
- Diğer makrovasküler hastalıkların önlenmesi

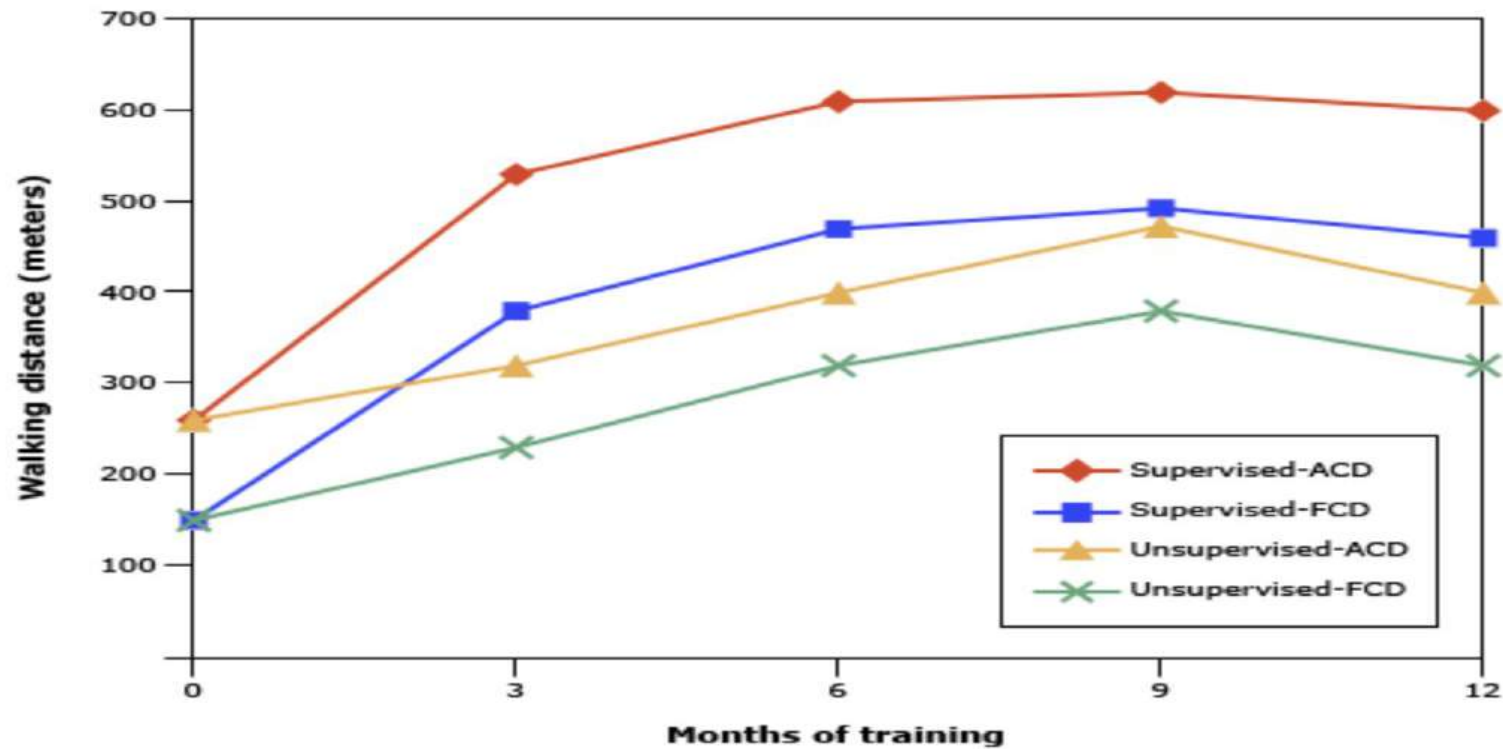
# Tedavi

- Risk faktörlerinin modifiye edilmesi
- Egzersiz tedavisi
- Antiplatelet tedavi
- Semptomların medikal tedavisi
- Revaskülarizasyon prosedürleri

# PAH' da Egzersiz

- Baldır kan akışında artış
- Endotel fonksiyonu ve endotel bağımlı vazodilatasyonda artış
- Serbest radikallerde azalma, lokal inflamasyonda (kas iskemisinin neden olduğu) azalma
- Kas mimarisinde iyileşme
- Kas mitokondriyal kapasitesinde gelişme
- Kas gücü ve dayanıklılığında ve egzersiz ağrı toleransında artış
- Vasküler anjiyogenezin indüksiyonu
- Mitokondri, kas metabolizması ve kas fonksiyonlarında iyileşme
- Eritrosit agregasyonu ve kan viskozitesinde azalma

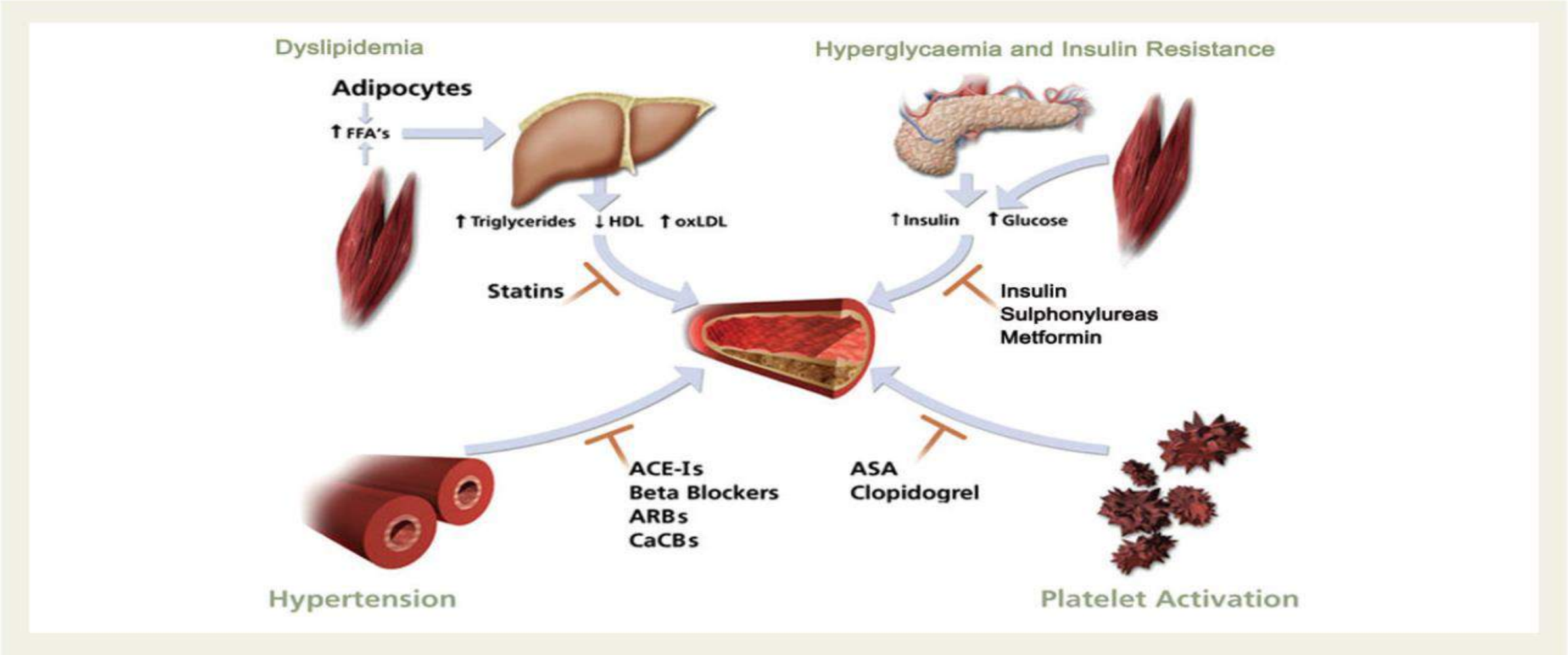
## Benefit of supervised exercise therapy in claudication



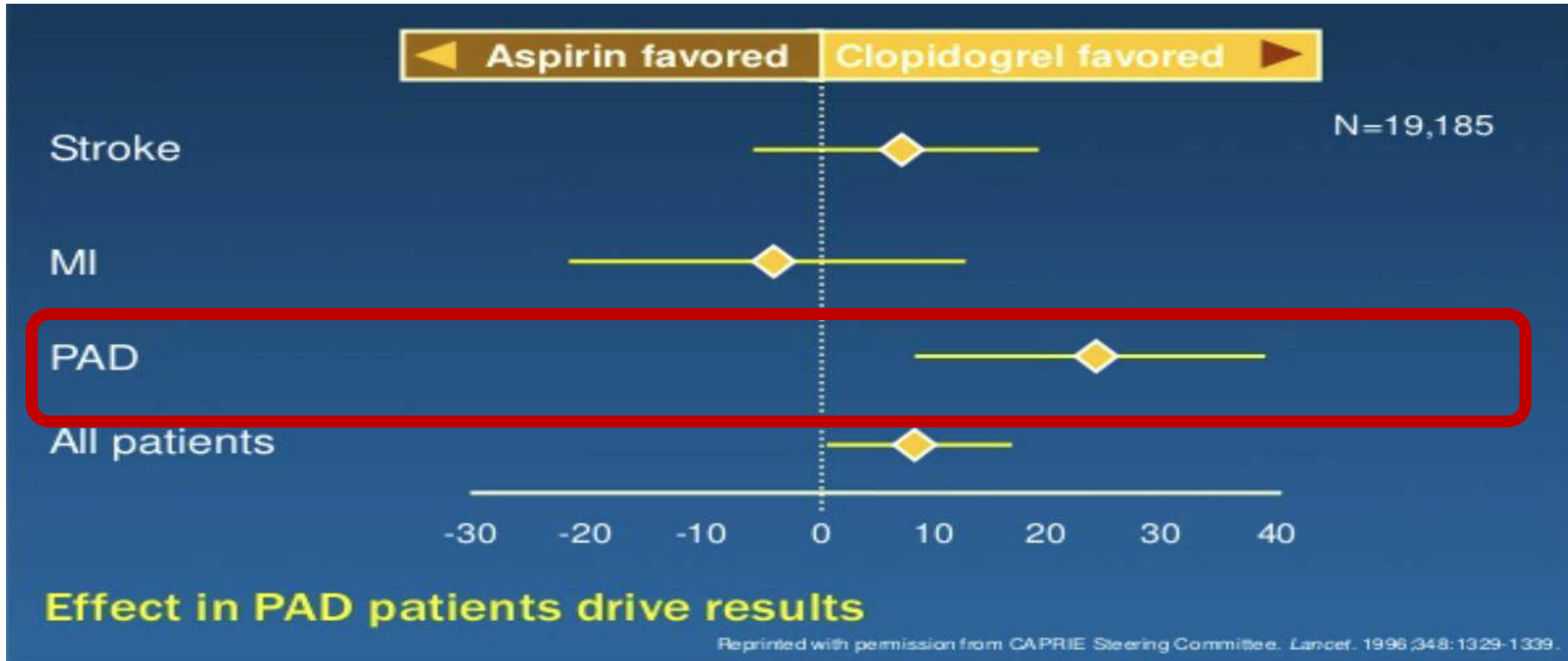
ACD: absolute claudication distance; FCD: functional claudication distance.

Data from: Nicolai, SP, Tejjink, JA, Prins, MH, et al. Multicenter randomized clinical trial of supervised exercise therapy with or without feedback versus walking advice for intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2010; 52:348.

# Risk Faktörlerinin Tedavisi



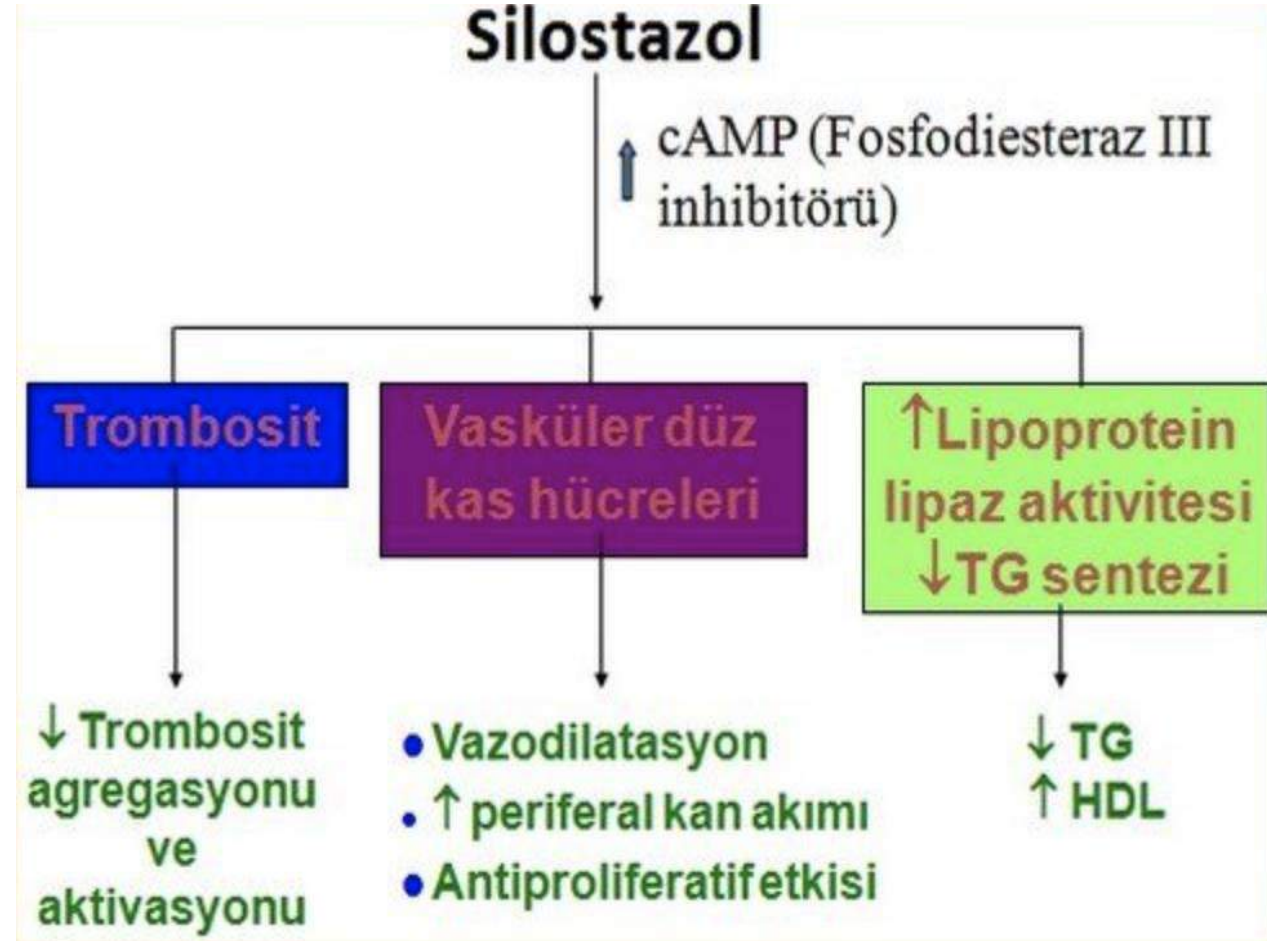
# AS Vasküler Hastalığı Olanlarda Risk Azalması



# Semptomların Tedavisi-Klodikasyo

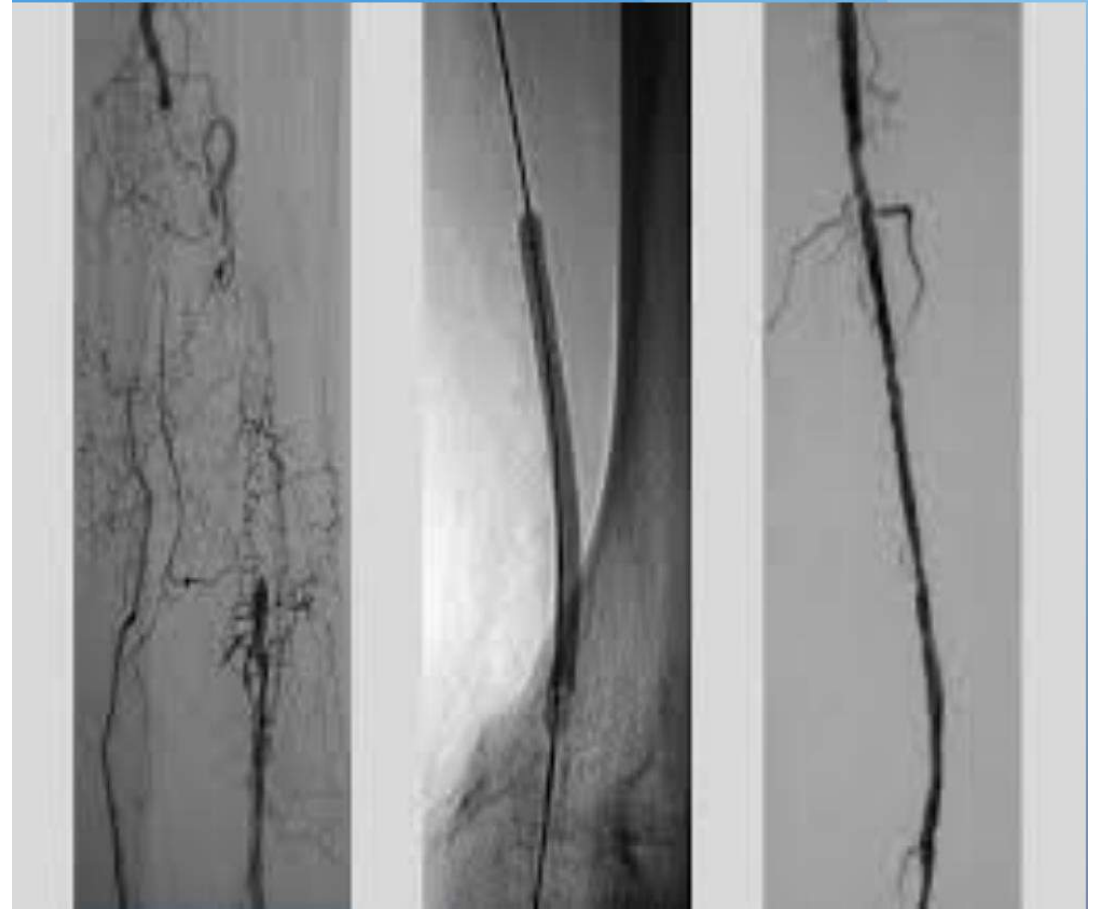
- **Silostazol:** ilk seçilecek ilaç
- Alt ekstremitelerde periferik arter hastalığı ve intermittan klodikasyonu olan hastalarda semptomları iyileştirmek ve yürüme mesafesini artırmak için etkili bir ilaçtır.
- Yaşamı kısıtlayıcı klodikasyonu olan tüm hastalarda önerilmektedir. Silostazol ciddi KKY ve KC yetm.de kontrendikedir.

**Pentoxifilin:** eritrosit fleksibilitesini artırır. Vasoterapötik etkilidir.



# Girişimsel Tedavi

- Cerrahi
  - Bypass
  - Endarterektomi
- Anjioplasti
- Stent
- Aterektomi
- Trombektomi





Lin et al. *Cardiovasc Diabetol* (2021) 20:91  
<https://doi.org/10.1186/s12933-021-01276-9>

Cardiovascular Diabetology

**ORIGINAL INVESTIGATION**

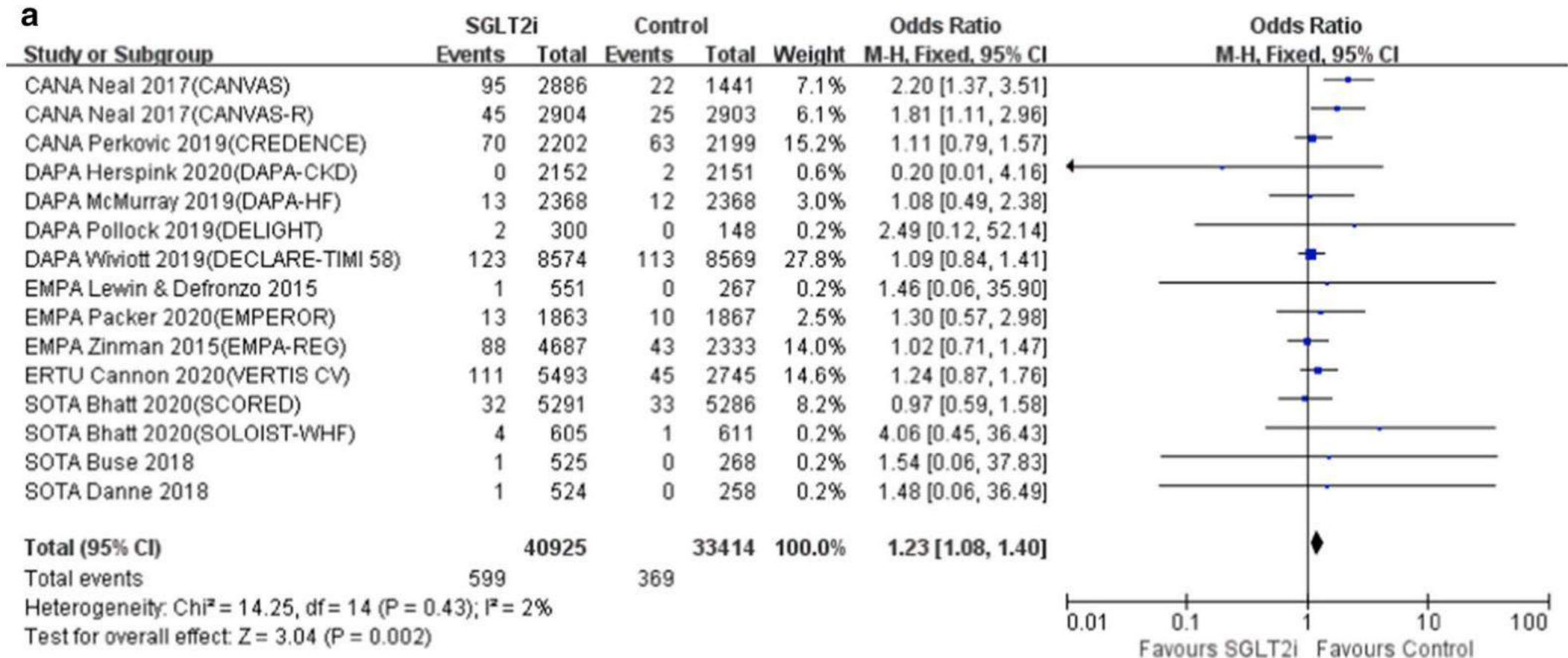
**Open Access**

# SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis

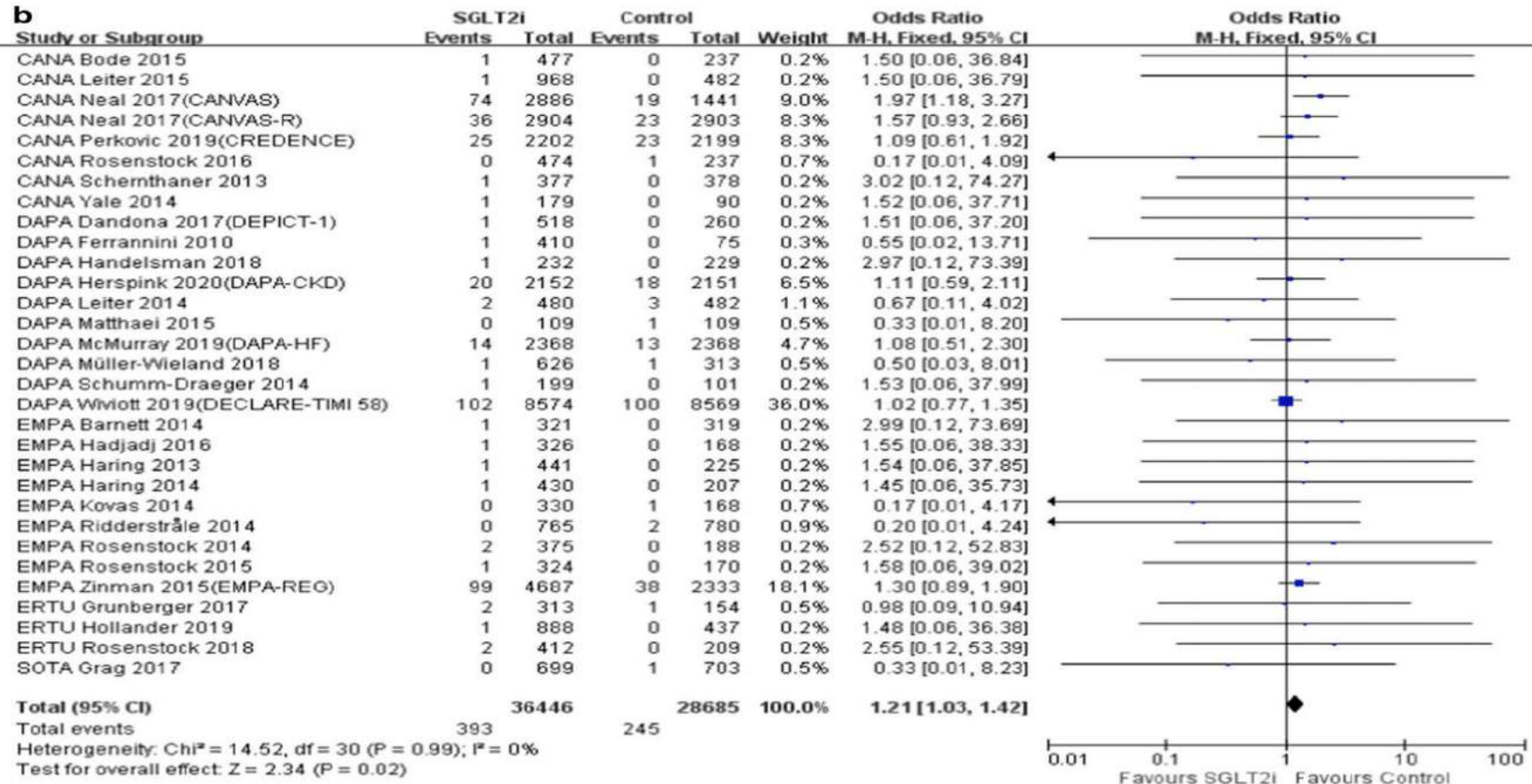


Chu Lin<sup>1†</sup>, Xingyun Zhu<sup>1†</sup>, Xiaoling Cai<sup>1\*</sup>, Wenjia Yang<sup>1</sup>, Fang Lv<sup>1</sup>, Lin Nie<sup>2</sup> and Linong Ji<sup>1\*</sup>

# SGLT2i ile Ampütasyon Riski



# SGLT2i ile PAH Riski

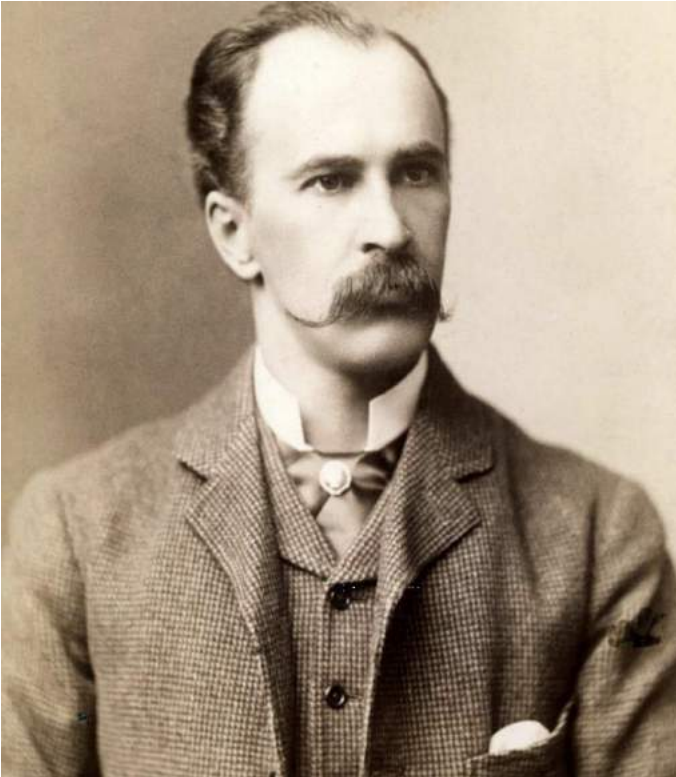


# Sonuç Olarak...

- Periferik vasküler hastalık diyabetiklerde non-diyabetiklere göre daha sık görülür, daha hızlı seyreder, multi segmenter tutulum gösterir, daha çok popliteal arter ve distalini tutar.
- Çoğunlukla ileri dönemde tanı alır, buna bağlı amputasyon oranları ve mortalite, non-diyabetiklere göre çok daha yüksektir.
- Bu nedenle diyabetik hastalar uygun şekilde taramalı, erken tanı konulmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.
- Daha da önemli olan nokta, risk faktörlerinin iyi bir şekilde yönetimi ile PAH gelişiminin önlenmesidir.

*“A man is only as old as his arteries”*

Sir William Osler  
First Director of Medicine,  
John Hopkins Hospital



İlginiz İçin Teşekkür Ederim